



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACIDUM OBETICHOLICUM

INDICAȚIE: tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA

Data depunerii dosarului
Numărul dosarului

05.12.2023
38058

PUNCTAJ: 35



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ACIDUM OBETICHOLICUM

1.2. DC: Ocaliva 5 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: A05AA04

1.4. Data eliberării APP: 12 decembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: ADVANZ PHARMA Limited Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din HDPE x 30 compr.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

Denumire Comercială	Ocaliva 5 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	12414,39 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	413,813 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică

Ocaliva este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

Doze

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticholic, trebuie cunoscut statusul hepatic al pacientului. Faptul că pacientul are ciroză decompensată (inclusiv Child-Pugh clasa B sau C) sau a avut un eveniment de decompensare anterior trebuie stabilit anterior inițierii tratamentului, întrucât acidul obeticholic este contraindicat la acești pacienți. Doza inițială de acid obeticholic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni.

După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticholic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticholic.

Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice.

Pentru pacienți care prezintă intoleranță severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:

- Doza de acid obeticholic poate fi redusă la:
 - 5 mg o dată la două zile, pentru pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi.
 - 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți care nu tolerează 10 mg o dată pe zi.
- Doza de acid obeticholic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
- Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obține răspunsul optim.

Încetarea tratamentului cu acid obeticholic poate fi luată în considerare la pacienții care continuă să prezinte prurit intolerabil persistent.

Rășini care leagă acizii biliari

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari, se va administra acid obeticholic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie ignorată și trebuie reluat programul obișnuit pentru doza următoare. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Acidul obeticholic este contraindicat la pacienții cu ciroză decompensată (de exemplu, Child-Pugh clasa B sau C) sau cu eveniment de decompensare anterior.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Există date limitate referitoare la pacienți vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a acidului obeticholic la copii și adolescenți în tratamentul CBP.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Pacienți cu ciroză decompensată (de exemplu, Child-Pugh clasa B sau C) sau cu eveniment de decompensare anterior.
- Pacienți cu obstrucție biliară completă.



Mod de administrare

Comprimatul se ia pe cale orală cu sau fără alimente.

Mecanism de acțiune

Acidul obeticholic este un agonist selectiv și puternic pentru receptorul farnesoid X (FXR), un receptor nuclear exprimat la concentrații ridicate în ficat și intestin. FXR este considerat un regulator important al acizilor biliari și al căilor infamatorii, fibrotice și metabolice. Activarea FXR reduce concentrațiile acizilor biliari în hepatocitul intracelular prin suprimarea sintezei de novo din colesterol, precum și prin creșterea transportului de acizi biliari din hepatocite. Aceste mecanisme limitează dimensiunea globală a volumului de acizi biliari circulanți odată cu promovarea colerezei, reducând astfel expunerea hepatică la acizi biliari.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Gottlieb Pharmaceuticals SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ACIDUM OBETICHOLICUM și DC OCALIVA 5 mg comprimate fimate pentru indicația terapeutică: *„Ocaliva este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru **stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**”*.

Menționăm că la data de 27 Iulie 2010, Comisia Europeană prin decizia EU/3/10/753 a acordat desemnarea orfană către Intercept Pharma Italia pentru DCI Acid 6 alfa-etil-chenodeoxicolic cunoscut și ca acidum obeticholicum pentru tratamentul cirozei biliare primitive. La data de 14 Octombrie 2016, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane (COMP) a finalizat revizuirea desemnării orfane pentru medicamentul cu DC Ocaliva și a recomandat menținerea desemnării orfane a medicamentului Ocaliva pentru tratamentul cirozei biliare primitive. La data de 12 Decembrie 2016 Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a autorizat condiționat medicamentului cu DC Ocaliva pentru *tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA*, conform deciziei nr. 8685/12.12.2016, **cu menținerea desemnării orfane până la data de 15 Decembrie 2026**. Această indicație se încadrează în domeniul de aplicare al indicației orfane desemnate a produsului: *„tratamentul cirozei biliare primitive”*. Medicamentul cu DCI Acidum obeticholicum și DC Ocaliva este inclus în registrul Orphanet având numărul

EMA/H/C/4093/. Prin urmare, la data prezentei evaluări medicamentul cu DCI ACIDUM OBETICHOLICUM și DC Ocaliva are statut de medicament orfan pentru indicația depusă.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 27 Mai 2020 acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru medicamentul cu DC Ocaliva 5 mg comprimate filmate cu **desemnare orfană** pentru „*tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA*”.

Locul în strategia terapeutică: medicamentul cu DC Ocaliva este **tratament de linia a doua**, care poate fi administrat fie în combinație cu UDCA în caz de răspuns inadecvat la UDCA, fie ca monoterapie în caz de intoleranță la UDCA.

Luând în considerare următoarele elemente:

- rezultatele fazei de extensie cu durata 3 ani a studiului clinic de fază III (POISE) care sugerează menținerea eficacității asupra obiectivelor biologice;
- caracteristicile pacienților incluși în acest studiu care se aflau în principal într-un stadiu incipient al bolii și absența unor date solide privind eficacitatea acidului obeticholic pentru stadiile mai avansate și mai severe ale bolii;
- așteptarea unor date solide privind regresia fibrozei hepatice, dar mai ales a datelor clinice (supraviețuirea fără transplant, decompensarea bolii) în special în stadiile avansate ale bolii;
- date insuficiente disponibile privind utilizarea medicamentului Ocaliva ca monoterapie (o situație totuși rară);
- profilul de siguranță care evidențiază:
 - o pruritul (care este și un simptom al bolii) ca eveniment advers frecvent și care reprezintă un motiv pentru întreruperea tratamentului;
 - o leziuni hepatice identificate ca un potențial risc semnificativ în planul de management al riscului,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul cu DC OCALIVA nu asigură nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru tratamentul colangitei biliare primitive la adulți.



NICE/SMC

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 26 Aprilie 2017 raportul de evaluare nr. TA443, pentru medicamentul acid obeticholic, având indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, acidul obeticholic **este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA, numai în cazul în care compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial stabilit.**

Conform raportului de evaluare nr. 1232/17 publicat la data de 5 Mai 2017 pe **site-ul SMC**, medicamentul acid obeticholic (DC Ocaliva), pentru indicația precizată la punctul 1.9, **este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland, ca urmare a aplicării procedurii de evaluare a medicamentelor orfane.**

Decizia a avut la bază rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, de fază III în care tratamentul cu acid obeticholic (+/- acid ursodeoxicolic administrat concomitent) la pacienții cu colangită biliară primitivă în stadiu incipient și răspuns slab sau intoleranță la acidul ursodeoxicolic, a fost asociat cu o rată de răspuns mai mare la 12 luni în comparație cu placebo.

Acest aviz SMC ia în considerare beneficiile unui sistem de acces al pacientului (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea acidului obeticholic și depinde de disponibilitatea continuă a acestuia în cadrul NHS Scotland sau de un preț de listă care este echivalent sau mai mic. Acest aviz ia în considerare opiniile de la o întâlnire de implicare a pacientului și a clinicianului (PACE).

