



(20733) OCALIVA, Advanz Pharma Speciality Medicine Switzerland GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2022

1 Zulassung Swissmedic

OCALIVA wurde von Swissmedic per 1. Juni 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„OCALIVA, ein Farnesoid X-Rezeptor (FXR)-Agonist, ist indiziert für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

Diese Indikation wurde aufgrund der Absenkung des Spiegels der alkalischen Phosphatase (ALP) zugelassen. Eine Verbesserung der Überlebensrate oder krankheitsbedingten Symptomen wurde nicht belegt. Die Aufrechterhaltung der Zulassung für diese Indikation kann vom klinischen Nutzen abhängen, der in Bestätigungsstudien getestet und beschrieben wird.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Obeticholsäure ist ein selektiver und potenter Agonist für den Farnesoid X-Rezeptor (FXR), ein Kernrezeptor, der in hohen Konzentrationen in Leber und Darm exprimiert wird. Man nimmt an, dass FXR ein wichtiger Regulator für Gallensäure-, Entzündungs-, Fibrose- und Stoffwechsel-Wege ist. Die FXR-Aktivierung senkt die intrazelluläre Gallensäurekonzentration in Hepatozyten durch Unterdrückung der *de-novo*-Synthese aus Cholesterin sowie durch Erhöhen des Transports von Gallensäuren aus den Hepatozyten. Diese Mechanismen begrenzen die Gesamtgrösse des zirkulierenden Gallensäure-Pools und fördern gleichzeitig die Cholerese, wodurch die Leberexposition gegenüber Gallensäuren reduziert wird.

Standard of Care

Gemäss den aktuellen klinischen Leitlinien ist die Standardtherapie zur Behandlung der primären biliären Cholangitis die Ursodesoxycholsäure (UDCA). Bei Nichtansprechen oder einer Unverträglichkeit auf UDCA kann Obeticholsäure eingesetzt werden.

Studie 1 POISE

Publikationen:

- Nevens et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine* 375.7 (2016): 631-643.

NUG I

- Trauner 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019.
- Bowlus et al. Long-term obeticholic acid therapy improves histological endpoints in patients with primary biliary cholangitis. *Clinical Gastroenterol Hepatol*, 2019

NUG II

- Poster – Jones et al. Predicted risk of end-stage liver disease (ESLD) utilising the UK-PBC risk score with continued standard of care and subsequent addition of obeticholic acid for 60 months in patients with primary biliary cholangitis.
- Presentation – Murillo Perez et al. Patients with primary biliary cholangitis treated with long-term obeticholic acid in a trial-setting demonstrate better transplant-free survival than external controls from the GLOBAL PBC and UK-PBC study groups. Nov. 2021

Design der POISE-Studie

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Phase-III-Studie.

Die POISE Studie wurde als Open-Label-Extension (OLE) Studie weitergeführt und untersuchte die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit der Behandlung mit Obeticholsäure (OCALIVA) über eine Gesamtdauer von 5 Jahren.

Intervention POISE-Studie

Eingeschlossenen wurden erwachsene Patienten mit einer primären biliären Cholangitis und alkalische Phosphatase, die mindestens 12 Monate lang UDCA einnahmen bzw. die UDCA nicht tolerieren konnten und UDCA über ≥ 3 Monate hinweg nicht erhielten.

Die eingeschlossenen Patienten mit $\pm$ UDCA wurden zu folgenden Therapien randomisiert:

- Placebo (n=73)
- 5–10 mg/d Obeticholsäure (n=71)
- 10 mg/d Obeticholsäure (n=73)

Von 198 Patienten, welche die Doppelblindphase von POISE abgeschlossen hatten, entschieden sich 193 (97%) für die Open-Label-Extension. Fast alle Patienten waren weiblich und erhielten zu Studienbeginn Ursodesoxycholsäure (Tabelle 3).

Tabelle 3: Demographics and baseline characteristics of patients who entered the open-label extension

	Total population (n=193)
Age (years)	55 (49–63)
Sex	
Female	177 (92%)
Male	16 (8%)
White	181 (94%)
Weight (kg)	67.6 (59.5–78.0)
BMI (kg/m ²)	25.2 (22.8–28.9)
ALP (U/L)	317.1 (120.2)
Total bilirubin (μ mol/L)	11.5 (7.0)
ALT (U/L)	56.7 (37.0)
AST (U/L)	51.2 (33.5)
Ursodeoxycholic acid	
Use at baseline	180 (93%)
Daily dose at time of enrolment (mg/kg)	15.8 (5.0)
Duration of PBC (years)	7.8 (3.6–12.3)
History of PBC-related pruritus	121 (63%)
Pruritus at baseline*	109 (56%)
Mild	80 (41%)
Moderate	27 (14%)
Severe	2 (1%)

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%). Baseline values represent measurements prior to time of first dose of obeticholic acid. BMI=body-mass index. ALP=alkaline phosphatase. ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. PBC=primary biliary cholangitis. *Severity was defined per the protocol on the basis of localisation, discomfort, and interference with activities.

