

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ácido obeticólico

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5700463	Ocaliva	Comprimido revestido por película, 5 mg	*	*	Intercept Pharma Ltd
5700471		Comprimido revestido por película, 10 mg			

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data do relatório:** 07/03/2018

**Data de autorização de utilização:** 28/12/2017

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** CFT 6.9.2- Medicamentos para tratamento da litíase biliar

**Código ATC:** A05AA04 - obeticholic acid

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** OCALIVA está indicado para o tratamento da colangite biliar primária (também denominada cirrose biliar primária) em combinação com o ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA ou como monoterapia em adultos intolerantes ao UDCA.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Ocaliva (ácido obeticólico) demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado não qualificável do ácido obeticólico em combinação com ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA ou como monoterapia em adultos intolerantes ao UDCA.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Ocaliva no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O ácido obeticólico é um agonista seletivo e potente do recetor farnesoide X (FXR), um recetor nuclear com expressão elevada no fígado e no intestino. Pensa-se que o FXR é um importante regulador das vias inflamatória, fibrótica e metabólica dos ácidos biliares. A ativação do FXR diminui as concentrações intracelulares de ácidos biliares nos hepatócitos mediante a supressão da síntese <i>de novo</i> a partir do colesterol, assim como pelo aumento do transporte dos ácidos biliares para fora dos hepatócitos. Estes mecanismos limitam a dimensão global da acumulação de ácidos biliares em circulação enquanto promovem a colerese, reduzindo, assim, a exposição hepática aos ácidos biliares.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p>Doentes com colangite biliar primária (CBP) que não respondem adequadamente ao ácido ursodesoxicólico: ácido ursodesoxicólico;</p> <p>Doentes com colangite biliar primária intolerantes ao ácido ursodesoxicólico: melhores cuidados de suporte;</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>A eficácia do ácido obeticólico (OCA) em doentes com CBP, com resposta inadequada ao tratamento com UDCA ou que não conseguem tolerar este composto, é suportada por 3 estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos e internacionais, de segurança e eficácia em indivíduos com CBP:</p> <p>Dois estudos de Fase 2, com a duração de 3 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Estudo 747-201, em que o OCA foi administrado em monoterapia, nas dosagens de 10 mg e 50 mg, em doentes naïve, respondedores ao UDCA ou não respondedores intolerantes ao UDCA</li><li>– Estudo 747-202, em que o OCA foi adicionado ao UDCA em doentes com uma resposta inadequada.</li></ul> <p>Estudo de Fase 3 POISE (747-301), com a duração de 12 meses em que OCA foi administrado como terapêutica adjuvante ao UDCA, em doentes com uma resposta inadequada ao UDCA isolado e em monoterapia em doentes que não conseguiram tolerar o UDCA.</p> <p>No estudo POISE (747-301), o <i>endpoint</i> primário para a fase com dupla ocultação do ensaio foi a percentagem de doentes que atingiram um <i>endpoint</i> composto de:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fosfatase Alcalina &lt;1,67 x LSN, e</li></ul>

- Bilirrubina total  $\leq$  LSN, e
- Diminuição da Fosfatase Alcalina  $\geq$  15% da linha de base, no grupo com dose fixa de 10 mg de OCA ao mês 12.

Análises secundárias do *endpoint* primário incluíram a percentagem de doentes que atingiram o *endpoint* primário no grupo de titulação de OCA ao mês 12, a percentagem de doentes que atingiram o *endpoint* na semana 2, mês 3, mês 6 e mês 9 e comparando o grupo de OCA de 10 mg de dose fixa com o grupo de titulação de OCA ao Mês 6.

**Table 1** Randomized controlled trials of OCA for the treatment of PBS

Phase	Duration	Inclusion	OCA dose	Participants (n)	Primary endpoint
OCA monotherapy; mean % change in serum ALP					
II	12 weeks	ALP $>1.5 \times$ ULN No UDCA $>6$ months	Placebo	23	+0.4%
			10 mg daily	20	-45%
			50 mg daily	16	-38%
OCA + UDCA combination therapy; mean % change in serum ALP					
II	12 weeks	1.5x ULN < ALP < 10x ULN	Placebo	38	-3%
			10 mg daily	38	-34%
			25 mg daily	48	-25%
			50 mg daily	41	-21%
OCA + UDCA combination therapy; ALP $<1.67 \times$ ULN (with $>15\%$ reduction from baseline) and normalization of bilirubin					
III	12 months	ALP $\geq 1.67 \times$ ULN $\pm$ total bilirubin $>ULN$ and $<2 \times$ ULN	Placebo	73	10%
			5-10 mg titration	70	46%
			10 mg	73	47%

**Abbreviations:** PBS, primary biliary cholangitis; OCA, obeticholic acid; ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; UDCA, ursodeoxycholic acid.

O fármaco OCA demonstrou capacidade de induzir alterações na bioquímica hepática que se associam a um menor risco de transplantação e morte, mas não está ainda demonstrado um impacto direto na qualidade de vida. Além disso, as alterações da Fosfatase Alcalina (FA) não estão validadas como substitutas dos *endpoints* clínicos em nenhum estudo da CBP. Não obstante, existe uma preponderância na evidência que favorece a sua associação com a evolução clínica e biológica, em particular com a bilirrubina, permitindo antecipar que reduções da FA e da bilirrubina total se traduzirão numa evolução clínica favorável.

As medidas de avaliação de eficácia e segurança no contexto da avaliação farmacoterapêutica deste medicamento foram a função hepática, sintomas da doença, tempo até transplantação hepática, complicações da doença, qualidade de vida, número de eventos adversos (graves e não graves) e interrupção do tratamento por eventos adversos.