De asemenea, Comitetul a luat în considerare beneficiile acidului obeticholic în contextul deciziei SMC privind factorii modificatori care pot fi aplicați atunci când se obțin valori mari ale rapoartelor cost-eficacitate și a fost de acord cu îndeplinirea criteriului absenței altor tratamente cu beneficii dovedite. **În plus, pentru că acidul obeticholic este un medicament orfan, SMC poate accepta o incertitudine mai mare în modelul economic.**

IQWIG/G-BA

Raportul de evaluare IQWIG G17-01/07.04.2017 precizează că medicamentul Ocaliva utilizat pentru indicația de la punctul 1.9 **are statut de medicament orfan**, fiind aprobat pentru tratamentul unei afecțiuni rare și astfel, **conform secțiunii 35a, paragraful 1, teza 10 din Codul social, Cartea V a Codului social, se consideră că beneficiul adițional al medicamentelor orfane este deja dovedit în baza autorizației de punere pe piață.**

Conform deciziei G-BA din 6 Iulie 2017, **beneficiul adițional al acidului obeticholic se consideră dovedit prin autorizarea medicamentului cu DC Ocaliva ca medicament orfan.**

În acest context, beneficiul terapeutic adițional a fost acordat de către autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania luând în considerare statutul de medicament orfan al DC Ocaliva.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Gottlieb Pharmaceuticals SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC Ocaliva 5 mg comprimate filmate este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **15 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie** după cum urmează: Austria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, **Scotia**, Marea Britanie și Ungaria.

Menționăm că Scoția reprezintă un stat al Marii Britanii, astfel că **punctajul se va acorda pentru statutul de rambursare în 14 state.**

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Colangita biliară primitivă

Epidemiologie

Colangita biliară primitivă (CBP) cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă este o boală hepatică rară, gravă, care pune viața în pericol, caracterizată prin coleastăză cu afectarea progresivă a fluxului biliar în ficat, având ca rezultat creșterea concentrației acizilor biliari la nivel hepatocelular. Acizii biliari la concentrații crescute pot fi toxici pentru ficat. O astfel de leziune hepatocelulară are ca rezultat un răspuns inflamator local și este semnalată din timp de secreția de fosfatază alcalină (ALP). Doarece boala este asimptomatică în stadiile incipiente și diagnosticul este dificil, există riscul ca pacienții să nu fie diagnosticați până când nu au apărut leziuni hepatice semnificative. **La pacienții cu un răspuns inadecvat la terapie, boala progresează frecvent spre fibroză hepatică și ciroză, decompensare hepatică și deces, cu excepția cazului în care pacientul este supus unui transplant de ficat.**

Speranța de viață pentru pacienții cu CBP netratată este de aproximativ zece ani. Progresia bolii poate varia mult de la un pacient la altul; unii pacienți progresează spre decompensare în decursul mai multor ani, iar alții rămân asimptomatici mai mult de un deceniu. CBP netratată progresează cu o rată medie de 1 etapă histologică la fiecare 1,5-2 ani, jumătate dintre cazuri dezvoltând ciroză la 4 ani și doar 20% din cazuri rămân stabile în timp. **Pacienții tratați au o reducere de 5 ori a ratei de progresie spre ciroză dacă sunt diagnosticați într-un stadiu histologic precoce.** Cu toate acestea, prezența fibrozei avansate (stadiul 3/4) la diagnostic este un predictor independent al supraviețuirii slabe fără transplant chiar dacă răspunsul biochimic a fost obținut în urma tratamentului cu UDCA.



Ratele de incidență și prevalență pentru CBP în Europa, America de Nord, Asia și Australia variază de la 0,33 la 5,8 la 100.000 de locuitori, respectiv, de la 1,91 la 40,2 la 100.000 de locuitori. Femeile sunt mai predispuse față de bărbați să dezvolte boala (rata este de aproximativ 10:1) și pacienții sunt diagnosticați de obicei la vârste cuprinse între 40 și 60 de ani. Se estimează că 1 din 1000 de femei cu vârsta mai mare de 40 de ani este afectată de boală. Datele recente arată că bărbații și pacienții diagnosticați înainte de vârsta de 50 de ani au un prognostic mai slab. Se crede că boala prezintă predispoziții genetice și poate fi declanșată de un răspuns la expunerea la anumiți factori precum infecții sau substanțe chimice, urmat de un răspuns autoimun.

Diagnostic. Prezentare clinică

Prezența anticorpilor antimitocondriali (AMA) care vizează o lipoproteină din membrana internă a mitocondrii este un marker imunologic specific al CBP (apar în 90-95% din cazuri) care este folosit pentru un diagnostic precoce al bolii. Aproximativ 30% din toți pacienții cu CBP și până la 50% dintre pacienții cu AMA negativ au titruri detectabile de anticorpi antinucleari specifici CBP (ANA), în special anticorpi anti-sp100 și anti-gp210. Prezența acestor anticorpi este extrem de utilă în vederea diagnosticării CBP la pacienții AMA negativi. În plus anticorpii anti-gp210 pot avea semnificație prognostică, deoarece au fost asociați cu forme mai severe de CBP. Fosfataza alcalină este un marker biochimic predominant utilizat în diagnosticul și tratamentul stărilor colestatice. Gama-glutamil transferaza (GGT) nu este specifică pentru CBP deoarece este observată în multe afecțiuni, dar cu toate acestea, creșterea acestei enzime asociată cu niveluri crescute de ALP confirmă o etiologie hepatică și în special o afecțiune colestatică, cum este și CBP. Într-o fază ulterioară a CBP, alanin aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza (AST) pot fi de asemenea crescute din cauza leziunilor hepatocelulare ca efect secundar al colestazei. În stadiile mai puțin avansate ale bolii, aceste enzime sunt de obicei în limite normale sau sunt crescute până la maxim de 3 ori față de limita normală.

În stadiile incipiente ale bolii, pacienții cu CBP nu manifestă semne și simptome ale bolii. Funcția hepatică începe să se deterioreze înainte de apariția primelor simptomelor. Nivelurile ALP se corelează cu progresia bolii, iar în primul an, cu și fără tratament, sunt foarte predictive pentru rezultatele clinice pe termen lung, de exemplu supraviețuirea fără transplant. Rata de supraviețuire fără transplant pentru pacienții netratați a fost estimată la 79%, 59% și 32% la 5, 10 și, respectiv, 15 ani. Pacienții tratați cu UDCA înregistrează rate de supraviețuire semnificativ mai mari: 90%, 78% și 66% la 5, 10 și, respectiv, 15 ani. În plus, s-a demonstrat că tratamentul cu UDCA întârzie semnificativ dezvoltarea varicelor esofagiene (16% la pacienții tratați cu UDCA față de 58% la placebo).

Afectarea hepatocelulară persistentă duce în cele din urmă la creșterea bilirubinei circulante odată ce funcția de excreție hepatică a fost afectată semnificativ; prin urmare, bilirubina circulantă crescută este un rezultat direct al leziunilor hepatice semnificative. Datele din literatură sugerează că nivelurile crescute ale ALP circulant, asociate cu creșterea concomitentă a GGT apar în paralel cu scăderea spațiului canalicular. Acest lucru are ca rezultat dereglarea



