

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2019-06-13

Kopija:  
„AOP Orphan Pharmaceuticals AG“  
El. paštas: Modestas.jocius@aoporphan.com

2019-04-30

Nr. 1118/AR-1793

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI OCALIVA (OBETICHOLIO RŪGŠTIS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo „AOP Orphan Pharmaceuticals AG“ Baltijos šalims atstovybės (toliau – Pareiškėjas) pateiktą raštą dėl vaistinio preparato *OCALIVA* (obeticholio rūgštis) terapinės vertės, kuriame Pareiškėjas nesutinka su nustatyta preparato terapine verte.

Tarnyba primena, kad obeticholio rūgštis skirta pirminiam bilijiniam cholangitui (PBC) derinyje su ursodeoksicholio rūgštimi (UDCR) suaugusiems pacientams gydyti, kurie nepakankamai reaguoja į gydymą UDCR arba kaip monoterapija suaugusiems, kurie negali toleruoti UDCR. Šis preparatas yra selektyvus ir stiprus farnezoido X receptoriaus (FXR) – branduolinio receptoriaus, kurio dideli kiekiai yra kepenyse ir žarnyne, agonistas. FXR yra laikomas pagrindiniu tulžies rūgšties, uždegiminių, fibrozinų ir metabolinių kelių reguliatoriumi. FXR aktyvinimas sumažina tulžies rūgščių koncentracijas hepatocituose, nes slopinama de novo sintezė iš cholesterolio ir padidėja tulžies rūgščių pernaša iš hepatocitų. Šie mechanizmai riboja bendrą cirkuliuojančių tulžies rūgščių kiekį ir skatina cholerezę bei tuo pačiu sumažina kepenų ekspoziciją tulžies rūgštimis.

2019 03 mėn. įvertinus pateiktą pirminę *OCALIVA* paraišką nustatyta preparato terapinė vertė buvo 10 balų (4 + (7 – 1)). Pirminio vertinimo protokole buvo pateikta išvada, jog obeticholio rūgštis lemė geresnį laboratorinį atsaką (šarminės fosfatazės bei bilirubino sumažėjimas) į gydymą, tačiau nepagerino bilijinio cholangito ligos simptomų ir gyvenimo kokybės, nebuvo vertintos jokios klinikinės išeitys, įtaka bendrajam išgyvenamumui bei buvo atkreiptas dėmesys, jog pateiktas vertinimui klinikinis tyrimas buvo trumpalaikis (12 mėn.). Vertinimo metu buvo atsižvelgta, jog obeticholio rūgštis suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu pogrupiui (7 b.), tačiau atsižvelgus, jog vaistinis preparato terapinis efektyvumas buvo pagrįstas tik pakaitinėmis terapinėmis vertinamosiomis baigtimis, vaistinio preparato terapinė nauda buvo sumažinta 1 balu (7 – 1). Pirminio vertinimo metu pateikto klinikinio POISE tyrimo rezultatai buvo: laboratorinis atsakas (ŠF, GGT, ALT, AST sumažėjimas) į gydymą po 12 mėn. buvo pasiektas 46 % pacientų obeticholio rūgšties 5 – 10 mg grupėje, 45 % 10 mg obeticholio rūgšties grupėje ir 10 % placebo grupėje. Gauti duomenys buvo statistiškai reikšmingi tarp visų grupių (p<0,001). Šarminės fosfatazės kiekio sumažėjimas po 12 mėnesių lyginant su pradiniu buvo didesnis bet kurioje obeticholio r. grupėje nei placebo grupėje: mažiausių kvadratų vidurkis (±standartinė paklaida) sumažėjimas – 113±14 U/L obeticholio r. 5 – 10 mg grupėje; – 130±15 U/L obeticholio r. 10 mg grupėje ir – 14±15 U/L placebo grupėje, p<0,001.

GGT, ALT, AST, konjuguoto bilirubino kiekis sumažėjimas po 12 mėnesių lyginant su pradiniu buvo statistškai reikšmingai didesnis bet kurioje obeticholio rūgšties grupėje nei placebo grupėje.