Na avaliação por *outcome*, o ácido obeticólico mostrou ser superior, em relação ao comparador, no que diz respeito função hepática baseada em marcadores bioquímicos; foi inferior em relação ao número de eventos adversos graves e interrupção do tratamento por eventos adversos; e não mostrou diferenças ou não foi possível comparar em relação sintomas da doença (por exemplo, prurido, fadiga, dor abdominal), tempo até à transplantação hepática, complicações da doença (por exemplo, ascite, varizes esofágicas, encefalopatia e carcinoma hepatocelular), qualidade de vida, e número de eventos adversos.

Foi ponderado se a bilirrubina e a fosfatase alcalina podem ser considerados sub-rogados validados de *outcomes* clínicos (por exemplo, morte, transplantação hepática) na colangite biliar primária. Uma meta-análise publicada recentemente, que incluiu 15 estudos de coorte com 4.845 doentes com cirrose biliar primária, mostrou que existe uma associação entre bilirrubina e transplantação hepática ou morte: uma bilirrubina uma vez o limite superior do normal esteve associada a um maior número de eventos (transplantação hepática ou morte) em relação aos doentes que apresentavam um bilirrubina inferior ( $p < 0,0001$ ). Também em relação à fosfatase alcalina foi encontrada esta associação: após 1 ano no estudo, uma fosfatase alcalina superior a duas vezes o limite superior do normal esteve associada a maior mortalidade que valores inferiores a este limiar (84% vs 62%;  $p < 0,0001$ ).

No contexto da colangite biliar primária, foi considerado que existe evidência de uma associação entre a bilirrubina e a fosfatase alcalina, por um lado, e *outcomes* clínicos, por outro, mas que este dado é insuficiente para validar estes *outcomes* sub-rogados, pelo que se concluiu que a bilirrubina e a fosfatase alcalina não são sub-rogados validados de *outcomes* clínicos, na colangite biliar primária, e que a utilização de *outcomes* sub-rogados não validados não é apropriada para emitir conclusões sobre a intervenção. Contudo, foi tido em consideração o facto de o ácido obeticólico se tratar de um medicamento órfão.

Foi observado que o prurido foi muito frequente na população do estudo, e que o prurido é um dos sintomas da doença. Contudo, o tratamento com ácido obeticólico esteve associado a um aumento na incidência do prurido, que foi especialmente evidente nos doentes que receberam ácido obeticólico 10 mg. O prurido foi o evento adverso mais frequente em todos os grupos, apresentando maior incidência no grupo ácido obeticólico 5-10 mg (56%), e no grupo ácido obeticólico 10 mg (68%), do que no grupo placebo (38%).

Foi assim concluído que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do ácido obeticólico em combinação com o ácido ursodesoxicólico (UDCA) em adultos que não respondem adequadamente ao UDCA ou como monoterapia em adultos intolerantes ao UDCA. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 216 doentes com colangite biliar primária, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem ácido obeticólico 10 mg (n=73), ácido obeticólico 5 mg com ajustamento para 10 mg se necessário (n=70), ou placebo (n=73), mostrou que a proporção de doentes que atingiu o *endpoint* primário (*endpoint* composto de fosfatase alcalina inferior a 1,67 vezes o limite superior do normal, com uma redução de pelo menos 15% em relação ao basal, e uma bilirrubina normal), aos 12 meses, foi de 46% no grupo ácido obeticólico 5-10 mg, de 47% no grupo ácido obeticólico 10 mg, e de 10% no grupo placebo (p<0,0001 para as duas comparações com placebo).
- A evidência que suporta o benefício da monoterapia com ácido obeticólico em doentes intolerantes ao ácido ursodesoxicólico é muito limitada ou inexistente, contudo, atendendo ao facto de estarmos perante uma doença rara com uma percentagem baixa de doentes intolerantes ao ácido ursodesoxicólico, o número de doentes existentes desta subpopulação torna inviável a realização de um estudo randomizado adequado que a avalie de forma individualizada.
- Por outcome, o ácido obeticólico mostrou ser superior, em relação ao comparador, no que diz respeito à função hepática baseada em marcadores bioquímicos; foi inferior em relação ao número de eventos adversos graves e interrupção do tratamento por eventos adversos; e não mostrou diferenças ou não foi possível comparar em relação sintomas da doença (por exemplo, prurido, fadiga, dor abdominal), tempo até à transplantação hepática, complicações da doença (por exemplo, ascite, varizes esofágicas, encefalopatia e carcinoma hepatocelular), qualidade de vida, e número de eventos adversos.
- O ácido obeticólico esteve associado um aumento na incidência de prurido.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de  
comparação

Doentes com colangite biliar primária que não respondem adequadamente ao ácido ursodesoxicólico: OCA vs OCA + UDCA

	Doentes com colangite biliar primária intolerantes ao ácido ursodesoxicólico: OCA vs melhores cuidados de suporte
<b>Tipo de análise</b>	Análise custo-efetividade ( as consequências medidas em QALYs).
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

#### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento – Ocaliva.
2. Dossier de Valor Terapêutico Ocaliva (obeticholic acid), Intercept, Lisboa, dezembro de 2016. [não publicado].
3. Kowdley K et al. The first new monotherapy therapeutic PBC study in a decade? An international study evaluating the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in PBC. *Hepatology* 2011; 54(4):416A–417<sup>a</sup>.
4. Hirschfield GM et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol* 2015; 148: 751-761
5. Nevens F et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 631-643.
6. Lammers WJ et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterol* 2014; 147: 1338-1349.