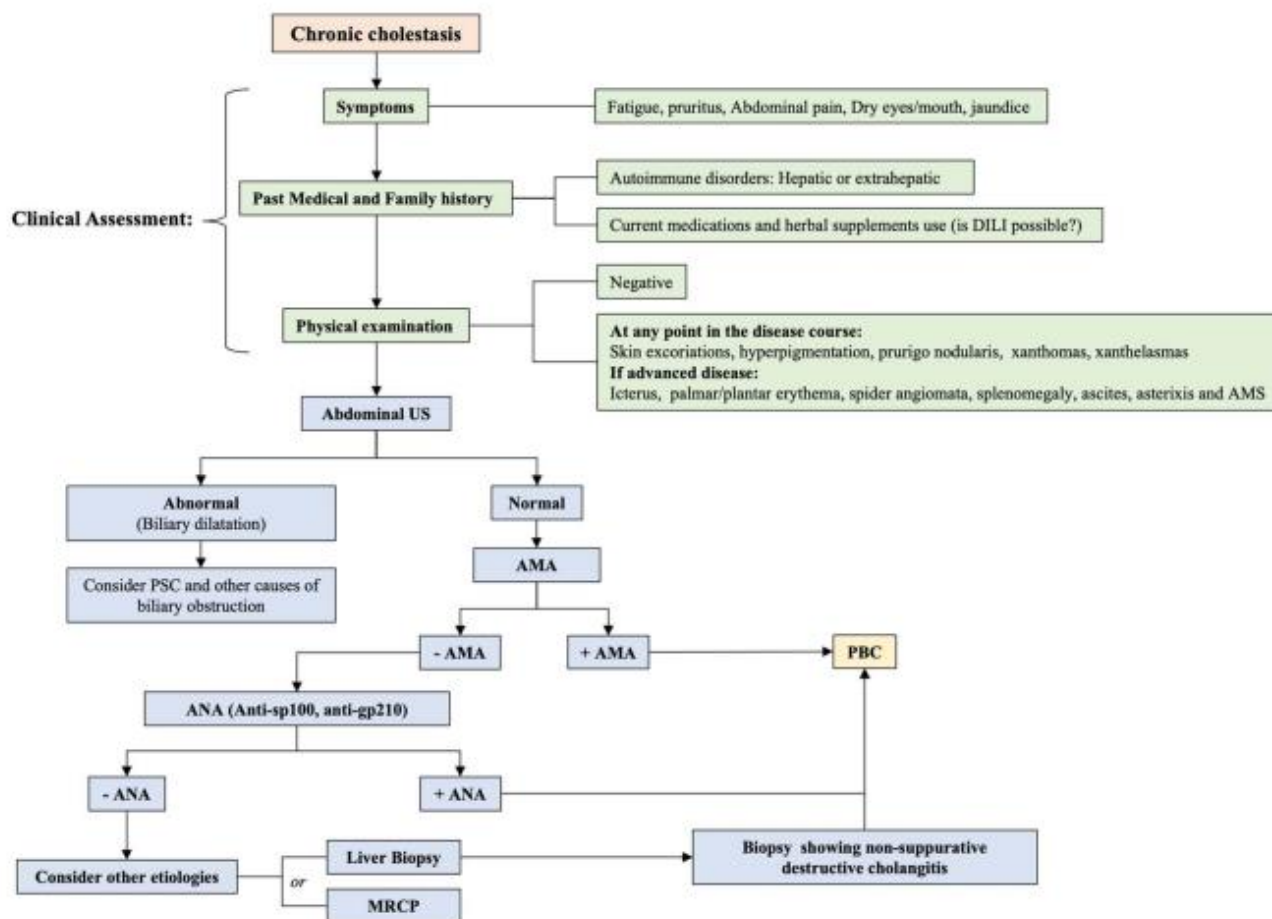
adenozin trifosfatului și a pH-ului, declanșând un răspuns inflamator intens, apariția leziunilor hepatocelulare persistente induse de colestază și în cele din urmă instalarea insuficienței hepatice. În toate etapele bolii sunt observate anomalii ale lipidelor, inclusiv ale trigliceridelor, LDL-ului, HDL-ului, dar HDL crescut este frecvent observat în fazele precoce. Odată cu progresia bolii, nivelurile colesterolului total și ale HDL-ului sunt reduse, în timp ce nivelurile de lipoproteină X cresc. Nu există un consens că aceste anomalii lipidice la pacienții cu CBP se corelează cu un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare.

Cele mai frecvente simptome raportate în cadrul CBP sunt reprezentate de prurit și oboseală. Mecanismele care stau la baza cauzei pruritului colestatic nu au fost complet elucidate, deși calea autotaxinei, o enzimă serică pruritogenă a fost implicată. Pruritul poate scădea spontan atunci când pacienții se decompensează și dezvoltă insuficiență hepatică, ceea ce sugerează că factorul pruritogen este sintetizat în ficat. Oboseala poate fi severă și este raportată până la 78% dintre pacienții cu CBP deși nu este specifică bolii și nu se corelează cu severitatea acesteia. Se pot observa scăderi ale funcțiilor mentale și fizice. Osteoporoza este observată până la o treime dintre pacienții cu CBP, având o cauză incertă. Pacienții par să aibă osteoporoză cu turnover osoasă scăzut în care formarea osoasă este inhibată și resorbția osoasă este scăzută sau normală. Metabolismul vitaminei D este normal, cu excepția pacienților cu icter și boală avansată. În cazurile avansate ale bolii când pacienții prezintă ciroză, hipertensiunea portală se dezvoltă adesea, dar cu toate acestea, spre deosebire de alte boli hepatice, se poate instala și înainte de apariția cirozei. Pacienții cu ciroză pot avea hemoragii la nivelul varicelor esofagiene sau gastrice, gastropatie portală, în ciuda faptului că au o funcție sintetică normală sau aproape normală a ficatului.

Etapa finală a CBP este reprezentată de decompensare care este marcată de insuficiență hepatică progresivă. Bilirubina totală rămâne în general în limite normale până la debutul insuficienței hepatice extinse și pierderea țesutului hepatic funcțional. În rândul pacienților cu hepatectomie parțială (până la 75% rezecție) nivelurile bilirubinei rămân relativ normale. Icterul scleral poate începe să apară la un nivel de bilirubină de aproximativ 50 $\mu\text{mol/L}$ și indică la un pacient colestatic o capacitatea de excreție scăzută a țesutului hepatic rămas funcțional.

Un algoritm propus pentru diagnosticul CBP în cadrul colestazei cronice este rezumat în figura următoare:

Fig. nr.1.



AMS= stare mentală alterată
 MRCP= colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică
 US= ultrasunete

Management

Opțiunile terapeutice ale pacienților cu CBP sunt limitate și includ transplantul hepatic care poate îmbunătăți semnificativ supraviețuirea și ameliorează pruritul. Transplantul hepatic este o intervenție complexă, cu multe riscuri și se adresează numai pacienților cu boală hepatică avansată. Complicațiile transplantului de ficat includ hemoragii, respingerea noului ficat, infecții și efecte secundare ale medicamentelor imunosupresoare. Mai mult, având în vedere autoimunitatea care stă la baza producerii CBP, boala poate recidiva la un procent semnificativ de pacienți care primesc transplant de ficat.

Tratamentul de primă linie al CBP constă în administrarea acidului ursodeoxicolic, acesta îmbunătățind anumiți indicatori biochimici precum ALP, bilirubina și întârzie progresia histologică. Dacă CBP este tratată cu succes cu acid

ursodeoxicolic, riscul de progresie este menținut scăzut și pacienții au o speranță de viață normală. Rezultatele studiilor clinice oferă dovezi puternice că tratamentul cu UDCA crește supraviețuirea fără progresie a bolii, având beneficii semnificativ mai mari pentru pacienții care prezintă un răspuns mai bun la scăderea ALP, bilirubinei și ALT. În consecință, tratamentul cu UDCA a fost recomandat ca terapie de primă linie pentru pacienții cu CBP, conform ghidurilor de tratament europene (European Association for the Study of the Liver EASL) și americane (American Association for the Study of Liver Diseases AASLD). Deși administrarea UDCA are un impact marcat asupra rezultatelor clinice în CBP, până la 50% dintre pacienții tratați cu UDCA fie nu reușesc să răspundă, fie au un răspuns suboptim așa cum este definit pe baza diversilor algoritmi de biochimie hepatică. Aceste criterii au inclus o scădere >40% a ALP față de valoarea de bază sau o scădere până la un nivel normal; ALP <3x limita superioară normală, AST<2x limita superioară normală și bilirubină < limita superioară normală, normalizarea concentrațiilor anormale de bilirubină și albumină.