Vertinant gyvenimo kokybę PBC-40 klausimynu, nustatyta, kad obeticholio r. nesumažino ligos simptomų (bendrieji simptomai, niežulys, nuovargis, pažintinės funkcijos, socialiniai aspektai, emocinė būklė). Obeticholio r. 10 mg grupės pacientų niežulio domeno balai buvo statistškai reikšmingai prastesni per pirmuosius 3 tyrimo mėnesius lyginant su placebo grupės pacientų įverčių ( $p=0,005$  2-ąją savaitę,  $p<0,001$  3-įjį mėnesį).

Pareiškėjas 2019 05 02 d. pateikė papildomos medžiagos siekiant iš naujo įvertinti OCALIVA preparato terapinę vertę:

1. *Lammers, Willem J., 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." Gastroenterology 147.6 (2014): 1338-1349.*
2. *Momah, Njideka, et al. "Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis." Liver International 32.5 (2012): 790-795.*
3. *Ponsioen, Cyriel Y., et al. "Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: review and results from an International PSC Study Group consensus process." Hepatology 63.4 (2016): 1357-1367.*
4. *Trauner, Michael, et al. "Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study." The Lancet Gastroenterology & Hepatology (2019).*

*Trauner et al. 2019 m. recenzuojamame straipsnyje pateikiami atviro 3 metų ilgalaikio stebėjimo POISE tyrimo tašos duomenys. 193 pacientai 3 metus buvo gydyti obeticholio rūgštimi (vidutinė paros obeticholio rūgšties dozė buvo  $8,6 \text{ mg} \pm 3,7$ ). Laboratoriniai tyrimai (tiesioginis bilirubinas, bendras bilirubinas, ŠF) buvo atliekami kas 12, 24, 36 ir 48 mėnesius, gauti rezultatai lyginti su gydymo pradžios rezultatais (angl. *baseline*). ŠF koncentracijos vidurkis prieš pirmąją obeticholio rūgšties dozę buvo  $317,1 \text{ U/L}$ . Nustatytas ŠF koncentracijos pokyčio vidurkis  $\pm$  standartinė paklaida po 12 mėn. buvo  $-105,2 \text{ U/L} \pm 87,6$ , po 24 mėn.  $-101,0 \text{ U/L} \pm 98,5$ , 36 mėn.  $-108,6 \text{ U/L} \pm 95,7$  ir 48 mėn.  $-95,6 \text{ U/L} \pm 121,1$ ;  $p<0,0001$ . Po 12 mėn. b. bilirubino koncentracija išliko stabili lyginant su gydymo pradžia ( angl. *baseline*): pokyčio vidurkis  $\pm$  standartinė paklaida buvo:  $-0,9 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 4,1$ ;  $p<0,0042$ , po 48 mėn. nustatytas pokytis buvo  $-0,8 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3,8$ ;  $p<0,016$ . Tiesioginio bilirubino nustatyta stabili koncentracija buvo tik po 12 mėn. laikotarpio:  $-0,5 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 3,0$ ;  $p=0,021$ . Tačiau statistškai reikšmingi skirtumai tiesioginio ir bendrojo bilirubino buvo gauti tik po 12 mėn. gydymo laikotarpio ir 48 mėn. (b. bilirubino), kitais laiko periodais statistškai reikšmingo skirtumo nebuvo gauta. Pateiktoje publikacijoje teigiama, jog pastebėtas ir kitų kepenų fermentų statistškai reikšmingas sumažėjimas bet kuriame laikotarpyje (ALT, AST, GGT) lyginant su gydymo pradžia, tačiau rezultatų skaitinių reikšmių pačiame straipsnyje pateikta nebuvo. Mirties ar kepenų transplantacijos rizika (procentais) buvo paskaičiuota 10 metų laikotarpiui remiantis GLOBE skaičiavimo modeliu: prieš pradėdant gydymą buvo 20,0 % (PI 12,6 – 34,31 %), po 48 mėn. – 18,95 % (PI 12,53 – 31,28 %). Remiantis UK-PBC rizikos skaičiavimo modeliu, nuspėjama kepenų transplantacijos ar mirties, susijusios su kepenų pažaida rizika (procentais) gydymo pradžioje buvo 5,99 % (PI 3,49 – 11,57), po 48 mėn. – 4,45 % (PI 2,75 – 7,21 %). Tačiau atkreipiamas dėmesys, kad tiek GLOBE, tiek UK-PBC rizikos skaičiavimo modeliai buvo sukurti ir validuoti pirminiu bilijiniu cholangitu sergantis pacientams, kurie dar nebuvo gydyti obeticholio rūgštimi. Dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos nesiskyrė nuo gydymo pradžios buvo niežulys, kuris pasireiškė 149 (77 %) visų į atvirą tyrimą įtrauktų pacientų bei nuovargis 63 (33 %). Remiantis šaltiniais, nuovargis yra susijęs su autonominės nervų sistemos disfunkcija ir su ligos sunkumo stadija nekoreliuoja (*Crosignani et al. 2008 m.*). Taip pat atkreipiamas dėmesys, jog pateiktoje publikacijoje duomenų apie pacientų gyvenimo kokybę, ligos simptomų pokyčius nėra pateikta. Publikacijoje pateikta laboratorinių tyrimų pokyčiai konkrečiais laiko periodais, tačiau šie rezultatai nebuvo tiesiogiai susieti su pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis, ligos išėjimais.*