Von den Patienten, die zum Zeitpunkt des Data Cut-off Date (1. August 2017) in der Open-Label-Extension eingeschrieben waren, stammten 48 aus der Doppelblind-Placebogruppe (Placebo-Obeticholsäure), 55 aus der 5-10 mg-Gruppe der Obeticholsäure und 53 aus der 10 mg-Gruppe der Obeticholsäure (kombinierte Obeticholsäure-Obeticholsäure). Alle Patienten wurden die ersten 3 Monate auf 5 mg OCALIVA eingestellt und danach auf 10 mg hochtitriert.

165 Patienten erhielten über 3 Jahre oder länger Obeticholsäure und 156 Patienten befanden sich zum Data Cut-off Date noch in der Open-Label-Phase. Die Patienten erhielten durchschnittlich an

1437 Tagen (SD 469.94) von 1486 Tagen (452.46) der gesamten Obeticholsäure-Exposition Obeticholsäure.

Für die 193 Patienten, die in die Open-Label-Extension eintraten, betrug die gewichtete durchschnittliche tägliche Gesamtdosis an Obeticholsäure zum Zeitpunkt des Data Cutoff 8.6 mg (SD 3.7).

Die Studie von **Bowlus et al.** basiert auf Biopsien, welche bei POISE-Patienten zu Studienbeginn (bis zu etwa 1 Jahr vor der Randomisierung auf OCA oder Placebo in der Doppelblindphase) und nach 3 Jahren OCA-Behandlung durchgeführt wurden.

In einer Subgruppenanalyse der POISE-Studie wurden 17 Patienten nach 3 Jahren Behandlung mit OCALIVA einer Biopsie unterzogen.

Ziel der Studie von **Jones et al.** war die Bewertung der Veränderung des vorhergesagten ESLD-Risikos mit dem UK-PBC-Modell bei Patienten der POISE-Studie, die während der Doppelblindphase Placebo erhalten hatten und dann während der OLE-Phase auf OCALIVA umgestellt hatten.

In der Studie von **Murillo Perez et al.** wurde ein statistischer Ansatz verwendet, um die mit OCALIVA behandelten PBC-Patienten in der offenen Langzeitsicherheits-Extension der POISE-Studie mit externen Kontrollen aus zwei grossen PBC-Patientendatenbanken (GLOBE-PBC: Nordamerika und EU mit ca. 5000 OCALIVA-naiven Patienten; UK-PBC: UK mit > 6900 OCALIVA-naiven Patienten) zu vergleichen. 209 Patienten im OCALIVA-Arm mit einer maximalen Follow-up Dauer von 6.3 Jahren wurden analysiert und verglichen mit 1'391 Patienten im GLOBE- und 2'135 im UK-PBC-Arm. Die Patienten der PBC-Datenbanken wurden entweder mit UDCA behandelt oder hatten keine oder eine andere Therapie, jedoch nicht OCALIVA. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Lebertransplantation oder zum Tod. Die folgenden Baseline-Faktoren wurden berücksichtigt:

- Bilirubin, ALP, AST oder ALT
- Alter
- Dauer der PBC
- Therapie mit UDCA
- Jahr der Diagnose
- Geschlecht

Primärer Endpunkt

Kombinierter Endpunkt aus Konzentration an alkalischer Phosphatase von $< 1.67 \times \text{ULN}$, mit einer Reduktion von mindestens 15% vs. Baseline und Gesamtbilirubin von $\leq 1 \times \text{ULN}$ nach 12 Monaten: Den primären Endpunkt erreichten 46% im 5–10 mg-Arm, 47% im 10 mg-Arm und 10% im Placebo-Arm ($p < 0.001$ für beide Vergleiche).

Sekundärer Endpunkt

Die Konzentration von alkalischer Phosphatase veränderte sich um -113 U/l im 5–10 mg-Arm, um -130 U/l im 10 mg-Arm und um -14 U/l im Placebo-Arm ($p < 0.001$ für beide Vergleiche). Der Prozentsatz der Patienten mit mindestens 15% Reduktion vs. Baseline betrug 77% im 5–10 mg-Arm, 77% im 10 mg-Arm und 29% im Placebo-Arm ($p < 0.001$ für beide Vergleiche). Das Gesamtbilirubin veränderte sich um -0.02 mg/dl im 5–10 mg-Arm, um -0.05 mg/dl im 10 mg-Arm und um 0.12 mg/dl im Placebo-Arm ($p < 0.001$ für beide Vergleiche).

Resultate der 3-Jahres-Interimsdaten der Open-Label-Extension der POISE-Studie

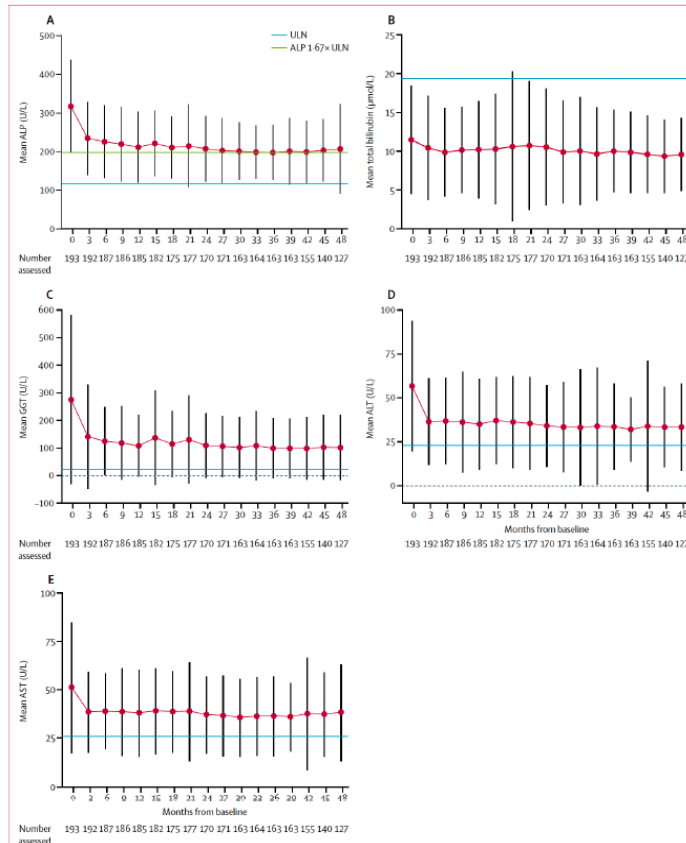
Über die gesamte Studiendauer von 48 Monaten hielt das Therapieansprechen ($\text{ALP} < 1.67 \times \text{ULN}$ bei gleichzeitiger Reduktion des ALP-Wertes um mindestens 15% und Gesamt-Bilirubin $\leq \text{ULN}$) an. Die Verbesserung der Transaminasen (AST, ALT) und GGT waren persistierend.

Zu allen Zeitpunkten reduzierte Obeticholsäure die mittleren ALP-Konzentrationen gegenüber Baseline um durchschnittlich:

- -105.2 U/L (SD 87.6) nach 12 Monaten,
- -101.0 U/L (SD 98.5) nach 24 Monaten,
- -108.6 U/L (SD 95.7) nach 36 Monaten und
- -95.6 U/L (SD 121.1) nach 48 Monaten.

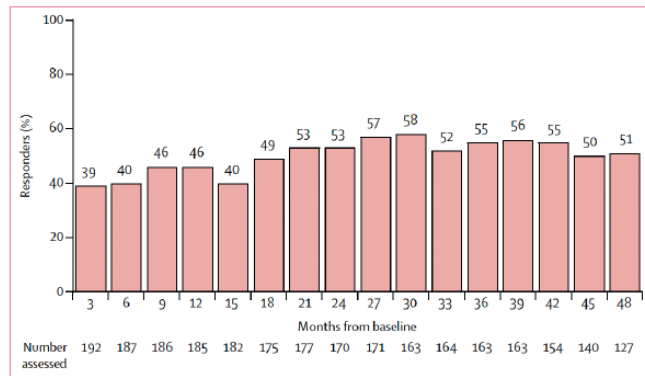
Alle Senkungen waren im Vergleich zur Baseline signifikant ($P < 0.0001$; Abbildung 3A).

Abbildung 3: Changes in serum liver enzymes over time



Mean concentrations (SD) are shown for alkaline phosphatase (ALP; A), total bilirubin (B), gamma-glutamyl transferase (GGT; C), alanine aminotransferase (ALT; D), and aspartate aminotransferase (AST; E) through 48 months of obeticholic acid treatment. Blue lines indicate the upper limit of normal; dashed lines indicate 0, unless otherwise specified. Green line indicates 1.67 x upper limit of normal. Baseline is as defined in the Methods.

Abbildung 1: Anteil Patienten, die über 48 Monate auf Obeticholsäure ansprechen



Ein Responder wurde anhand alkalischer Phosphatase (ALP) $<1.67 \times \text{ULN}$, Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ und ALP-Abnahme von $\geq 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert definiert.

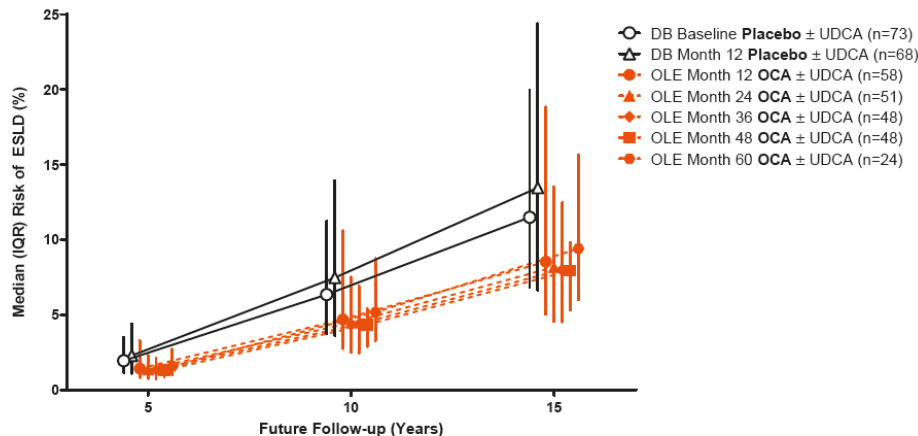
Histologische Auswertung (Bowlus et al.)

Sowohl die histologische als auch die morphometrische Auswertung zeigten bei 71% der Patienten, eine Stabilisierung oder Verbesserung der Fibrose. Weitere Charakteristika einer PBC-Erkrankung konnten verbessert oder stabilisiert werden:

- Gallengangsverlust (bei 76% der Patienten),
- Ductopenie (82%),
- ductuläre Reaktion (82%)
- Interface-Hepatitis (100%)
- lobuläre Hepatitis (94%)

ESLD-Risiko aus Jones et al.

Figure 3. Predicted Risk of ESLD Before and After OCA



DB, double-blind; ESLD, end-stage liver disease; IQR, interquartile range; OCA, obeticholic acid; OLE, open-label extension; UDCA, ursodeoxycholic acid.

Die Behandlung mit OCA über 60 Monate führte zu einer anhaltenden Verbesserung des ESLD-Risikos. Bei den Daten zu 10 und 15 Jahren handelt es sich um Berechnungen/Extrapolationen. Ob dies schliesslich zu einem längeren Gesamtüberleben, einem längeren Überleben ohne Lebertransplantation oder einem reduzierten Risiko von Leberkomplikationen führt, ist weiterhin nicht bekannt.

Transplantationsfreies Überleben aus Murillo Perez et al.

- Im Ocaliva-Arm der Verlängerungsstudie (209 Patienten, mit maximaler Beobachtungszeit von 6.3 Jahren) wurden 3 Ereignisse (Lebertransplantation oder Tod) berichtet gegenüber 146 und 276 Ereignissen in den Kohorten der externen GLOBE- resp. UK-PBC-Kontrolle.
- In der gewichteten Analyse betrug die Hazard Ratio für Ocaliva 0.20 ($p=0.001$) in der GLOBE-Datenbank und 0.28 ($p=0.033$) in der UK-PBC-Datenbank. Entsprechend zeigten Patienten im Ocaliva-Arm in univariaten, multivariablen und gewichteten Cox-Regressionsanalysen im Vergleich zu beiden externen Kontrollgruppen ein geringeres Risiko für Lebertransplantation und Tod.

Studie 2 – Gomez et al. Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicenter cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Aliment Pharmacol Ther. 2020: 1-12

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von OCA in einer Real-Life-Kohorte von Patienten, die nicht auf eine UDCA-Therapie ansprachen oder sie nicht tolerierten.

Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des kontinuierlichen prognostischen Risiko-Werts GLOBE-PBC (Senkung auf 0.17; $P=0.005$). Die Verbesserung beim UK-PBC erreichte keine Signifikanz (Senkung auf 0.81; $P=0.11$).

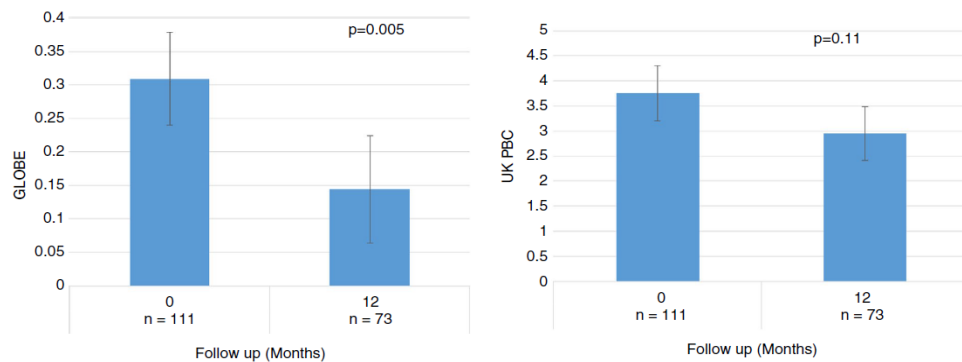


FIGURE 2 OCA effect on continuous outcome scores GLOBE-PBC and UK-PBC. Mixed models estimated means with standard error bars and P-values associated with time effect

Im Weiteren senkten sich die biochemischen Parameter nach zwölf Monaten signifikant gegenüber Baseline:
 der ALT-Wert um 22.1 U/L, der AP-Wert um 81.32 U/L, der AST-Wert um 13.9 U/L gegenüber Baseline.

Die Ansprechrates war im Vergleich zur POISE-Studie etwas niedriger.

Studie 3 – D’Amato et al. Real-world experience with obexicholic acid in patients with primary biliary cholangitis. JEHP Reports. 2021

Auch in dieser Studie war das Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von OCALIVA bei 191 Patienten zu bewerten.

Die Ansprechrates lag nach 6 Monaten bei 34% und nach 12 Monaten bei 42.9% in der Gesamtpopulation. Auch in dieser Studie sanken die biochemischen Parameter nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zu Baseline:

- ALP: -24.6% und -32.3%
- Bilirubin: -3.9% und -11.2%
- ALT: -30% und -31.4%

Insgesamt hatten 82% der Patienten eine Reduktion des Bilirubins, was mit einer besseren Prognose einhergeht.

Patienten mit einer Zirrhose zeigten nach 12 Monaten eine signifikant kleinere Ansprechrates als Patienten ohne Zirrhose. Die biochemischen Parameter hingegen zeigten eine vergleichbare Senkung bei Patienten mit Zirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren Pruritus (63%) und Müdigkeit (22%). Gesamthaft betrug die Therapieabbruchrate 12% im 10 mg-Arm, 10% im 5–10 mg-Arm und 4% im Placebo-Arm in der Studie POISE. Die häufigste zu einem Abbruch führende unerwünschte Wirkung war Pruritus. Die meisten Fälle von Pruritus traten im ersten Behandlungsmonat auf und zeigten bei Fortsetzung der Dosierung eine Tendenz zum Abklingen im Verlauf der Zeit.

Das Verträglichkeitsprofil von OCALIVA nach 3 Jahren OLE war vergleichbar mit jenem der 12-monatigen Doppelblindphase.

Gomez et al: 35 % der Patienten zeigten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung. Die häufigste UAW war Pruritus mit 32%. 24% der Patienten hatten bereits einen Pruritus Grad 1 zu Beginn der Studie. 8 Patienten entwickelten eine Leberdekompensation, davon stoppten 3 die Therapie und bekamen eine Lebertransplantation. 10 Patienten stoppten die Therapie aufgrund von Pruritus Grad 2-3. Sieben Patienten erlitten während der OCA-Behandlung eine Dekompensation, fünf entwickelten eine Aszites, zwei Patienten erlitten eine Ruptur von Ösophagusvarizen. Bei drei der Patienten mit Aszites war eine Lebertransplantation notwendig.

Bei dekompensierten Patienten, die weiterhin OCA erhielten, wurde die Dosierung auf 10 mg zweimal pro Woche angepasst, in vier Fällen auf 5 mg dreimal wöchentlich.

D'Amato et al: 33% der Patienten stoppten die Therapie mit OCA, 17 davon stoppten innerhalb der ersten 6 Monate. Pruritus war die häufigste UAW mit einer Häufigkeit von 27.3%. Bei 16 Patienten handelte es sich um eine milde Form, bei 19 um eine moderate Form und bei 17 um eine schwere Form. 21 (61%) stoppten aufgrund des Pruritus die Therapie.

Ernsthafte UAW waren eine Verschlechterung der Leberfunktion (bei 3 Patienten mit Zirrhose) und refraktäre Blutungen bei schwerer portaler Hypertonie.

Medizinische Leitlinien

Obeticholsäure ist in Kombination mit UDCA bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA oder als Monotherapie bei UDCA-Intoleranz sowohl in der Leitlinie von *European Association for the Study of the Liver* als auch in der *S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen* empfohlen.

UpToDate (Overview of the management of primary biliary cholangitis, 27. Oktober 2021)

Subsequent therapy — For patients with an inadequate response to UDCA (ie, alkaline phosphatase above 1.67 times the upper limit of normal after one year of UDCA) but without cirrhosis, obeticholic acid can be used in combination with UDCA (algorithm 1) [6,25,26]. Obeticholic acid can also be used as monotherapy for patients without cirrhosis who are unable to tolerate UDCA. However, obeticholic acid is contraindicated in patients with decompensated cirrhosis (Child-Pugh class B or C), a prior decompensation event (gastroesophageal varices, encephalopathy), or compensated cirrhosis with portal hypertension because hepatic decompensation and liver failure have been reported with obeticholic acid use in such patients. Improvement in liver tests typically occurs within six months of therapy with obeticholic acid in combination with UDCA, and biochemical response is defined as alkaline phosphatase ≤ 1.67 times upper limit of normal.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Studie POISE erhielten 93% in der Placebo-Gruppe UDCA. Resultate vgl. oben.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Mit Obeticholsäure zusätzlich zu UDCA oder als Monotherapie bei UDCA-Intoleranz erreichten statistisch signifikant mehr Patienten ein Ansprechen im Vergleich zu Placebo nach 12 Monaten. Das Ansprechen erfolgte teilweise bereits nach 2 Wochen.

Bei der 3-Jahres-Interimsanalyse zeigte die anhaltende Obeticholsäure-Behandlung eine signifikante Senkung der ALP-Konzentrationen im Vergleich zur Baseline nach 12, 24, 36 und 48 Monaten. Die Gesamtbilirubin-Konzentrationen wurden stabilisiert, mit signifikanten Senkungen vs. Baseline nach 12 Monaten.

Eine langfristige Ocaliva-Behandlung bei Patienten mit PBC ist im Weiteren mit einer Verbesserung oder Stabilisierung von Krankheitsmerkmalen verbunden, einschliesslich des dukturellen Verletzungsgrades, der Fibrosewerte und Merkmalen der Kollagen Morphometrie (Bowlus et al.).

Die Real-World-Daten bestätigen die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der POISE-Studie. Neu gibt es durch die Studie von Murillo Perez et al. berechnete Daten zum transplantationsfreien Überleben mit OCA im Vergleich zu ohne OCA-Therapie. Es wurde ein statistischer Ansatz gewählt, der bereits für die UDCA angewendet wurde, um den Vergleich mit zwei grossen PBC-Datenbanken durchzuführen. In diesem Vergleich ist die Behandlung mit OCA mit einem besseren transplantationsfreien Überleben verbunden.

Die neuen Langzeitdaten der OLE-Studie zeigen, dass die Behandlung mit OCA über 60 Monate zu einer anhaltenden Verbesserung des ESLD-Risikos führte. Im Weiteren bestätigten Real-World-Data die Daten der POISE bzw. OLE-Studie. In den zwei Studien mit Real-Life-Kohorten (Gomez et al. und D'Amato et al.) kam es zu einer Senkung der Surrogatendpunkte wie zum Beispiel ALT, ALP und Bilirubin. Bisher gab es keine veröffentlichten Daten über die Wirksamkeit zu klinischen Endpunkten von OCA wie beispielsweise dem Gesamtüberleben oder dem transplantationsfreien Überleben. Mit dem Vergleich der Studienpopulation der POISE bzw. OLE-Studie mit externen Kontrollen

der GLOBAL PBC und der UK-PBC Real-world-Datenbanken wurde erstmals eine Analyse durchgeführt, die versucht, dieses Problem anzugehen. Es handelt sich hier jedoch um einen indirekten Vergleich, bei dem die Studienpopulationen der Datenbanken möglichst vergleichbar zur Studienpopulation der POISE-Studie gewählt bzw. angepasst wurden (Alter, Dauer der PBC, Therapie mit UDCA, Jahr der Diagnose und Geschlecht). Dennoch sind die Ein- und Ausschlusskriterien nicht deckungsgleich und die Resultate (HR von 0.28) dieser Studie somit unter Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Voraussetzungen vorsichtig zu interpretieren.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es werden die Dosisstärken 5 mg und 10 mg in der Packungsgrösse 30 Filmtabletten angeboten.

Anfangsdosis und Dosistitration (aus der Fachinfo)

Vor dem Beginn der Behandlung mit Ocaliva ist zu bestimmen, ob der Patient eine dekompensierte Leberzirrhose (einschliesslich Child-Pugh-Klassifikation B oder C) hat oder in der Vergangenheit ein Dekompensationsereignis hatte oder eine kompensierte Zirrhose mit Anzeichen einer portalen Hypertension (z. B. Aszites, gastroösophageale Varizen, persistierende Thrombozytopenie $< 150 \times 10^9/l$) aufweist, da Ocaliva bei diesen Patienten kontraindiziert ist.

Empfohlenes Dosierungsschema

Nachfolgend finden Sie das empfohlene Dosierungsschema für Ocaliva für PBC-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, die keine Anzeichen einer portalen Hypertension aufweisen, die seit mindestens 1 Jahr kein ausreichendes biochemisches Ansprechen auf eine angemessene Dosierung von UDCA erreicht haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber UDCA aufweisen (siehe «Klinische Wirksamkeit»):

- *Die empfohlene Anfangsdosis von Obeticholsäure ist einmal täglich 5 mg für die ersten 3 Monate.*

Nach den ersten 3 Monaten kann für Patienten, bei denen keine angemessene Verringerung der alkalischen Phosphatase (ALP) und/oder des Gesamtbilirubins erreicht werden konnte und die Obeticholsäure vertragen, auf eine maximale Dosis von einmal täglich 10 mg erhöht werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic:

Swissmedic hat die Sicherheitshinweise und die Indikation von OCALIVA angepasst (Labelchange).

EMA:

→ Direct healthcare professional communications, 9 June 2022

[...] Taking into consideration the inability to establish the safety and efficacy of obeticholic acid through clinical trials in patients with PBC with decompensated liver cirrhosis, or with a prior history of hepatic decompensation, as well as new safety information from post-marketing reports, the use of obeticholic acid is now contraindicated in patients with PBC with decompensated cirrhosis (including Child-Pugh Class B or C) or a prior decompensation event. [...]

Ursprüngliche Beurteilung EMA

Overall, the beneficial effect of OCA is currently based on changes in biochemical parameters. Although very limited clinical data (such as histology or different measurements of parameters of fibrosis) are currently available sufficient correlation has been established between ALP levels and liver outcomes from previous clinical experience with UDCA.

Although not yet demonstrated by clinical outcome parameters, available data are sufficiently indicative of a clinically relevant benefit in the treatment of PBC in adults with an inadequate response to UDCA or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA.

The existing evidence demonstrated the benefits of OCA to a degree that allows them to be assessed against the overall well tolerated and manageable safety profile in the studies conducted and the risks related to the absence of data.

In particular the lack of direct clinical evidence showing the extent of efficacy and safety also in the long term treatment and in more advanced liver disease stages will be addressed within the conditions of the marketing authorisation. This is considered acceptable due to the lack of treatment options in this second line indication of a severely debilitating disease. Furthermore the SmPC cautions adequately about availability of limited data in patients with hepatic impairment and provides reasonable dose adjustments.

The benefit risk of OCA for the treatment of primary biliary cholangitis (also known as primary biliary cirrhosis) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults with an inadequate response to UDCA or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA is considered to be positive in the context of this CMA.

FDA

FDA Drug Safety Communication 26. Mai 2021

What safety concern is FDA announcing?

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is restricting the use of the liver disease medicine Ocaliva (obeticholic acid) in patients having primary biliary cholangitis (PBC) with advanced cirrhosis of the liver because it can cause serious harm. PBC is a rare, chronic disease affecting the ducts in the liver that carry bile, which helps with digestion. Some PBC patients with cirrhosis who took Ocaliva, especially those with evidence of advanced cirrhosis, developed liver failure, sometimes requiring liver transplant. Based on the original clinical trials, FDA believes the benefits of Ocaliva outweigh the risks for PBC patients who do not have advanced cirrhosis. We will continue to monitor and evaluate the clinical benefit and adverse events of Ocaliva and will communicate any new information to the public if it becomes available.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA:

Obeticholsäure (OCA) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

NICE:

Obeticholic acid is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating primary biliary cholangitis in combination with ursodeoxycholic acid for people whose disease has responded inadequately to ursodeoxycholic acid or as monotherapy for people who cannot tolerate ursodeoxycholic acid. Obeticholic acid is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

Assess the response to obeticholic acid after 12 months. Only continue if there is evidence of clinical benefit.

HAS: 29. Mai 2020

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

compte tenu :

- des résultats de la phase d'extension ouverte à 3 ans de l'étude clinique de phase III (POISE) suggérant une efficacité maintenue sur des critères de jugement biologiques,*
- des caractéristiques des patients inclus dans cette étude qui étaient majoritairement à un stade précoce de la maladie, et de l'absence de donnée robuste sur l'efficacité de l'acide obéticholique pour des stades plus avancés et plus sévères de la maladie,*

- en attente de donnée robuste sur la régression de la fibrose hépatique (critère de substitution), mais surtout de données cliniques (survie sans transplantation, décompensation de la maladie) notamment aux stades avancés de la maladie,
- de la faiblesse des données disponibles sur l'utilisation d'OCALIVA (acide obéticholique) en monothérapie, situation néanmoins rare,
- du profil de tolérance faisant ressortir :
 - le prurit (qui est un symptôme de la maladie) comme un événement indésirable fréquent, motivant des arrêts de traitement,
 - des lésions hépatiques identifiées comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques,

la commission de la Transparence considère qu'OCALIVA (acide obéticholique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la cholangite biliaire primitive chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC.

SMC:

Following a full submission assessed under the orphan medicine process:
obeticholic acid (Ocaliva®) is accepted for use within NHS Scotland.

NCPE:

The NCPE do not recommend reimbursement of Obeticholic acid (Ocaliva®) at the submitted price.

Medizinischer Bedarf

Die primäre biliäre Cholangitis ist eine chronische Autoimmunerkrankung der Leber, die unbehandelt zu Leberzirrhose führt und das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom erhöht. Patienten mit primärer biliärer Cholangitis haben begrenzte Behandlungsoptionen. Heilung ist nur durch eine Lebertransplantation möglich. Durch eine medikamentöse Therapie mit UDCA kann die Krankheitsprogression verzögert werden.

OCALIVA ist eine Therapieoption bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Filmtabletten 5 mg	Fr. 2'792.83	Fr. 3'108.65
30 Filmtabletten 10 mg	Fr. 2'792.83	Fr. 3'108.65

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30. November 2025

„OCALIVA ist indiziert für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (PBC) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ohne Anzeichen einer portalen Hypertension in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen (alkalische Phosphatase $\geq 1.67 \times \text{ULN}$ und/oder Gesamtbilirubin-Wert $> 1 \times \text{ULN}$, jedoch $< 2 \times \text{ULN}$) oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

Die Therapie mit Ocaliva kann nur fortgesetzt werden, wenn die alkalische Phosphatase gegenüber dem Ausgangswert

- 1 Monat nach Behandlungsbeginn reduziert ist,
- 3 Monate nach Behandlungsbeginn um $\geq 10\%$ reduziert ist,
- 12 Monate nach Behandlungsbeginn um $\geq 20\%$ reduziert ist.

Die Verschreibung darf nur durch einen Gastroenterologen erfolgen.

Nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes. Für eine Verlängerung der Therapie nach 12 Monaten bedarf es einer erneuten Kostengutsprache.

*Die Zulassungsinhaberin **Advanz Pharma Speciality Medicine Switzerland GmbH** erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung OCALIVA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“*

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG kann die Krankenversicherer über die Höhe der Rückerstattung informieren.
 - Die Zulassungsinhaberin **Advanz Pharma Speciality Medicine Switzerland GmbH** verpflichtet sich, dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer und Indikation, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung von **Advanz Pharma Speciality Medicine Switzerland GmbH**, soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Achtzehn Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von OCALIVA anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens dreizehn Monate nach der Aufnahme das Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird OCALIVA per **01. Juli 2024** aus der SL gestrichen.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (zum 3. Termin EAK 2025) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch, inklusive den aktuellsten IQVIA-Umsatzzahlen, für die weitere Listung von OCALIVA ab dem 01.01.2023 bzw. **01.12.2025** einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2025.