Pentru a identifica pacienții cu risc crescut de progresie a bolii se recomandă testarea anumitor parametrii biochimici la 1 an de la inițierea tratamentului cu UDCA. Pacienții cu un nivel al ALP > 1,67 x limita superioară normală și/sau bilirubină crescută <2 x limita superioară normală reprezintă un grup de pacienți cu risc ridicat la care există dovezi ale studiilor randomizate controlate pentru adăugarea terapiei de linia a doua.

Există un risc destul de mare ca pacienții să nu răspundă la tratamentul UDCA, boala progresează rapid și decesul poate surveni în decurs de 5 până la 7 ani. Un studiu transversal care a utilizat pacienți din Regatul Unit al Marii Britanii indică faptul că lipsa de răspuns este semnificativ mai frecventă la pacienții care sunt tineri la debutul bolii sau care sunt de sex masculin. Cincizeci la sută dintre pacienții din studiu care au prezentat CBP la o vârstă mai mică de 50 de ani, fie nu au răspuns la UDCA, fie au suferit deja transplant hepatic. În plus, în timp ce UDCA la doza recomandată de 13-15 mg/kg/zi este în general bine tolerat, există un mic subgrup de pacienți cu CBP care nu tolerează UDCA, în primul rând din cauza simptomelor gastrointestinale. Deși s-au efectuat o serie de cercetări ce au inclus diferite medicamente (azatioprină, metotrexat, colchicină, D-penicilamină, ciclosporină A, clorambucil, glucocorticosteroizi), nu există dovezi care să susțină beneficiul acestora asupra CBP. Astfel, există o nevoie medicală nesatisfăcută clară pentru terapia de linia a doua în această boală gravă, care pune viața în pericol, precum și alte terapii alternative pentru procentul mic de pacienți cu CBP care nu pot tolera UDCA.

Terapia de linia a doua trebuie luată în considerare pentru toți pacienții cu răspuns inadecvat la UDCA după 1 an de terapie. Mai mulți clinicieni au încercat să identifice acei pacienți cu un răspuns inadecvat chiar mai devreme și să permită inițierea în timp util a terapiei de linia a doua sau includerea acestora în studii clinice.

Terapia de linia a doua constă în administrarea acidului obeticholic. Acesta este un agonist selectiv și al receptorului farnesoid X (FXR), un receptor nuclear exprimat la niveluri ridicate în ficat și intestin. Acidul

chenodeoxicolic (CDCA), acid biliar endogen, este un ligand natural al FXR, dar acidul obeticholic este de aproximativ 100 de ori mai potent decât acesta. UDCA este un epimer al CDCA fără efecte semnificative de agonist al FXR care acționează mai degrabă prin mecanisme post-tranlaționale, în timp ce acidul obeticholic induce efecte transcripționale, sporind astfel proprietățile UDCA. Reglarea homeostaziei acizilor biliari este procesul care stă la baza rațiunii terapeutice pentru agoniștii FXR în managementul CBP. Activarea FXR în intestin și ficat duce la următoarele efecte:

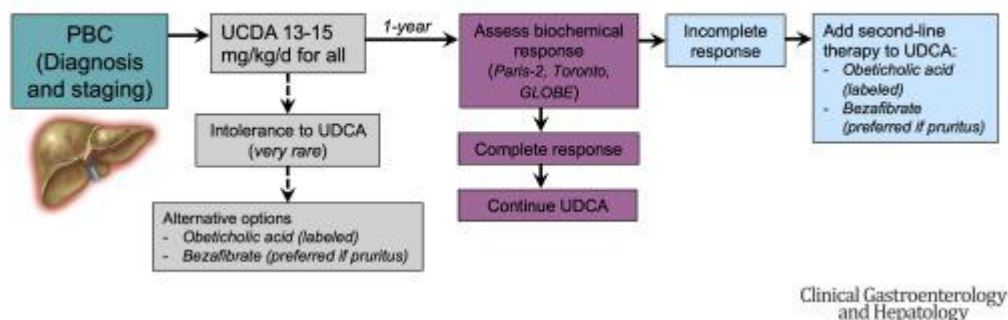
- sinteza crescută a factorului de creștere a fibroblastelor-19 (FGF-19);
- inducerea transcripției factorului heterodimer (SHP);
- reprimarea exprimării colesterol 7-alfa-hidroxilazei (CYP7A1) și a sintezei acizilor biliari.

Reducerea sintezei acizilor biliari este completată de efectele acidului obeticholic de a crește expresia transportorilor acizilor biliari, promovând astfel colereza. Inducția pompei de excreție a sărurilor biliare (BSEP) duce la transportul acizilor biliari conjugați din ficat în bilă, în timp ce inducția transportorilor OST α/β (organic solute transporter) duce la transportul acizilor biliari conjugați din ficat în circulația sistemică. Combinația unică dintre scăderea sintezei acizilor biliari și transportul crescut al acizilor biliari din hepatocit servește la combaterea efectelor toxice produse din cauza acumulării de acizi biliari hepatici în colestază. Activarea FXR duce, de asemenea, la efecte antifibrotice și antiinflamatorii.

Algoritmul de tratament al CBP este prezentat în figura următoare:

Fig.nr.2

Primary biliary cholangitis: Treatment algorithm for incomplete responders



Clinical Gastroenterology and Hepatology

Eficacitatea și siguranță clinică a a utilizării acidului obeticholic pentru tratamentul CBP a fost stabilită în cadrul studiului 747-301 de fază III randomizat, dublu orb, cu control placebo, cu grup paralel pe 12 luni (POISE).

Obiectivele principale ale studiului au fost de a evalua efectele acidului obeticholic la subiecții cu CBP asupra următoarelor elemente:

- fosfataza alcalină serică (ALP) și bilirubina totală;

- siguranța.

Obiectivele secundare au fost de a evalua efectele acidului obeticholic la subiecții cu CBP asupra următoarelor elemente:

- leziuni hepatocelulare, funcția hepatică, histologie (evaluări inflamatorii, structurale (portale, parenchimotoase) și fibrotice);

- simptome specifice bolii;

- biomarkeri și evaluări non-invasive ale fibrozei hepatice;

- acizi biliari.

Studiul a inclus 216 pacienți cu CBP care au luat UDCA timp de minim 12 luni (doză stabilă ≥ 3 luni) sau nu au putut tolera UDCA și nu au primit UDCA timp de ≥ 3 luni. Pacienții au fost incluși în studiu dacă fosfataza alcalină (ALP) a fost mai mare sau egală cu de 1,67 ori limita normală superioară (LNS) și/sau bilirubina totală a fost mai mare ca $1 \times LNS$ dar sub $2 \times LNS$. Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a primi o dată pe zi placebo, acid obeticholic 10 mg, sau pentru stabilirea treptată a dozei de acid obeticholic (5 mg crescute treptat la 10 mg la 6 luni în funcție de răspunsul terapeutic/tolerabilitate). Majoritatea pacienților (93 %) au primit tratament în combinație cu UDCA și un număr mic de pacienți (7 %) care nu au putut tolera UDCA au primit placebo, acid obeticholic (10 mg) sau doza stabilită treptat de acid obeticholic (5 mg până la 10 mg) ca monoterapie. ALP și bilirubina totală au fost evaluate ca variabile categorice în obiectivul compozit principal, precum și ca variabile continue în timp.

Populația studiului a fost predominant feminină (91 %) și albă (94 %). Vârsta medie a fost 56 de ani, cu majoritatea pacienților sub 65 de ani. Valorile medii de referință ale ALP au fost între 316 U/l și 327 U/l. Valorile medii de referință ale bilirubinei totale au fost de la 10 $\mu\text{mol/l}$ la 12 $\mu\text{mol/l}$ în ramurile de tratament, cu 92 % dintre pacienți în limitele normale.