*Lammers et al. 2014 m.* recenzuojamame straipsnyje pateikta atliktos metaanalizės duomenys. Metaanalizės tikslas įrodyti, kad surogatinės vertinamosios baigtys, šiuo atveju, laboratorinių rodiklių vertės (ŠF, bilirubinas) koreliuoja su pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis (bendras išgyvenamumas, kepenų transplantacija). Į metaanalizę įtraukti 4845 pacientų, sergančių pirminiu bilijiniu cholangitu duomenys. Ligos diagnozavimo metai svyravo nuo 1959 iki 2012 m. Ilgalaikio stebėjimo mediana buvo 7,3 metai (svyravo nuo 3,6 – 11,5 metų). 4119 (85 %) visų pacientų gydymui gavo ursodeoksicholio rūgštį. 77 % visų pacientų nepriklausomai nuo taikyto gydymo be transplantacijos išgyveno 10 metų nuo įtraukimo į studiją. Ursodeoksicholio rūgšties negavusių pacientų gr. 5, 10 ir 15 metų be transplantacijos išgyvenamumas buvo 79 %, 59 % ir 32 %, atitinkamai. Prieš pradėdant gydymą 1931 pacientų laboratoriniuose tyrimuose stebėta ŠF koncentracija buvo daugiau nei 2 kartus virš normos ribos, 816 pacientų daugiau nei 4 kartus virš normos ribos, 1140 pacientų duomenų nebuvo. Pacientų, kurių ŠF kiekis buvo  $\leq 2,0$  karto didesnis nei viršutinė normos riba 5, 10, 15 metų išgyvenamumas be transplantacijos buvo 94 %, 84 % ir 73 %, pacientų, kurių ŠF kiekis buvo  $> 2,0$  karto didesnis rezultatai buvo 81 %, 62 % ir 50 %, atitinkamai ( $p < 0,0001$ ). Pacientų su normalia bilirubino koncentracija 5, 10, 15 metų išgyvenamumas be transplantacijos buvo 95 %, 86 % ir 74 %, pacientų, kurių bilirubino vertės buvo didesnės nei normos riba rezultatai buvo 65 %, 41 % ir 30 %, atitinkamai. Didžiajai daliai (79 %) pacientų liga buvo diagnozuota vėliau nei 1990 m., mediana buvo 1998 m (1991 – 2004 m.).