Tratamentul cu acid obeticholic 10 mg sau stabilirea treptată a dozei de acid obeticholic (5 mg la 10 mg) au dus la creșteri semnificative clinic și statistic ($p < 0,0001$) relativ la placebo ale numărului de pacienți care au atins obiectivul compozit principal în toate momentele studiului (tabelul nr. 1).

Răspunsurile s-au produs începând cu 2 săptămâni și au fost dependente de doză (acid obeticholic 5 mg comparativ cu 10 mg la 6 luni, $p = 0,0358$).

Tabelul nr.1. Procentul de pacienți cu CBP care au atins obiectivul compozit principal^a în lunile 6 și 12 cu sau fără UDCA^b

	Acid obeticolic 10 mg ^c (N=73)	Acid obeticolic Stabilire treptată a dozei ^c (N=70)	Placebo (N = 73)
Luna 6			
Respondenți, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
Corespunzător la ÎI 95 %	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
valoare p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Luna 12			
Respondenți, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
Corespunzător la ÎI 95 %	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
valoare p ^d	< 0,0001	< 0,0001	NA
Componente ale obiectivului principal^e			
ALP sub 1,67 ori LNS, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Reducerea ALP de minim 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirubina totală mai puțin sau egal cu de 1 ori LNS ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

a Procentajul de subiecți care au realizat un răspuns, definit ca o valoare ALP mai mică de 1,67 ori LNS, bilirubina totală în limitele normale și o reducere a ALP de minim 15 %. Valorile lipsă au fost considerate non-răspuns. Testul Fisher exact a fost folosit pentru a calcula Intervalele de Încredere (ÎI) 95 %.

b În cadrul studiului au existat 16 pacienți (7 %) care au avut intoleranță și nu au primit concomitent UDCA:

6 pacienți (8 %) din ramura cu acid obeticolic 10 mg, 5 pacienți (7 %) din ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și 5 pacienți (7 %) din ramura placebo.

c Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a primi acid obeticolic 10 mg o dată pe zi în toate cele 12 luni ale studiului sau pentru stabilirea treptată a dozei de acid obeticolic (5 mg o dată pe zi în primele 6 luni, cu opțiunea de creștere la 10 mg o dată pe zi în timpul ultimelor 6 luni dacă pacientul a tolerat acidul obeticolic, dar a avut ALP de 1,67 ori mai mare ca LNS sau mai mult și/sau bilirubina totală mai mare ca LNS, sau mai mică decât reducerea de 15 % a ALP) sau placebo.

d Grupul de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și cel cu acid obeticolic 10 mg comparativ cu grupul cu placebo. Valorile p sunt obținute pe baza testului Cochran–Mantel–Haenszel stratificat după intoleranța la UDCA și ALP pre-tratament mai mare decât 3 × LNS și/sau AST mai mare decât 2 × LNS și/sau bilirubina totală mai mare decât LNS.

e Ratele de răspuns au fost calculate pe baza analizei cazurilor observate (adică, [n =respondent observat]/[N = Populație cu Intenție de tratament (ITT)]); procentajele pacienților cu valori în luna 12 sunt 86 %, 91 % și 96 % pentru ramurile cu acid obeticolic 10 mg, respectiv de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic și cu placebo. f Valoarea de referință medie pentru bilirubina totală a fost 0,65 mg/dl, și a fost în limite normale (adică mai mică sau egală cu LNS) la 92 % dintre pacienții înscriși.

Reducerea medie a ALP

Reducerile medii ale ALP au fost observate încă din săptămâna 2 și s-au menținut până în luna 12 pentru pacienții la care s-a menținut aceeași doză pe parcursul celor 12 luni. Pentru pacienții din ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticolic a căror doză de acid obeticolic a fost crescută de la 5 mg o dată pe zi la 10 mg o dată pe zi s-au observat reduceri suplimentare ale ALP în luna 12 la majoritatea pacienților.

Reducerea medie a gama – glutamiltransferazei (GGT)



Reducerea medie (ÎI 95 %) a GGT a fost 178 (137, 219) U/l în grupul cu acid obeticholic 10 mg, 138 (102, 174) U/l în ramura de stabilire treptată a dozei de acid obeticholic și 8 (-32, 48) U/l în ramura cu placebo.

Monoterapie

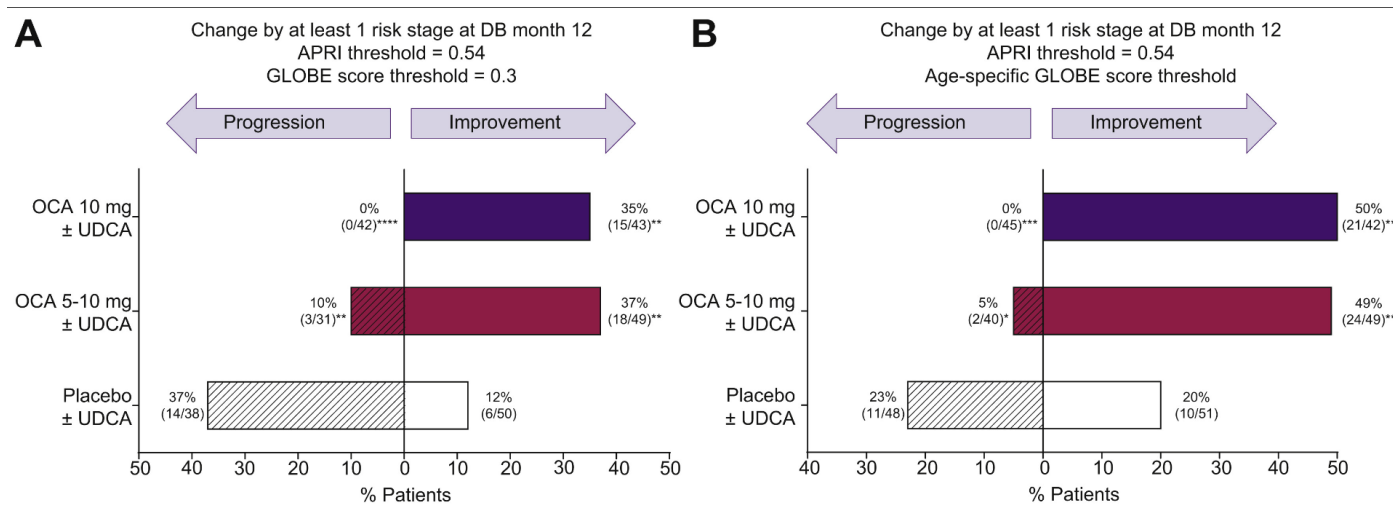
Cincizeci și unu de pacienți cunoscuți cu CBP cu valori ALP de 1,67 ori peste LNS sau mai mari și/sau bilirubina totală mai mare decât LNS au fost evaluați cu privire la răspunsul biochimic la acidul obeticholic în monoterapie (24 pacienți au primit acid obeticholic 10 mg o dată pe zi și 27 pacienți au primit placebo) într-o analiză combinată a datelor unui studiu din faza III randomizat, dublu orb, cu control placebo de 12 luni (POISE) și ale unui studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo, de 3 luni. În luna 3, 9 (38 %) pacienți tratați cu acid obeticholic au obținut un răspuns la obiectivul compozit, comparativ cu 1 pacient (4 %) tratat cu placebo. Reducerea medie (ÎI 95 %) a ALP la pacienții tratați cu acid obeticholic a fost 246 (165, 327) U/l comparativ cu o creștere de 17 (-7, 42) U/l la pacienții tratați cu placebo.

Date obținute în studiul POISE au fost folosite într-o analiză post-hoc care a demonstrat că tratamentul cu acid obeticholic este asociat cu reducerea riscului de apariție a complicațiilor hepatice la pacienții cu CBP. Markerii biochimici precum scorul GLOBE și indicele raportului aspartataminotransferazei la trombocite (APRI) sunt utilizați pentru a evalua prognosticul pacienților cu CBP și răspunsul la tratament. Scorul APRI a fost dezvoltat ca marker al cirozei și hipertensiunii portale la pacienții cu hepatită C, însă s-a demonstrat că are o valoare predictivă a riscului de progresie a bolii al pacienților cu CBP, indiferent de răspunsul la UDCA. Analizele au determinat că un scor APRI peste un prag de 0,54 este asociat cu rezultate clinice mai slabe ale tratamentului. Scorul GLOBE este un algoritm de prognostic cu valoare predictivă asupra supraviețuirii fără transplant hepatic la pacienții cu CBP tratați cu UDCA, dar cu toate acestea este util și pentru alte tratamente. Scorul GLOBE poate fi evaluat folosind un prag general (0,3) sau un prag specific vârstei. Un scor GLOBE sub prag este asociat cu o supraviețuire fără transplant hepatic similară cu cea a unei populații normale, în timp ce un scor GLOBE peste prag este asociat cu o supraviețuire fără transplant hepatic semnificativ diminuată. După 12 luni de tratament cu acid obeticholic, calculul scorului GLOBE folosind datele din studiul POISE a indicat o reducere semnificativă a riscului de deces sau de transplant hepatic la 5, 10 și 15 ani. Combinația celor 2 scoruri s-a dovedit mai utilă pentru predicția riscului de apariție a complicațiilor hepatice.

Analiza a inclus 215 pacienți împărțiți în 3 grupuri de risc pe baza unei combinații de praguri APRI (0,54) și GLOBE (0,3 sau specifice vârstei): 47 pacienți cu risc scăzut; 79 cu risc moderat; 89 cu risc ridicat. Folosind scorul combinat GLOBE (pragul de 0,3)/APRI, a existat o îmbunătățire cu cel puțin 1 stadiu de risc la 37% și 35% dintre pacienții din grupurile tratate cu acid obeticholic în doze de 5-10 mg și, respectiv 10 mg, față de 12% în grupul placebo (ambele $p < 0,05$). Progresia a avut loc la 10% din pacienții din grupul cărui i s-a administrat acid obeticholic în doze de 5-10 mg

și 0% în grupul tratat cu 10 mg acid obeticholic, față de 37% în grupul placebo. Rezultatele obținute folosind pragurile GLOBE specifice vârstei au fost similare.

Figura nr. 3. Schimbări ale categoriilor de risc folosind pragurile APRI și GLOBE combinate.



Tratamentul cu acid obeticholic a dus la o îmbunătățire semnificativă a scorului APRI față de placebo. Scăderea APRI a fost în concordanță cu scăderea AST observată în timpul fazei dublu-orb a studiului POISE. De asemenea valorile scorului GLOBE (prag general și specific vârstei) au arătat că în comparație cu placebo, tratamentul cu acid obeticholic a dus la un număr mai mic de pacienți care au progresat la un scor GLOBE asociat cu un risc mai mare de transplant de ficat sau deces. În concluzie, scorurile APRI și GLOBE folosite pentru a evalua riscul apariției complicațiilor hepatice la pacienții cu CBP susțin utilizarea acidului obeticholic pentru a reduce riscul apariției acestora.

Datele reale de eficacitate care susțin efectele benefice ale acidului obeticholic la pacienții cu CBP

Există numeroase provocări în realizarea studiilor clinice care includ pacienți cu CBP, deoarece fiind o boală rară, recrutarea pacienților este dificilă. De asemenea în studiile care vizează boli cu progresie lentă este dificilă menținerea pacienților în studiu până la finalizarea acestuia pentru a acumula un număr suficient de date clinice. Astfel, este foarte utilă utilizarea dovezilor din lumea reală din registrele bolilor și din alte surse pentru a îndeplini cerințele post-comercializare ale medicamentelor utilizate în tratamentul bolilor rare.

A fost realizat un studiu de cohortă multicentric, observațional, non-intervențional, care a monitorizat pacienții cu CBP incluși în Registrul italian de CBP. Obiectivul principal a fost răspunsul biochimic conform *criteriilor POISE*; obiectivul secundar a fost răspunsul biochimic conform *criteriilor de interval normal*, definit ca niveluri normale de bilirubină, fosfatază alcalină (ALP) și alanin aminotransferaze (ALT) la 12 luni. De asemenea, au fost evaluate siguranța și tolerabilitatea.



Analiza a inclus 191 de pacienți, perioada de urmărire fiind de cel puțin 12 luni. Vârsta mediană a fost de 57 de ani, 94% femei, 61 (32%) au avut ciroză, 28 (15%) au avut o suprapunere dovedită histologic cu hepatita autoimună. La 12 luni, s-au observat reduceri semnificative ale medianei ALP (-32,3%), ALT (-31,4%) și bilirubinei (-11,2%). Ratele de răspuns au fost de 42,9% în rândul pacienților care nu au răspuns la UDCA, conform criteriilor *POISE* și 11% conform criteriilor *de interval normal*. Pacienții cu ciroză au avut un răspuns mai scăzut față de pacienții fără ciroză (29,5% vs. 49,2%, $p = 0,01$), din cauza tolerabilității scăzute și a unei rate mai mari de întrerupere a acidului obeticholic (30% vs. 12%, $p = 0,004$), deși reducerea ALP a fost similară (29,4% față de 34%, $p = 0,53$). Hepatita autoimună suprapusă cu CBP a avut un răspuns similar cu CBP pură (46,4% față de 42,3%, $p = 0,68$), cu o reducere mai mare a ALT la 6 luni (-38% față de -29%, $p = 0,04$). Treizeci și trei de pacienți (17%) au întrerupt prematur tratamentul cu acid obeticholic din cauza evenimentelor adverse, dintre care 11 au prezentat evenimente adverse grave. Pruritul indus de tratament a fost cauza principală a întreruperii tratamentului cu acid obeticholic (67%).

În concluzie eficacitatea și siguranța administrării acidului obeticholic în condiții reale le reflectă pe cele din studiul *POISE*. Pacienții cu ciroză au avut o tolerabilitate mai scăzută. Suprapunerea CBP cu hepatita autoimună a arătat o reducere mai mare a ALT la 6 luni în comparație cu pacienții cu CBP pură.

Un studiu de cohortă retrospectiv, canadian, care a inclus pacienți cu CBP cu răspuns inadecvat sau intoleranță la UDCA a demonstrat o reducere semnificativă a ALP și GGT după 12 luni de tratament cu acid obeticholic. Analiza a inclus 64 de pacienți cu vârsta medie de 54,6 ani, 95% ($n=61$) au fost femei. Majoritatea (95%, $n = 61$) pacienților au fost tratați cu UDCA, iar 6,3% ($n = 4$) au avut suprapunere cu hepatita autoimună. Durata medie a bolii a fost de 11 ani, iar durata medie a terapiei cu UDCA a fost de 9,7 ani. Valoarea ALP a scăzut în medie cu 55 U/L ($P < 0,01$) de la 274 U/L (95%[CI], 242-309) la inițierea tratamentului la 219 U/L (95% CI, 193-248) la 12 luni de terapie, echivalent cu o reducere ALP de $0,41 \times \text{LNS}$ (de la $2,03 \times \text{LNS}$ [95% CI, 1,79-2,29] la inițierea tratamentului la $1,62 \times \text{LNS}$ [95%CI: 1,43-1,84]) după 12 luni de tratament. Reducerile ALP au fost semnificative la 3, 6, 9, 12 și 15 luni comparativ cu valorile înregistrate la inițierea tratamentului ($P < 0,01$), realizând o valoare sub $1,67 \times \text{LNS}$ la un interval de timp între 9 și 12 luni.