Tarnyba atkreipia dėmesį, jog serumo bilirubinas yra nepriklausomas faktorius, kurio vieno vertės tiesiogiai neatspindi ligos prognozės ar gydymo efekto ar išiečių. Siekiant patikimai įvertinti ligos sunkumą ar prognozę dažniausiai naudojamosi klinikinėje praktikoje įprastomis skaičiuoklėmis (MELD, Child-Pugh), kuriuose bilirubinas yra tik viena sudėtinė dalis. Taip pat bilirubino padidėjimas stebimas tik progresuojant ligai arba galutinėse ligos stadijose, todėl šiuo atveju gauti rezultatai yra prastesni didesnės koncentracijos serumo bilirubino grupėje. Taip pat šioje atliktoje metaanalizėje matomi tik laboratorinių rodiklių pokyčiai, tačiau nėra jokių duomenų apie kitus pirminio bilijinio cholangito ligos simptomus (niežulys, nuovargis) bei gyvenimo kokybę. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad šie laboratoriniai tyrimai buvo atlikti prieš 10 – 20 metų, todėl kyla abejonių dėl duomenų rinkimo nuoseklumo, analičių vienodumo, taip pat yra trūkstamų duomenų. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad pateiktoje metaanalizėje buvo vertinama ursodeoksicholio rūgšties terapinis efektyvumas, todėl ekstrapoliuoti šių duomenų obeticholio rūgščiai nėra teisinga.

*Ponsioen et al. 2016 m.* pateiktame recenzuojamame straipsnyje aprašoma surogatinių vertinamųjų baigčių (šarminė fosfatazė, bilirubinas, kepenų histologiniai pokyčiai) svarba vertinant pirminio sklerozuojančio cholangito klinikinės išėitis. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pirminis sklerozuojantis cholangitas ir pirminis bilijinis cholangitas nėra ta pati liga, todėl ir pateiktos analizės neturėtų būti ekstrapoliuojamos kitai ligai.

*Momah et al. 2012 m.* recenzuojamame straipsnyje pateikti 73 pacientų, sergančių pirmine bilijine ciroze ir gydyti ursodeoksicholio rūgštimi retrospektyvinė duomenų analizė. Tyrimų rezultatai vertinti po vienerių metų gydymo. Gauti rezultatai: pacientai, kurių gydymo pradžioje ŠF buvo  $> 2k$  virš normos ribos lyginant su pacientais, kurių ŠF buvo mažesnės koncentracijos, turėjo didesnę tikimybę pasiekti klinikinės vertinamosios baigtis: 23 % vs. 11 %,  $p < 0,05$ . Pacientai, kurių serumo bilirubinas buvo  $> 1$  mg/dl stebėta didesnė tikimybė išsivystyti klinikinėms vertinamosioms baigtims nei tiems pacientams, kurių bilirubinas buvo mažesnis: 33 % vs. 8 % atitinkamai,  $p = 0,02$ . Tačiau iš viso šios baigtys (nesvarbu kuri) buvo pasiektos tik 12 į analizę įtrauktų pacientų. Klinikinės vertinamosios baigtys pateiktoje publikacijoje yra varikozijų stemplėje išsivystymas, ascitas, encefalopatija, mirtis ar kepenų transplantacija.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pateikti duomenys reprezentuoja tik labai mažą imtį pacientų. Bet kurią iš kelių pateiktų klinikinį baigčių pasiekė iš viso tik 12 pacientų, laboratoriniai tyrimai buvo vertinti tik po vienerių metų gydymo. Žinoma, kad šios ligos trukmė 10 – 20 ir daugiau metų (*Marchioni et al. 2014 m.*).

Išanalizavusi gautus duomenis, Tarnyba teigia, jog vaistinio preparato klinikinis efektyvumas neturėtų būti grindžiamas pakaitinėmis vertinamosiomis baigtimis, šiuo atveju laboratorinių tyrimų pokyčiais. Vertinimui pateiktame tęstiniame POISE tyrime trūksta tiesioginės laboratorinių tyrimų pokyčių koreliacijos su pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis (bendruoju išgyvenamumu, laiko iki kepenų transplantacijos). Taip pat neaišku, kiek įtakos ligos klinikinei išraiškai turi tyrime pateiktas laboratorinių rodiklių sumažėjimas skaitinėmis reikšmėmis. Taip pat trūksta vertinimui pateiktų kitų šaltinių patikimų duomenų (žr. į komentarus po straipsniais) apie tiesioginę obeticholio rūgšties įtaką terapiniam efektyvumui, todėl terapinės vertės balas išlieka nepakeistas - 10 balų ( $4 + (7 - 1)$ ).

Viršininko pavaduotojas,  
Laikiniai vykdomasis viršininko funkcijas

Žydrūnas Martinėnas