Valorile medii GGT au scăzut semnificativ în timpul terapiei. Determinările GGT au fost disponibile pentru 78% ($n = 49$) dintre pacienți. GGT a scăzut cu o valoare medie de 138 U/L ($P < 0,01$) de la 233 U/L (95% CI, 180-301) la inițierea tratamentului la 95 U/L (95% CI, 65-138) după 12 luni de tratament, echivalent cu o reducere a GGT de $3,4 \times \text{LNS}$. Reducerile GGT au fost semnificative la 3, 6, 9 și 12 luni în comparație cu valorile înregistrate la inițierea tratamentului ($P < 0,01$). Valorile medii ale bilirubinei totale au rămas stabile la o valoare de 13 $\mu\text{mol/L}$ pe parcursul a 15 luni de tratament ($P = 0,98$).

Studiul a demonstrat că administrarea acidului obeticholic a îmbunătățit parametrii biochimici ai pacienților cu CBP. S-a observat o reducere a markerilor biochimici ai colestazei, indiferent dacă pacienții au îndeplinit sau nu criteriile de includere ale studiului clinic POISE. Au fost raportate valori similare cu cele din studiul POISE în ceea ce privește ratele de prurit, deși întreruperea generală a tratamentului a fost mai mare și atingerea obiectivului principal a fost mai lentă decât cea observată în cadrul studiului POISE. Aceste date evidențiază utilitatea terapiei cu acid obeticholic în rândul pacienților eligibili. Rata de răspuns determinată prin elastografie tranzitorie a fost mai mică pentru pacienții cu ciroză comparativ cu cei fără ciroză.

Un studiu deschis, prospectiv, multicentric, care a inclus 120 de pacienți din 18 centre din Spania și Portugalia, cu durata mediană de la diagnosticul CBP de 9,3 (4,0-13,8) ani, 21,7% având ciroză, a evaluat eficacitatea acidului obeticholic după 12 luni de tratament. Șaptezeci și opt de pacienți au finalizat cel puțin 1 an de tratament cu acid obeticholic. A existat o scădere semnificativă a ALP de 81,3 U/L (CI 95%, 42,5-120; $P < 0,001$), ALT de 22,1 U/L (CI 95%, 10,4 -33,8; $P < 0,001$) și a bilirubinei de 0,12 mg/dL (CI 95%, 0-0,24; $P = 0,044$). Rata evenimentelor adverse a fost de 35%; 11,67% au întrerupt tratamentul (8,3% din cauza pruritului). În concluzie, acest studiu susține datele din studiul de fază III, demonstrând eficacitatea acidului obeticholic în rândul pacienților care tolerează tratamentul.

Supraviețuirea mai mare fără transplant la pacienții care primesc tratament cu acid obeticholic pentru CBP a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic de comparație care a inclus date din lumea reală.

Studiul POISE a fost urmat de o perioadă de extensie deschisă în care pacienții din brațul placebo au primit tratament cu acid obeticholic, iar cei din brațul tratat cu acid obeticholic au fost menținuți pe același tratament și urmăriți pe o perioadă de până la 5 ani. Pentru a folosi aceste date în evaluarea eficacității clinice a acidului obeticholic a fost necesar un grup comparator netratat cu acid obeticholic, ca grup de control extern pentru un studiu deschis cu un singur braț. Au fost folosite date despre pacienții incluși în registrul Global PBC și în registrul UK-PBC care cuprind date din lumea reală despre mai mult de 13000 pacienți cu CBP.

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea pe termen lung a eficacității acidului obeticholic, comparând timpul până la prima apariție a transplantului de ficat sau până la deces în rândul pacienților tratați cu acid obeticholic incluși în studiul POISE, cu datele despre pacienții netratați cu acid obeticholic, incluși în registrele Global PBC și UK-PBC, cu răspuns inadecvat la UDCA. Registrul Global PBC a inclus 6484 de pacienți cu CBP netratați cu acid obeticholic, recrutați din 17 centre din 8 țări din Europa și America de Nord, între septembrie 2012 și august 2016. Registrul UK-PBC a inclus peste 6900 de pacienți cu PBC netratați cu acid obeticholic, recrutați din 161 de centre din Marea Britanie între februarie 2008 și decembrie 2020.

Obiectivele principale:

- decesul, indiferent de cauză; în studiul POISE toate evenimentele adverse care au avut ca rezultat decesul au fost raportate ca evenimente adverse grave; în registrele Global PBC și UK-PBC, decesul a fost înregistrat în formularul de raportare a cazului.

- transplantul de ficat; în studiul POISE, transplantul de ficat nu a fost înregistrat ca un eveniment advers, ci ca o procedură chirurgicală; în registrele Global PBC și UK-PBC, transplantul de ficat a fost înregistrat în formularul de raportare a cazului.

Obiective secundare:

- adăugarea evenimentelor de decompensare hepatică la obiectivul compozit principal; în studiul POISE, decompensarea hepatică a fost definită ca oricare dintre următoarele evenimente: sângerare, peritonită bacteriană spontană, ascită care nu poate fi controlată cu diuretice sau rezistentă la diuretice, encefalopatie hepatică. Evenimentele de decompensare hepatică au fost colectate din registrul Global PBC (datele registrul UK-PBC fiind incomplete). Decompensarea hepatică a inclus evenimente ca: ascita, encefalopatia hepatică, sângerare la nivelul varicelor gastro-esofagiene, peritonita bacteriană spontană.

Rezultate obiective principale: transplant de ficat sau deces.

Pe parcursul perioadei de urmărire de 6 ani, au fost înregistrate 5 evenimente (3 decese și 2 transplanturi hepatice la 209 subiecți din studiul POISE (2.4%), 135 evenimente (51 de transplanturi hepatice și 84 decese) la 1381 de pacienți din grupul de control extern Global PBC (10%) și 281 de evenimente (119 transplanturi hepatice și 162 de decese) la 2135 de pacienți din grupul de control UK-PBC (13.2%). Rația hazardului (HR) a fost de 0,29 (CI 95%, 0,10–0,83; P = 0,02) pentru POISE vs Global PBC și 0,30 (CI 95%, 0,12–0,75; P < 0,01) pentru POISE vs UK-PBC, indicând supraviețuirea semnificativ mai mare fără transplant a pacienților tratați cu acid obeticholic față de pacienții din grupurile de control extern.

Total Number of Events	POISE (n=5)	Global PBC (n=135)	UK PBC (n=281)
Liver transplantation	2	51	119
Death	3	84	162

Rezultate obiective secundare: decompensare, transplant de ficat sau deces.

Pe parcursul perioadei de urmărire de 6 ani, au existat 16 evenimente reprezentate de deces, transplant hepatic sau decompensare hepatică la 209 subiecți din studiul POISE și 212 evenimente la 1381 de pacienți din grupul de control extern Global PBC. HR a fost de 0,42 (CI 95%, 0,21–0,85; P=0,2), indicând faptul că pacienții tratați cu acid obeticholic au avut o supraviețuire fără evenimente semnificativ mai mare față de pacienții din grupul de control Global PBC.

FIRST EVENT	POISE (n=16)	Global PBC (n=212)
Decompensation	12	126
Liver Transplant*	1	23
Death	3	63

*Din cei 2 pacienți cu transplant hepatic în analiza rezultatelor primare, 1 a avut decompensare hepatică înainte de transplant în analiza rezultatelor secundare.

Reducerea nivelurilor de ALP, AST, ALT și bilirubină sunt asociate cu rezultate hepatice îmbunătățite în CBP și, atât studiile clinice, cât și datele din lumea reală au arătat că tratamentul cu acid obeticholic îmbunătățește acești biomarkeri. **Administrarea acidului obeticholic**, dincolo de reducerea markerilor de coleastăză, **este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită fără transplant la pacienții cu CBP** care au un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la UDCA. Rezultatele acestor analize susțin că administrarea pe termen lung a acidului obeticholic îmbunătățește prognosticul pacienților cu CBP.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

Așa cum au arătat rezultatele analizei post-hoc care a folosit datele obținute în studiul POISE, tratamentul cu acid obeticholic este asociat cu reducerea riscului de progresie a bolii către complicații hepatice, transplant de ficat sau deces.

Creșterile anormale ale fosfatazei alcaline și ale bilirubinei s-au dovedit a fi asociate cu un risc crescut de transplant hepatic sau deces la pacienții cu CBP. Așa cum reiese din rezultatele studiului italian de cohortă, după 12 luni de tratament cu acid obeticholic, s-au observat reduceri semnificative ale mediei ALP (-32,3%), ALT (-31,4%) și ale bilirubinei (-11,2%), îmbunătățirea acestor markeri biochimici întârziind progresia bolii spre fibroză hepatică, ciroză, decompensare hepatică și deces. Datele obținute din studiul canadian și din cel iberic arată de asemenea că administrarea acidului obeticholic a îmbunătățit parametrii biochimici ai pacienților cu CBP.

Administrarea acidului obeticholic este asociată cu o supraviețuire fără transplant semnificativ mai mare a pacienților cu CBP care au un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la UDCA, pe termen lung îmbunătățind prognosticul acestor pacienți.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Reamintim faptul că, criteriile de evaluare ale Tabelului nr.7 se adresează medicamentelor cărora li s-a retras statutul de medicament orfan sau acest statut nu le-a fost acordat de către EMA (DCI pentru boală rară) și medicamentelor care se adresează stadiului evolutiv al unei patologii, în ambele situații medicamentul reprezentând singura alternativă terapeutică, fără comparator relevant în Listă.

Conform evaluărilor autorităților europene prezentate la Cap.2, terapiei cu DCI ACIDUM OBETICHOLICUM i s-a acordat un beneficiu terapeutic pentru tratamentul colangitei biliare primitive luând în considerare statutul de medicament orfan acordat acestuia.

Prin urmare, statutul de medicament orfan nu se poate delimita de evaluările autorităților europene de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale, beneficiul DCI ACIDUM OBETICHOLICUM pentru tratamentul colangitei biliare primitive fiind acordat în baza statutului existent de medicament orfan al acestuia.

În concluzie, punctajul pentru evaluările europene se poate acorda numai luând în considerare statutul existent de medicament orfan al DCI ACIDUM OBETICHOLICUM, iar criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7 nu prevăd statutul de DCI orfan. În acest context, DETM nu va acorda un punctaj pentru criteriile de evaluare de la punctele 1 și 2 ale Tabelului nr.7.

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
<i>1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS</i>	-
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
<i>2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă</i>	-

<i>2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a</i>	-
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: <i>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</i> <i>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</i>	10
Total	35

6. CONCLUZII

- Colangita biliară primitivă (CBP) este o boală hepatică rară, gravă, care pune viața în pericol și dacă nu este tratată are o speranță de viață este de aproximativ zece ani.
- CBP netratată progresează cu o rată medie de 1 etapă histologică la fiecare 1,5-2 ani, jumătate dintre cazuri dezvoltând ciroză la 4 ani și doar 20% din cazuri rămân stabile în timp. Pacienții tratați au o reducere de 5 ori a ratei de progresie spre ciroză dacă sunt diagnosticați într-un stadiu histologic precoce.
- Tratamentul de primă linie al CBP constă în administrarea acidului ursodeoxicolic. Acesta îmbunătățește anumii indicatori biochimici precum ALP, bilirubina și întârzie progresia histologică. Dacă CBP este tratată cu succes cu acid ursodeoxicolic, riscul de progresie este menținut scăzut și pacienții au o speranță de viață normală.
- Deși administrarea UDCA are un impact marcat asupra rezultatelor clinice în CBP, până la 50% dintre pacienții tratați cu UDCA fie nu reușesc să răspundă, fie au un răspuns suboptim așa cum este definit pe baza diversilor algoritmi de biochimie hepatică. Dacă pacienții nu răspund la tratamentul cu UDCA, boala progresează rapid și decesul poate surveni în decurs de 5 până la 7 ani.
- Pentru a identifica pacienții cu risc crescut de progresie a bolii se recomandă testarea anumitor parametrii



biochimici la 1 an de la inițierea tratamentului cu UDCA. Pentru pacienții care după 1 an de tratament cu UDCA au un nivel al ALP $> 1,67$ x limita superioară normală și/sau bilirubină crescută < 2 x limita superioară normală sau sunt intoleranți la UDCA este necesară administrarea acidului obeticholic.

➤ Studiile au demonstrat că administrarea acidului obeticholic a îmbunătățit parametrii biochimici precum ALP, ALT, GGT, bilirubină în rândul pacienților cu CBP, evidențiind utilitatea terapiei cu acid obeticholic în rândul pacienților eligibili.

➤ Administrarea acidului obeticholic, dincolo de reducerea markerilor de colestază, este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită fără transplant în rândul pacienților cu CBP care au un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la UDCA. Astfel, rezultatele studiilor susțin că administrarea pe termen lung a acidului obeticholic îmbunătățește prognosticul pacienților cu CBP.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ACIDUM OBETICHOLICUM și DC OCALIVA 5 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Ocaliva este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA*”, întrunește punctajul de **neincluere în Listă, ca urmare a evaluării conform criteriilor Tabelului nr.7.**

Menționăm că medicamentul cu DC Ocaliva 5 mg comprimate filmate a fost evaluat anterior conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată” și a fost emisă decizia ANMDMR nr. 557/27.05.2021 de includere condiționată în Listă, DCI ACIDUM OBETICHOLICUM fiind rambursat în baza unui contract cost-volum.

Conform Hotărârii de Guvern nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI Acidum obeticholicum este inclus în **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, G6 „Ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, hepatita cronică și ciroze de alte etiologii cu colestază”, poziția nr. 2 și **are protocol prevăzut în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat**, respectiv: „Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 299 cod (A05AA04): DCI ACIDUM OBETICHOLICUM*”).**



Referințe bibliografice :

1. RCP Ocaliva ([Ocaliva, INN-Obeticholic acid \(europa.eu\)](#))
2. HAS 1 ([has-sante.fr](#))
3. NICE [Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis \(nice.org.uk\)](#)
4. SMC [In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](#)
5. IQWiG [G17-01 - Obeticholsäure - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V - Version 1.0 \(iqwiq.de\)](#)
6. G-BA [Beschluss \(g-ba.de\)](#)
7. [EU/3/10/753 - orphan designation for treatment of primary biliary cirrhosis | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
8. [Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Ocaliva \(obeticholic acid\) for the treatment of primary biliary cirrhosis \(europa.eu\)](#)
9. [Decizia 8685/12.12.2016 untitled \(europa.eu\)](#)
10. [Epar OCALIVA, INN-obeticholic acid \(europa.eu\)](#)
11. [The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines \(bmj.com\)](#)
12. [Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment - PMC \(nih.gov\)](#)
13. [Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy - ScienceDirect](#)
14. [Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis - PMC \(nih.gov\)](#)
15. [Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis - Roberts - 2020 - Hepatology Communications - Wiley Online Library](#)
16. [Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls - ScienceDirect](#)
17. [Alimentary Pharmacology & Therapeutics | Pharmacology Journal | Wiley Online Library](#)
18. [Obeticholic acid is associated with improvements in AST-to-platelet ratio index and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis - ScienceDirect](#)

Report finalizat în data de: 15..04.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu