



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

2018033412

Datum 18 juli 2018
Betreft beoordeling obeticholzuur (Ocaliva®)

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
M. van der Graaff
T +31 (0)6 534 671 84

Onze referentie
20180333689

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 10 april 2017 (CIBG-17-04265) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of obeticholzuur (Ocaliva®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond na advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Obeticholzuur (Ocaliva®) is geregistreerd (in de vorm van filmomhulde tabletten met 5 mg werkzame stof) voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (ook primaire biliare cirrose genaamd) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet kunnen verdragen.

In 2017 is deze beoordeling gestart als een gezamenlijke beoordeling met onze Belgische collega's van RIZIV, in het kader van een BeNeLuxA pilot project. Het FT-rapport is geschreven door RIZIV. Het rapport in de bijlage heeft daarom qua layout en taalgebruik een deels Belgische signatuur. Het wordt echter inhoudelijk volledig ondersteund door het Zorginstituut.

Tijdslijn van de beoordeling

Op 24 juli 2017 is, op verzoek van Intercept, de gezamenlijke beoordeling gestopt. Intercept koos ervoor om het beoordelingstraject als een stand-alone beoordeling in Nederland af te ronden. Vervolgens heeft het bedrijf een zeer lange klokstop genomen, die het Zorginstituut heeft verlengd tot voorbij de normale termijn. De redenen hiervoor waren tweeledig. Ten eerste vonden wij het belangrijk om het proces te kunnen afronden, omdat dit nuttige ervaring zou opleveren in het kader van gezamenlijke BeNeLuxA beoordelingen die uiteindelijk als stand-alone beoordeling verder gaat. Ten tweede, gaf de fabrikant aan dat er (op korte termijn) een publicatie zou verschijnen die een belangrijke rol zou spelen bij de beoordeling van de waarde van het middel. Deze publicatie kwam echter veel later dan partijen aanvankelijk hadden verwacht. Uiteindelijk kwam de reactie van de fabrikant pas beschikbaar op 17 april 2018.

Korte samenvatting van reacties van partijen op het FT-rapport

Zowel de fabrikant, beroepsgroepen als de patiëntenvereniging pleiten voor opname in het pakket. Hierbij verwijzen zij o.a. naar de aanbevelingen in (de recent gepubliceerde) richtlijn van de European Association for Study of the Liver (EASL).

Advies van het Zorginstituut

Het Zorginstituut is van mening dat obeticholzuur geen aangetoonde meerwaarde heeft, vanwege de volgende redenen:

- Het Zorginstituut vindt dat er betere afkappunten zijn dan die welke zijn meegenomen in het klinisch onderzoek. Daardoor is het onzeker in welke mate de behandeling met obeticholzuur een effect heeft op mortaliteit en morbiditeit;
- In de gepubliceerde klinische studie (POISE-studie) zaten voornamelijk patiënten die een goede prognose hadden;
- De korte follow-up duur t.o.v. placebo in de POISE studie;
- De onvoldoende kwaliteit van de twee nieuwe, ad-hoc surrogaat uitkomstmaten die de fabrikant in tweede instantie heeft gepresenteerd. Mede door het ontbreken van statistische analyses tussen de studie-armen is het onbekend of na 12 maanden behandelen obeticholzuur significant lagere risicoscores geeft t.o.v. placebo.

Het Zorginstituut adviseert u dan ook om dit middel niet op te nemen in het verzekerde pakket wegens een minderwaarde op basis van ontoereikend bewijs over de prestaties van het product in dagelijkse praktijk. De beschikbare data, hoewel toereikend voor een voorwaardelijke marktregistratie, laten geen positief oordeel over opname in het verzekerde pakket toe.

Mogelijke kandidatuur obeticholzuur voor een traject van voorwaardelijke toelating.

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Aan de hand van de criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – zijn wij nagegaan of deze interventie een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.¹ In principe kan obeticholzuur in aanmerking komen voor voorwaardelijke toelating. Toch zien wij er van af om hier nu een uitspraak over te doen. Dit komt omdat onlangs een studie is gepubliceerd die laat zien dat een bestaand geneesmiddel (bezafibraat) vergelijkbare effecten lijkt te geven op surrogaat uitkomstmaten in de populatie waarvoor obeticholzuur bedoeld is. Bezafibraat is echter aanzienlijk goedkoper. Het Zorginstituut is pas bereid om een aanbeveling over de kandidatuur voor voorwaardelijke toelating te doen als aan twee randvoorwaarden is voldaan. Dit zijn:

¹ De criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

Datum
18 juli 2018

Onze referentie
2018033869

- 1) de fabrikant, de beroepsgroep(en) en patiëntenvereniging geven aan welke objectiveerbare data de verwachte meerwaarde (zowel in termen van effectiviteit als kosteneffectiviteit) zullen illustreren ten opzichte van het mogelijke behandelalternatief bezafibraat, inclusief de drempelwaarde van de te leveren prestaties,
- 2) partijen geven aan, afspraken over een convenant te willen maken en te zullen nakomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Bewegingsapparaat,
Neurologie, Traumatologie &
IC

Datum
18 juli 2018

Onze referentie
2018033869

Ik ga er van uit u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

DOOR HET ZORGINSTITUUT AANGEPASTE VERSIE VAN HET EVALUATIERAPPORT DAG 60

OCALIVA || 5 MG

30 EENHEDEN FILMOMHULDE TABLETTEN, 5 MG

OCALIVA || 10 MG

30 EENHEDEN FILMOMHULDE TABLETTEN, 10 MG

Obeticholzuur
A05AA04:
oraal - vast

1. ONDERWERP VAN DE AANVRAAG

OCALIVA® (Obeticholzuur) is geïndiceerd voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (ook primaire biliare cirrose genaamd) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet kunnen verdragen. Primaire biliare cholangitis is een zeldzame ziekte.

Eenzelfde evaluatie ligt voor, voor 5 mg en 10 mg obeticholzuur.

Onderstaande evaluatie was een gezamenlijke evaluatie van de Belgische Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) en de Nederlandse Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Bijgevolg worden zowel Belgische als Nederlandse data gegeven. Op 24 juli 2017 is, op verzoek van Intercept, de gezamenlijke evaluatie gestopt. Omdat het evaluatierapport dag 60 in Nederland al geconsulteerd was en wij van partijen al reacties hadden gekregen op deze versie, heeft het Zorginstituut besloten om geen nieuw rapport te schrijven. De reacties van de geconsulteerde partijen¹ zijn daarom verwerkt in het door RIZIV geschreven evaluatierapport dag 60.

¹ De definitieve versie van de reactie van de fabrikant is op 17 april 2018 ontvangen door het Zorginstituut.

2. SAMENVATTING VAN DE EVALUATIE DOOR DE CTG

Momenteel is ursodeoxycholzuur (UDCA) de enige vergunde behandeling voor primaire biliare cholangitis (PBC), ook in het asymptomatische stadium. UDCA wordt vele (tientallen) jaren gegeven. Van UDCA is op basis van resultaten van observationele studie bewezen dat het de levertransplantatievrije overleving kan verlengen. In de observationele GLOBAL PBC Study Group was bijvoorbeeld het percentage levende patiënten zonder levertransplantatie hoger bij UDCA behandelde versus onbehandelde patiënten (na 5, 10 en 15 jaar: 90%, 78%, 66% versus 79%, 59% en 32%). Effecten op overleving zijn niet aangetoond. Ocaliva® (obeticholzuur) wordt voorgesteld voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (voorheen primaire biliare cirrose genaamd) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet kunnen verdragen.

Obeticholzuur is een afgeleide van chenodeoxycholzuur, het vroegere CHENOFALK.

2.1. THERAPEUTISCHE WAARDE

De evidentie van obeticholzuur berust essentieel op de fase III-studie POISE die is uitgevoerd in 59 centra (in 13 landen). De meeste POISE studiepatiënten kregen UDCA en obeticholzuur.

2.1.1. Werkzaamheid / Doeltreffendheid

In de RCT POISE werden dubbel-blind 3 groepen bestudeerd: placebo (n=73) – obeticholzuur 5 mg en na 6 maand 10 mg daags (= **de geregistreerde dosering**; uptitatiegroep; n=70) – obeticholzuur 10-mg daags (n=73). Voornamelijk patiënten met een verhoogd ALP (>1,67 upper limit of normal (ULN) zijn in de POISE studie geïncludeerd. Bij circa 10% van de geïncludeerde patiënten was de bilirubinespiegel verhoogd. Verder was de gemiddelde Mayo risicoscore 4,3 (\pm 1,2) wat prognostisch gunstig is voor PBC-patiënten. De primaire uitkomstmaat was de proportie van biochemische responders na 12 maanden, gedefinieerd als een daling van alkalische fosfatasen (ALP) naar < 1,67 ULN en een daling van minstens 15% van initiële ALP en een daling van de bilirubine \leq ULN.

De responders waren respectievelijk 10% in de placebogroep, 46% in de obeticholzuur uptitatiegroep en 47% in de obeticholzuur 10-mg groep. Alle verschillen versus placebo waren significant ($p < 0,0001$). Een secundaire uitkomstmaat was de proportie responders volgens internationale criteria van prognose van PBC. Telkens waren de obeticholzuurgroepen statistisch significant beter dan placebo met behulp van de criteria Paris-I, Paris-II, Mayo-II en Toronto-II ($p < 0,002$ of lager) doch niet met de Rotterdam criteria die echter alleen van toepassing is bij gevorderde/ cirrotische PBC-stadia ($p = 0,27$ in de uptitatiegroep).

2.1.2. Bijwerkingen

De meest frequente nevenwerking van obeticholzuur was pruritus, respectievelijk 38% met placebo, 56% met uptitatie en 70% met 10-mg daags.

Het gaat om treatment emergent pruritus wat betekent nieuw optredend of verergerend bij de PBC-patiënten. Er was mogelijk een dosis-gerelateerde toename in de incidentie van pruritus, vermoeidheid en artralgie. Qua nevenwerkingen die vaker voorkwamen met obeticholzuur dan met placebo vermelden we kort, onder meer, diarree, constipatie, nasofaryngitis en hoest.

In de POISE-studie waren alle ernstige nevenwerkingen (16% uptitatie en 11% 10-mg daags) met obeticholzuur (versus 4% placebo) niet gerelateerd aan obeticholzuur, maar wel aan de ziekte zelf. In de dosefinding studie leidde de inname van 50 mg dag, wat het vijfvoud is van de maximale vergunde dosis, tot 4 ernstige nevenwerkingen die toegeschreven werden aan de molecule.

2.1.3. Toepasbaarheid

De belangrijkste contra-indicatie is volledige biliaire obstructie.

De belangrijkste voorzorgsmaatregelen zijn de leverfunctietesten opvolgen en de dosis verlagen bij Child-Pugh cirrose stadia B en C. In de postmarketingssituatie zijn ernstig leverletsel en overlijden gemeld bij frequentere toediening van obeticholzuur dan aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie (zie SmPC).² Bij nierfunctiestoornissen en bij ouderen zijn er geen dosisverlagingen nodig.

Er zijn geneesmiddeleninteracties te verwachten bij gelijktijdig gebruik met warfarine en galzuurbindende resines.

2.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

Peroraal in te nemen 1 tablet per dag, meest frequent on-top-of inname van UDCA 2 à 4 tabletten per dag doorgaans.

2.2. THERAPEUTISCHE MEERWAARDE VERSUS ALTERNATIEVEN

Obeticholzuur is een weesgeneesmiddel geregistreerd als tweedelijnsbehandeling voor PBC. Er is geen meerwaarde aangetoond van obeticholzuur bij volwassenen PBC patiënten met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen PBC patiënten die UDCA niet kunnen verdragen, t.o.v. van monotherapie UDCA in termen van mortaliteit, morbiditeit of een verbeterde levenskwaliteit bij PBC patiënten.

PBC kent een trage evolutie, eerst asymptomatisch, dan symptomatisch en nog later cirrose. De gebruikte biochemische responscriteria in de fase III-studie zou een aanduiding moeten zijn voor langere overleving of langere transplantatievrije overleving bij PBC. Of de gevonden effecten op biochemische parameters in de POISE trial ook werkelijk een (klinisch relevant) effect hebben op harde klinische eindpunten (zoals transplantatievrije overleving) bestaat veel onzekerheid. Dit komt met name door de gekozen afkappunten bij de primaire uitkomstmaat, de inclusie van een patiëntenpopulatie die over het algemeen genomen een goede prognose had, én de relatief korte follow-up duur van de RCT. Hierdoor is het thans te vroeg om te spreken van een aangetoond klinisch relevant voordeel op harde klinische eindpunten door de behandeling met obeticholzuur bij volwassenen PBC patiënten met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen PBC patiënten die UDCA niet kunnen verdragen, met andere woorden, dit betekent dat het geneesmiddel een therapeutische minderwaarde heeft.

Het geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat de EMA aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel afwacht. De vergunninghouder van dit geneesmiddel dient, binnen het met de EMA vastgestelde tijdschema, de resultaten van onderzoeken 747-401³ en 747-302 op te leveren. Met behulp van de resultaten van deze RCT(s) zou mogelijk een antwoord gegeven kunnen worden op de vraag of obeticholzuur ten opzichte van placebo een effect heeft op harde klinische eindpunten.

2.3. BUDGET

Zie deel 2 door Zorginstituut Nederland.

² <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm594901.htm>

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308111>

3. WETENSCHAPPELIJKE BIJSLUITER

INTERCEPT PHARMA NEDERLAND B.V.
Kampenrinweg, 45d.
2803 GOUDA
Nederland

Indicatie(s) (zoals beschreven in de SmPC):

OCALIVA is geïndiceerd voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (ook primaire biliaire cirrose genaamd) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet kunnen verdragen.

Dosering en wijze van gebruik (zoals beschreven in de SmPC):

Dosering

Alvorens de behandeling met obeticholzuur in te stellen, moet het stadium van de leverziekte van de patiënt bekend zijn.

De startdosis is 5 mg eenmaal daags.

Op basis van een beoordeling van verdraagbaarheid na 6 maanden moet de dosis worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags om een optimale respons te bereiken.

De dosis van gelijktijdig UDCA hoeft niet te worden aangepast bij patiënten die obeticholzuur krijgen.

Behandeling en dosisaanpassing voor ernstige pruritus

Behandelstrategieën bestaan uit het toevoegen van galzuurbindende harsen of antihistaminica.

Voor patiënten die ernstige intolerantie ervaren vanwege pruritus, dient een van de volgende situaties te worden overwogen:

Voor niet-cirrotische patiënten of patiënten met Child-Pugh-klasse A:

- Verlaging van de dosering van obeticholzuur tot:
 - o 5 mg om de andere dag, voor patiënten die 5 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen
 - o 5 mg eenmaal daags, voor patiënten die 10 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen
- Tijdelijke onderbreking van de dosering van obeticholzuur gedurende maximaal 2 weken, waarna een dosering van 5 mg eenmaal daags wordt hervat.
- Ga door met verhoging van de dosering tot 10 mg eenmaal daags, naargelang dit wordt verdragen, om een optimale respons te bereiken.

Voor patiënten met Child-Pugh-klasse B of C of gedecompenseerde cirrotische patiënten:

- Verlaging van de dosering van obeticholzuur tot:
 - o 5 mg eenmaal per week, voor patiënten die 5 mg tweemaal per week niet kunnen verdragen
 - o 10 mg eenmaal per week, voor patiënten die 10 mg tweemaal per week niet kunnen verdragen
- Tijdelijke onderbreking van de dosering van obeticholzuur gedurende maximaal 2 weken, waarna een dosering van 5 mg eenmaal daags wordt hervat.
- Ga door met verhoging van de dosering tot 10 mg tweemaal per week, naargelang dit wordt verdragen, om een optimale respons te bereiken.

Stopzetting van de behandeling met obeticholzuur dient overwogen te worden voor patiënten die onverdraagbare pruritus blijven hebben.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn beperkte gegevens over oudere patiënten. De dosis hoeft niet te worden aangepast voor

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een lichte en matige nierfunctiestoornis en er zijn geen gegevens over een ernstige nierfunctiestoornis. De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De toedieningsfrequentie moet worden verlaagd voor patiënten met progressie naar gevorderde ziekte (d.w.z. van Child-Pugh-klasse A naar Child-Pugh-klasse B of C) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

De startdosis en dosistitratie per PBC-patiëntenpopulatie is in onderstaande tabel weergegeven.

Stadium/indeling	Niet-cirrotisch of Child-Pugh-klasse A	Child-Pugh-klasse B of C of gecompenseerd cirrotisch
Startdosis	5 mg eenmaal daags	5 mg eenmaal <u>per week</u>
Dosistitratie	Voor patiënten die na 6 maanden behandeling geen toereikende verlaging in ALP en/of totaal bilirubine hebben bereikt en die obeticholzuur verdragen, omhoog titreren tot 10 mg eenmaal daags	Voor patiënten die na 3 maanden behandeling geen toereikende verlaging in ALP en/of totaal bilirubine hebben bereikt en die obeticholzuur verdragen, omhoog titreren tot 5 mg <u>tweemaal per week</u> en vervolgens tot <u>10 mg tweemaal per week (met een tussentijd van minstens 3 dagen) op basis van response en verdraagbaarheid</u>
Maximumdosering	10 mg eenmaal daags	10 mg tweemaal per week (met een tussentijd van minstens 3 dagen)

De dosis van gelijktijdig UDCA hoeft niet te worden aangepast bij patiënten die obeticholzuur krijgen.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van obeticholzuur bij pediatrische patiënten voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC).

Wijze van toediening

De tablet moet oraal met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die galzuurbindende harsen innemen, moet obeticholzuur minstens 4-6 uur vóór of 4-6 uur na inname van een galzuurbindende hars, of met een zo groot mogelijke tussenperiode, worden toegediend.

4. EVALUATIE

4.1. TOEPASSINGSGEBIED

Het toepassingsgebied van OCALIVA (obeticholzuur) is primaire biliare cholangitis (PBC), een zeldzame aandoening van de kleine galwegen. Deze aandoening heeft andere namen gehad. Tot voor kort was de naam van deze aandoening 'primaire biliare cirrose'. In de 20^e eeuw werd ook de naam 'chronische niet-purulente destructieve cholangitis' gebruikt en in de 19^e eeuw 'xanthemateuze biliare cirrose'¹. De indicatie van obeticholzuur is bij volwassenen met PBC in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) indien een ontoereikende respons op UDCA, ofwel, als monotherapie indien de patiënt UDCA niet verdraagt. Voor biochemische criteria van respons op UDCA, zie verder.

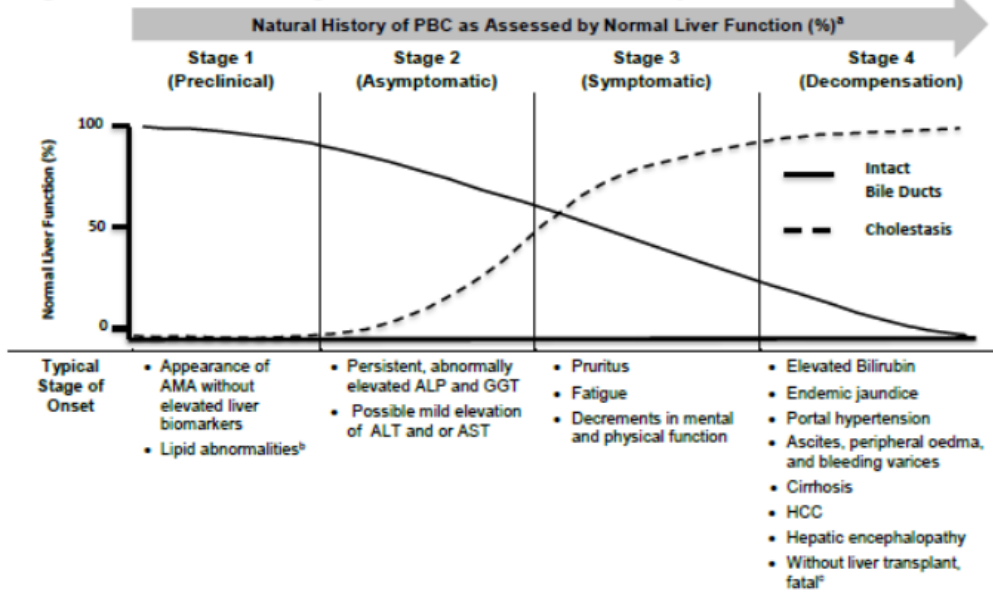
4.1.1. Toelichting over de ziekte^{2,3,4,5}

PBC is, meest waarschijnlijk, een auto-immune ziekte in de lever. De ziekte wordt met name gediagnosticeerd bij vrouwen (verhouding 9 vrouwen : 1 man) in de leeftijdstranche van 50 tot 70 jaar. Er zijn meerdere argumenten voor een auto-immuun ontstaansmechanisme, met name serologisch en histologisch. Het (enig) argument tegen auto-immuniteit is de afwezigheid van therapeutisch effect van immunosuppressiva (zie verder: cyclosporine A; methotrexaat; thalidomide). PBC is in dat opzicht wellicht de enige auto-immune ziekte in de geneeskunde die niet met immunosuppressiva wordt behandeld. De associatie tussen PBC en recidiverende urineweginfecties doet vermoeden dat Escherichia Coli in staat is een auto-immune ontsteking uit te lokken, die dan toch eerder toevallig gericht is tegen epitopen geëxprimeerd aan het celoppervlak van cholangiocyten. Cholangiocyten lijnen de galkanalen af en staan centraal in de pathogenese van PBC. De ontsteking ontwikkelt zich tegen de kleine galkanalen, her en der verspreid in de lever, zodat na termijn de galstroom vermindert door een langzaam progressieve galwegenobstructie. Dit leidt stroomopwaarts de galwegenboom tot toxische opstapeling van galzouten in levercellen. Schade aan levercellen komt tot uiting als een histologisch zichtbare ontstekingsreactie van het biliare type en alsook door stijging van alkalische fosfatasewaarden in het serum en in een later stadium van het serum bilirubinegehalte.

Een belangrijk element in de diagnose en in het auto-immune karakter van PBC is de aanwezigheid in het serum van anti-mitochondriale antistoffen (AMA). Deze zijn in 95% van de PBC-patiënten aanwezig en hebben een specificiteit van quasi 100%⁶. Deze auto-antistoffen richten zich meest frequent tegen het pyruvaatdehydrogenase in de mitochondria. Het blijft speculatief aan te geven welke de uitwendig gelegen epitoom is op de cholangiocyten. Deze epitoom triggert de auto-immune reactie in de lever en moet ergens de verklaring zijn voor het verschijnen van AMA bij de betrokken patiënten. Alkalische fosfatasen (ALP) is ook een belangrijke biochemische marker die gebruikt wordt bij het volgen van de vroege verschijnselen van de ziekte en het effect van een behandeling met UDCA. Zo wordt bv. aanbevolen in de EASL richtlijn: dat een verhoogd serum bilirubine en ALP gebruikt kunnen worden als surrogaatmarkers voor uitkomsten voor patiënten met PBC en dat routine biochemie en hematologische-indices onderdeel zouden moeten zijn van klinische methoden om het individuele risico op ziekteprogressie te berekenen.

De evolutie van ALP over de 4 klinische stadia van PBC kan als volgt worden weergegeven (ALP stijgt vanaf het asymptomatische stadium):

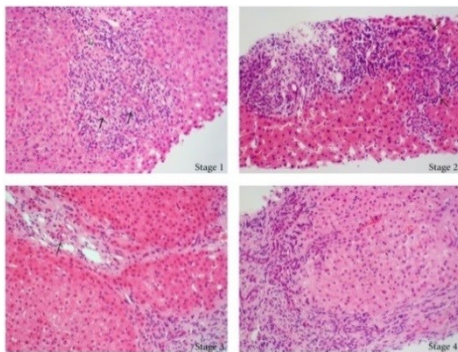
Figure 1: Schematic Representation of the Natural History of PBC



^a PBC disease progression can vary widely across patients, with some patients progressing to decompensation over a period of years and others remaining asymptomatic for more than a decade. This schematic is a qualitative representation of the typical stage of the onset of antibodies, biomarkers, symptoms, and outcomes.
^b Lipid abnormalities among PBC patients change based upon the stage of PBC disease. With PBC disease progression, levels of total and HDL cholesterol are reduced. Elevated lipoprotein X typically observed in last stage (Loria 2014).
^c Given the underlying autoimmunity etiology, PBC can recur in a significant percentage of patients receiving liver transplants, with increasing likelihood over time (Silveira 2010, Lindor 2009).
 Adapted from Selmi 2011.

ref: EPAR

Histologisch onderscheidt men dan weer 4 stadia van PBC-letsels in de lever. De graad van laesie gaat van lage ernst (graad I) tot (graad IV) cirrose. Afwezigheid van histologische letsels bestaat ook, met name bij asymptotische patiënten; dit is graad 0 histologisch. Een leverbiopsie is bij een klassieke presentatie van de ziekte, weinig nodig.



4 histologische stadia van PBC, in toenemende ernst

©Hindawi

De evolutie van PBC, met name de destructie van galkanalen, in de tijd is langzaam⁷. De destructie is initieel erg verspreid over de lever, wat verklaart dat er enige tijd over heen gaat alvorens PBC symptomatisch wordt. De preklinische fase, gekenmerkt door enkel een positiviteit van AMA, kan meer dan 10 jaren duren (histologisch stadium doorgaans 0). De asymptotische fase duurt over het algemeen minstens 5 jaar, soms 20 jaren⁸, waarbij het histologisch stadium doorgaans I of II is.

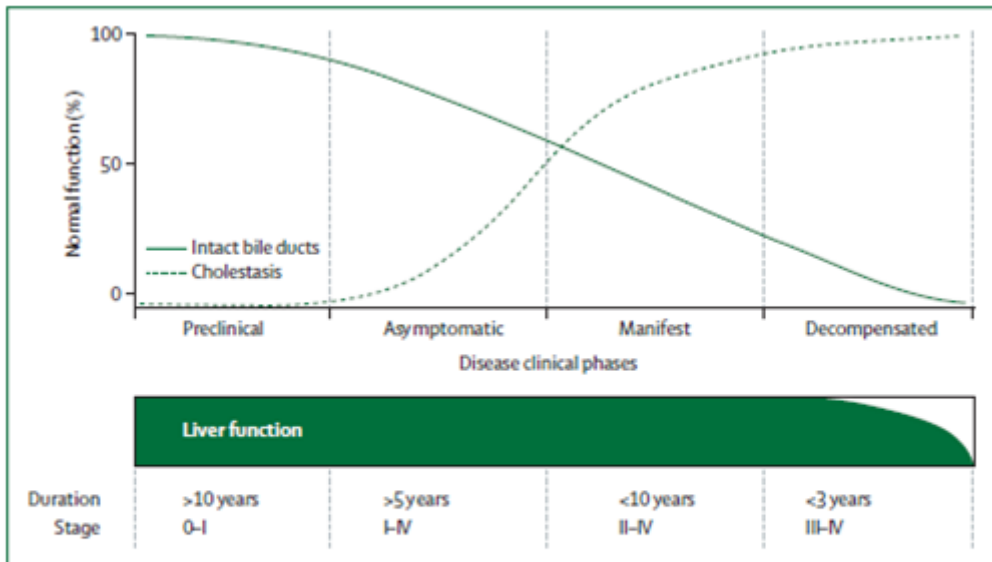


Figure 2: Schematic representation of the natural history of primary biliary cirrhosis

Duration of clinical phases should be regarded as merely indicative because they could vary significantly between patients, with some rapidly progressing to end-stage disease and liver transplantation at a young age and others remaining asymptomatic for decades. In general terms, over time, coexistence of chronic cholestasis and bile-duct destruction—affected by many synergistic determinants—leads ultimately to impairment of liver function only at advanced stages, once a critical threshold of liver damage is reached.

©The Lancet ref⁷

De symptomen, vooral pruritus en moeheid, treden later op, wanneer de destructie van galkanalen een kritische grens overschrijdt. De symptomatische fase gedefinieerd als symptomen van pruritus en vermoeidheid doch géén icterus, neemt over het algemeen meerdere jaren in beslag, maximaal 10 jaar (histologisch graad II tot III doorgaans).

Naast vermoeidheid en pruritus ontstaan er andere symptomen zoals icterus, xanthomata te wijten aan hyperlipidemie, klachten van osteoporose en bij gevorderd leverlijden, deficiënties aan vetoplosbare vitamines. Er is geen correlatie aangetoond tussen de jeuk en de ernst van de leveraandoening, het histologische stadium of de duur van de ziekte.

Table 2 Clinical features of primary biliary cirrhosis		
Clinical features	Prevalence	Mechanism
Fatigue	20%-85% ^[33,56,56]	Excessive manganese deposits in globus pallidum, elevated inflammatory cytokines
Pruritus	20%-75% ^[33,56]	Cholestasis, increased opioidergic tone
Jaundice	10%-60% ^[36]	Cholestasis
Xanthomas	15%-50% ^[36]	Hypercholesterolemia and hyperlipidemia ^[56]
Osteoporosis	35% ^[56]	Disturbances in bone remodeling due to metabolic changes in PBC
Dyslipidemia	> 75% ^[60]	Reduction in biliary secretion of cholesterol. Toxic effects of unconjugated bilirubin

PBC: Primary biliary cirrhosis.

Ref⁹

Wanneer eenmaal cirrose optreedt, is er een progressie naar verwickelingen: leverdecompensatie met icterus, portale hypertensie, ascites, hepatische encefalopathie, leverkanker¹⁰ (histologisch stadium IV).

Bovenstaand schema is indicatief voor een langzaam proces doch er zijn patiënten met een snellere evolutie. Prognostisch voor de evolutie is de Mayo-score. De variabelen met prognostische waarde

Varianten van PBC (zowat 5% van PBC¹⁰)

- overlap PBC en auto-immune hepatitis

Hierbij gaat PBC 6 maand tot jaren vooraf aan het optreden van een auto-immune hepatitis. De patiënt vertoont zowel serologische tekenen van auto-immune hepatitis als van PBC; histologisch kan het onderscheid tussen beide ziekten moeilijk zijn bij afwezigheid van de typische rozetten van galkanaalontsteking zoals gezien bij PBC. Doorgaans spreekt men van een overlap syndroom wanneer de ratio alkalische fosfatase over aminotransferase minder dan 1,5 bedraagt, het IgG-gehalte in het serum gestegen is alsook bij duidelijke positiviteit van auto-antistoffen tegen gladde spiercellen in het serum.

- AMA-negatieve PBC

Klinisch is het verloop vergelijkbaar tussen AMA-negatieve PBC en klassieke PBC met aanwezigheid van AMA. Soms is er semantische discussie tussen de termen AMA-negatieve PBC en auto-immune cholangitis. Een uitgebreid nazicht voor differentieel-diagnostiek dringt zich op: medicamenteus-geïnduceerde hepatitis, lymfoma, infiltratieve leverziekten en zeldzame syndromen van ductopenie. Leverbiopsie is vereist.

Geassocieerde auto-immune fenomenen

Concomitant met PBC kunnen optreden Sjögren's syndroom, fenomeen van Raynaud, reumatoïde artritis, Hashimoto thyroïditis en sclerodermie. Geassocieerde auto-immune fenomenen kunnen cumulatief optreden bij 33-55% der patiënten met PBC over verloop van het leven.

Levertransplantatie

Levensbedreigende complicaties van leverdecompensatie ten gevolge van PBC zijn varicesbloeding (door portale hypertensie) en hepatocellulair carcinoom. Elk van beide complicaties is een indicatie tot levertransplantatie. Zeldzaam is onuitstaanbare jeuk een indicatie. Een levertransplantatie is een complexe operatie met risico's. Dit zijn o.a. bloedingen, afstoting van de nieuwe lever, infecties en bijwerkingen van de medicatie (immunosuppressiva). De resultaten van levertransplantatie voor PBC zijn relatief vrij goed: 1-jaar graft survival van 88%, 5-jaar graft survival van 78% en 1-jaar patiëntenoverleving 90-95% als gemiddelde voor Europese centra¹². Cumulatief is de kans tot herval van PBC, na de levertransplantatie, tot 25%. De aanwezigheid van AMA in het serum na transplantatie is niet diagnostisch (meer) voor PBC. Een leverbiopsie in de greffe die een granulomateuze ontsteking aangeeft en/of verlies van kleine galwegen is dat wel.

Afgezien van complicaties door gevorderd leverlijden verliezen PBC-patiënten met klachten (vermoeidheid; pruritus) ook aan levenskwaliteit. Dit kunnen angststoornissen en depressie zijn¹³.

4.1.2. Epidemiologische gegevens

Zie ook Budgetimpact Analyse in deel 2.

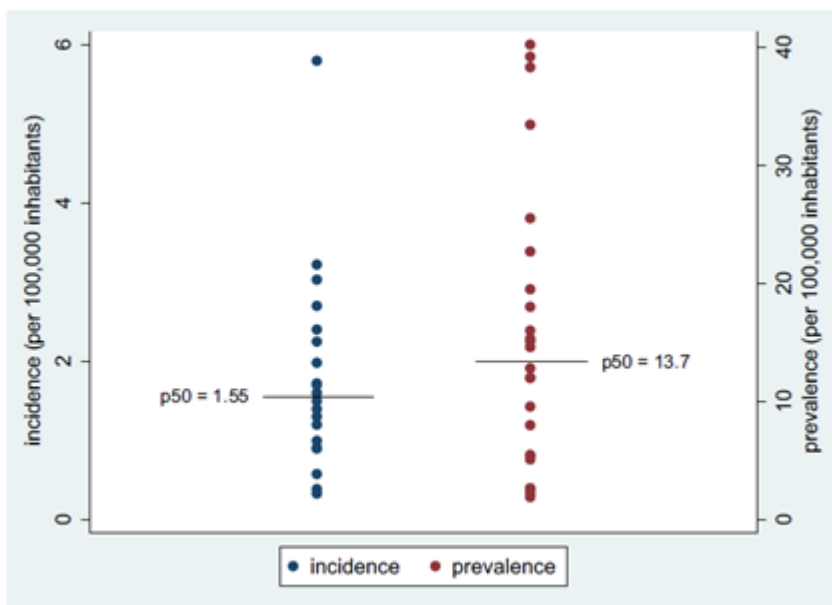


Fig. 1. PBC incidence and prevalence rates [7,15–30].

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Links: incidentie van PBC/jaar/100.000 inwoners en rechts: prevalentie van PBC/100.000 inwoners volgens de meta-analyse van Podda et al¹⁶.

Incidentie

Volgens Orphanet 2015¹⁴ bedraagt de jaarlijkse incidentie van PBC 3/100.000 inwoners op basis van Noord-Amerikaanse en Britse studies. Dit is gelijkaardig aan deze in de meta-analyse van 17 registers besproken door Podda et al¹⁵ waarbij 2/100.000 inwoners/jaar gerapporteerd werd wereldwijd. In deze meta-analyse bedroeg de range 0,33 à 5,80/100.000/jaar, met de hoogste incidentie in Canada en de laagste in Australië. In het onderzoek van Boonstra et al. (2014) staat dat de gemiddelde incidentie van PBC 1,1 per 100.000 inwoners in Nederland was.

Prevalentie

- Orphanet 2015 geeft een prevalentiecijfer aan van 21/100.000 inwoners. Onderzoekers geven aan dat dit cijfer in de praktijk hoger ligt. Zo gaven Podda et al¹⁶ aan in hun meta-analyse dat de range weliswaar gaat van 2 tot 40/100.000 (mediaan 13,7) maar dat het hoogste getal 40/100.000 het meest plausibel is. In de studie van Boonstra et al¹⁶ (Amsterdam), die ongeveer 6 miljoen Nederlanders ouder dan 20 jaar bestrijkt, was de prevalentie 13,2/100.000 volwassenen (op basis van 992 geïdentificeerde PBC-patiënten). Een onderzoeksgroep uit Rotterdam¹⁸ publiceerde een schatting van de prevalentie van PBC in Nederland. Hun aantallen liggen tussen de 2.000 en 4.000 PBC-patiënten in Nederland¹⁷ op basis van buitenlandse cijfers die gepubliceerd zijn. In de aanname van mediaan 13,2 PBC-patiënten/100.000 inwoners (eerst vermelde Boonstra-register¹⁷) zijn er in Nederland (17 milj inwoners) 2.256 PBC-patiënten en in België (11 milj inwoners) 1.452 PBC-patiënten.
- De prevalentie van PBC neemt over de jaren toe doch de incidentie de laatste jaren niet. Dit komt kennelijk door een betere registratie van PBC-patiënten met hun jarenlang bestaande ziekte, zoals verwerkt in databanken¹⁶. De fabrikant geeft aan dat het chronisch gebruik van UDCA het leven van PBC-patiënten verlengt en dat daarom de prevalentiecijfers stijgen, doch een levensverlenging door een chronische therapie met UDCA is nog niet bewezen^{18,19}. Op basis van data van klinische trials met de juiste dosering en follow-up duur is er echter volgens de EMA wel sterk bewijs dat UDCA de progressievrije overleving verlengt, vooral bij patiënten met een afname in ALP, bilirubine en ALT (EPAR blz 11).
- Een ander aspect is het huidig aantal gebruikers van UDCA. In Nederland waren er in 2015 n=13.941 patiënten met UDCA behandeld (bron: GIP databank) en in België n=12.464 patiënten (bron: Farmanet). Het divers gebruik van UDCA in de praktijk laat hier verder niet toe afgeleiden

- Voor de proportie PBC-patiënten met UDCA behandeld of die UDCA niet verdragen, en dus in aanmerking komen voor behandeling met obeticholzuur, zie Budgetimpact Analyse.

4.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

De behandeling van PBC-patiënten, ook de asymptomatische patiënten, bestaat uit chronische inname van ursodeoxycholzuur (UDCA). Dit wordt internationaal aanbevolen als eerstelijnsbehandeling (ref EASL in 2009²⁰; ref EASL in 2017²¹; EPAR). De gebruikelijke dosis is rond 13-15 mg UDCA/kg/dag per os. De merknamen zijn URSOCHOL en URSOFALK. Het is het enige geneesmiddel vergund voor PBC.

Het effect van UDCA bestaat erin de histologisch vaststelbare progressie in de lever te vertragen in vroegtijdige stadia (niet bij gevorderde fibrose), alsook het moment van levertransplantatie uit te stellen. Dit laatste is observeerbaar na minstens 4 jaar behandeling met UDCA en gaat gepaard met verbeterde biochemische parameters^{19,21,22}. Een overlevingsvoordeel door jarenlang UDCA in te nemen, is nog niet aangetoond. Bij patiënten met klachten van pruritus is er symptomatische beterschap gerapporteerd²² doch dit is niet globaal aangetoond^{6,18,20,22,23}. Het overgrote deel van PBC-patiënten overlijdt overigens niet als gevolg van PBC¹⁸. Bij ongeveer 1/3 van de patiënten faalt de behandeling met UDCA.⁴ Volgens de EASL zijn patiënten met het grootste risico op complicaties door PBC: patiënten met onvoldoende biochemische response op therapie en patiënten met cirrose. Bij ongeveer 10% van die patiënten bij wie de behandeling met UDCA faalt, zal uiteindelijk leverfalen optreden.³

Talrijke moleculen werden uitgetest in het verleden bij PBC. Corticosteroiden, fibraten en methotrexaat hadden geen effect. Een 2-jaar durende RCT vergeleek UDCA + budesonide versus UDCA mono en vond een histologische verbetering bij 30% in de combinatiegroep versus verslechtering bij 3 % in de UDCA monogroep ($p < 0,001$)²⁴. Er werden later gevallen van trombose gerapporteerd in de vena portae bij gevorderde PBC behandeld met budesonide zodat budesonide enkel gebruikt kan worden in de vroege stadia²⁰. In Nederland worden deze middelen niet toegepast; uitgezonderd in experimentele setting.

Table 3 Drug therapy for primary biliary cirrhosis

Drug	Mechanism(s) of action	Adverse effects
Ursodeoxycholic acid	Protection of cholangiocytes, stimulation of biliary secretions of bile acids	Diarrhea, hepatic decompensation (rare)
Corticosteroids	Anti-inflammatory, especially useful for interface hepatitis	Cataracts, hyperglycemia, osteoporosis, immunosuppression, poor wound healing, weight gain
Budesonide	Anti-inflammatory, especially useful for interface hepatitis	Nausea, dyspepsia; systemic toxicity is much less than for other corticosteroids ^[73]
Obeticholic acid	Reduces bile acid synthesis, downregulates bile acid uptake proteins	Pruritus
Fibrates	Activates peroxisome proliferator-activated receptors	Myalgias, rhabdomyolysis, elevated liver enzymes ^[72]

Ref ¹⁰

Hieronder volgt een tabel met moleculen zonder bewezen effect in werkzaamheid voor PBC-patiënten, zoals methotrexaat²⁵, een bekend middel gebruikt bij andere auto-immune ziekten.

⁴ Sclair SN, Little E, Levy C. Current concepts in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015; 6: e109.

Table 4 Drugs without efficacy in primary biliary cirrhosis as demonstrated in clinical trials

Drug	Ref.
Azathioprine	[106]
Chlorambucil	[107]
Methotrexate	[108-110]
Mycophenolate mofetil	[111]
Cyclosporine	[112]
Penicillamine	[113,114]
Colchicine	[115,116]
Malotilate	[117]
Thalidomide	[118]
Silymarin	[119]
Statins	[120]

Ref ¹⁰

Het ruim verspreid gebruik van UDCA bij PBC-patiënten heeft ertoe geleid dat responders en non-responders op UDCA beschreven werden. Responsen zijn gedefinieerd als biochemische verbeteringen²⁶. Hieronder staan meerdere definities van biochemische responders, gebaseerd op waarden van alkalische fosfatasen, transaminasen AST of ALT, bilirubine of albumine in het serum. In Nederland wordt met name gebruikt gemaakt van de (gevalideerde) GLOBE score. Patiënten met een GLOBE score van >0,30 hadden een 5-, 10- en 15-jaars transplantatievrije overleving van 80%, 57% en 43% t.o.v. gezonde controle groep. Patiënten met een GLOBE score van ≤0,30 hadden een 5-, 10- en 15-jaars transplantatievrije overleving van 98%, 92% en 82% t.o.v. gezonde controle groep [Bron: Lammers et al, 2015].

Table 5. Assessing response to UDCA therapy in PBC.

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester [101]	6	ALP ≥2 × ULN or Mayo score ≥4.5
Barcelona [62]	12	Decrease in ALP ≤40% and ALP ≥1 × ULN
Paris-I [63]	12	ALP ≥3 × ULN or AST ≥ 2 × ULN or bilirubin >1 mg/dl
Rotterdam [102]	12	Bilirubin ≥ 1 × ULN and/or albumin <1 × ULN
Toronto [98]	24	ALP >1.67 × ULN
Paris-II [104]	12	ALP ≥1.5 × ULN or AST ≥ 1.5 × ULN or bilirubin >1 mg/dl
Ehime [103]	6	Decrease in GGT ≤70% and GGT ≥ 1 × ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC [107]	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE [106]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

Ref EASL clinical practice guideline, 2017

Verder werden de Parijse criteria veel gebruikt: Paris-I bij gevorderde PBC en Paris-II bij vroege stadia van PBC. De Rotterdam criteria van gestoorde bilirubinemie en/of albuminemie zijn enkel voor gevorderde PBC nuttig. Biochemische criteria worden doorgaans toegepast na 1 jaar behandeling met UDCA om prognostische informatie te bepalen voor een individuele patiënt. Op basis van bovenstaande biochemische respons-definities overgenomen van de publicatie Pares et al.⁹ zijn er minstens 39% non-responder op één van de criteria; met andere woorden ten hoogste 61% zijn responder. De EPAR blz 12 houdt het bij 50% non-responder (of 50% responders uiteraard). Op basis evenwel van de criteria van de POISE-studie (zie verder³⁶) zijn 31,6% der Nederlandse patiënten in het Nederlandse register van van Buuren et al¹⁷ non-responder. Vandaar wordt in de budgetimpact-analyse een vork van 31,6% tot 39% non-responders genomen.

Deze bespreking over non-responders op UDCA heeft duidelijk te maken met de positionering van obeticholzuur. In de groep van PBC-patiënten zonder biochemische respons op UDCA positioneert obeticholzuur zich immers. Daarnaast is er een kleine groep patiënten (circa 10%) die de behandeling met UDCA niet tolereert, primair vanwege gastrointestinale problemen.

In de POISE fase III-studie van obeticholzuur³⁶ koos de fabrikant als primaire eindpunt voor een

nieuwe uitkomstmaat, namelijk: de proportie patiënten die na 1 jaar behandeling een waarde vertonen van alkalische fosfatase $< 1,67 \times \text{ULN}$ en een 15% reductie in alkalische fosfatase en een totale bilirubinemie $\leq \text{ULN}$. Zowel de EMA (EPAR blz 13) als de FDA²⁷ hadden bezwaren tegen dit eindpunt. Van dit eindpunt was namelijk nog niet aangetoond dat het een surrogaat is voor klinische harde eindpunten (zoals transplantatievrije overleving en algehele overleving). Om de keuze voor het primaire eindpunt te onderbouwen, heeft de firma data van zowel een Britse observationele register³⁰ als een Europese-Noord Amerikaanse observationele register (Rotterdam)²⁹ geanalyseerd. De EMA concludeerde op basis van deze resultaten dat *“In general, results from these cohorts suggested an association between ALP (and bilirubin) levels and clinical outcomes, such as liver transplant or death”*. De FDA kwam tot de volgende conclusie: *“Although the published data from the PBC Group propose that achievement of combined cut-points of ALP and TB predict transplant-free survival, it should be noted that such cut-points were derived from a PBC population that was different from the one evaluated in trial 747-301”*.⁵

Op de volgende bladzijde volgen de hazard ratio's voor levertransplantatie of overlijden bij verschillende biochemische waarden op basis van de resultaten van het Europese-Noord Amerikaanse register. De linker grafieken tonen alkalische fosfatase (ALP) en de rechter grafieken bilirubine²⁹. In de registers zaten de gegevens van bijna 5.000 patiënten op het Europese continent en in Noord-Amerika. De mediane opvolging bedroeg 7 jaar en 77% overleefden meer dan 10 jaar na studistart. De leiding van dit register lag bij de Erasmus Universiteit van Rotterdam. Het register volgde weinig PBC-patiënten die géén UDCA kregen (15% van het totaal). Omwille van het breed verspreid gebruik van UDCA in de centra is dit verklaarbaar. De associatie tussen alkalische fosfatase en de hazard ratio was log-lineair, zowel op het moment van baseline (dus voor de inname van UDCA) als na 1 jaar inname als na 5 jaar inname. De statistische associatie staat los van de inname van UDCA. Eenzelfde associatie werd gevonden voor de bilirubine-levels (rechter grafieken²⁹). Met andere woorden, hoe hoger de waarden van alkalische fosfatase of bilirubine als afkapwaarde, hoe ernstiger de hazard ratio voor de patiënt. De associatie met bilirubine was statistisch sterker dan met alkalische fosfatase, wat niet verrassend is aangezien de prognostische waarde van bilirubine reeds in de jaren '70 beschreven werd¹². In een multivariaat-analyse waren in dit register log-getransformeerd bilirubine (HR=2,56 [95% BI: 2,22 – 2,95]) en log-getransformeerd alkalische fosfatase (HR=1,40 [95% BI: 1,18 – 1,67]) beide als lineaire variabele geassocieerd met het risico op levertransplantatie of sterfte.⁶ Op basis van deze resultaten is aangetoond dat ALP en bilirubine (als lineaire variabele) onafhankelijk van elkaar een effect hebben op het risico op sterfte of levertransplantatie in het Europese-Noord Amerikaanse register.

Een cut-off van alkalische fosfatase op $2 \times \text{ULN}$ na 1 jaar UDCA behandeling voorspelde statistisch het best het klinisch verloop (hazard ratio) voor de patiënten, maar het was niet statistisch beter dan andere cut-off punten²⁹. Zo konden de onderzoekers berekenen dat in dit cohort patiënten die na 1 jaar een alkalische fosfatase-waarde hadden lager dan $2 \times \text{ULN}$ een 84% overlevingskans hadden op een termijn van 10 jaar, terwijl patiënten met alkalische fosfatase hoger dan $2 \times \text{ULN}$ slechts een 62% overlevingskans hadden op een termijn van 10 jaar ($p < 0,0001$).

⁵ <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM494108.pdf>

⁶ Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015; 149(7):1804-12.

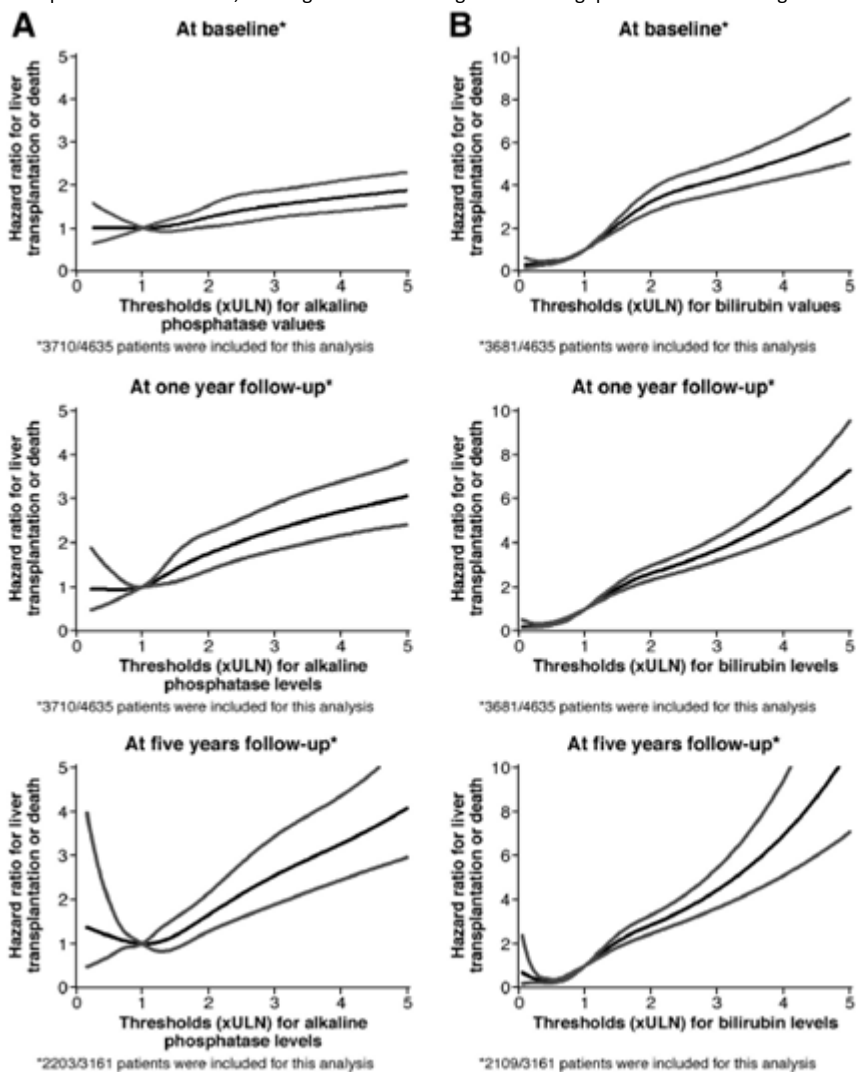


Figure 2. The hazard of liver transplantation or death for (A) alkaline phosphatase levels and (B) bilirubin levels at different time points estimated with cubic spline function.

© 2014 by the AGA Institute

ref 28

Echter, het register heeft beperkingen. Zo ontbraken er relatief veel (lab)waarden van alkalische fosfatase (24%). Het is onzeker of door deze missende waarden de resultaten van ALP gebiased zijn. Volgens de auteur van het artikel hadden de missende waarden echter geen groot effect op de resultaten. Verder kwam de patiëntenpopulatie in het register niet overeen met die in de POISE studie³⁶. Hierdoor zijn er twijfels ontstaan of de in de POISE studie gekozen afkappunten wel de beste voorspellers zijn voor (harde) klinische eindpunten. In een subgroep-analyse van het register met patiënten met vergelijkbare kenmerken als de patiënten in de POISE studie vond de FDA dat het volgende criterium een betere voorspeller was voor het risico op mortaliteit of een levertransplantatie dan die gebruikt in de POISE trial:

- ALP less than 1.67xULN at Month 12 and at least 15% decrease from baseline for the patients whose baseline ALP were between 1.67 and 2.0xULN; **or**
- ALP less than 2.0xULN at Month 12 and at least 40% decrease from baseline for the patients whose baseline ALP were at least 2.0xULN)⁷

Vanuit pathofysiologisch standpunt lijkt de associatie tussen biochemische verbetering en overleving en levertransplantatie veelbelovend: hoe minder biochemische schade er is, hoe minder agressief de ziekte verloopt op de galwegen. Een Londens register ging ook uit van bovenstaande associatie doch liet de vraag onbeantwoord of 1-jaar opvolging met biochemische responscriteria (Barcelona, Parijs-I, Toronto, Parijs-II) voldoende was²⁹. Alleszins vermelden de laatste versie van de Europese guidelines²² van 2017 de plaats van obeticholzuur als volgt: “In a phase III study, evidence of biochemical efficacy of oral OCA has been demonstrated in patients with ALP >1.67x

⁷ <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM494108.pdf>

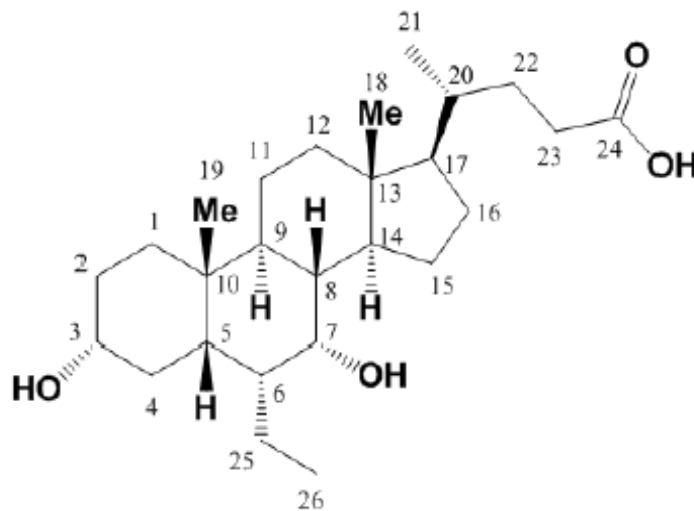
ULN and/or bilirubin elevated <2x ULN. Oral obeticholic acid has been conditionally approved for patients with PBC in combination with UDCA for those with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in those intolerant to UDCA. EASL suggests considering its use in such patients (initial dose 5 mg; dose titration to 10 mg according to tolerability at six months)."

Andere behandelingen bij PBC zijn onverminderd: symptomatische behandeling van pruritus met galzoutsequestrans, antihistaminica of rifampicine; behandeling en preventie van osteopenie/osteoporose; levertransplantatie en therapieën voor gecompliceerde cirrose (bloedingen uit slokdarmvarices; encefalopathie en dergelijke) bij PBC zoals bij andere leverziekten die naar cirrose leiden.

4.2. FARMACOTHERAPEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

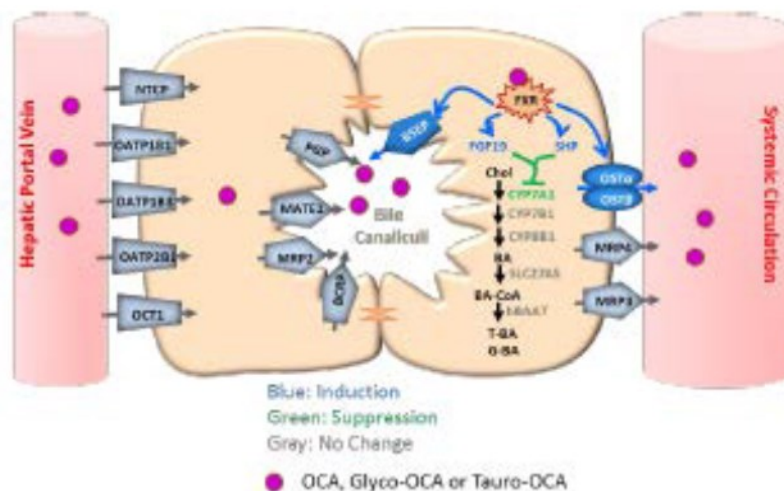
Obeticholzuur is een nieuwe chemische identiteit met als ATC-code A05AA04.

Obeticholzuur is een galzuur afgeleid van het natuurlijk voorkomend chenodeoxycholzuur⁸. Aan het menselijk (of dierlijk?) chenodeoxycholzuur is een alfa-ethyl-groep toegevoegd op koolstof 6. Het moleculair gewicht is 420 dalton. Er is stereo-isomerisme mogelijk op 11 chirale centra, zonder klinisch belang verder.



bron: EPAR

4.2.1. Werkingsmechanisme



In het blauw wordt de toename weergegeven in transporteiwitten, eigenlijk exporteiwitten, van de levercellen.

Obeticholzuur bindt aan de farnesoid X-receptor in de levercel. Dit is een nucleaire receptor geëxprimeerd in celkernen van hepatocyten doch eveneens in cellen van de intestinale mucosa. De rol van de farnesoid X-receptor is in:

- Hepatocyten
Activatie van de farnesoid X-receptor remt de synthese van galzuren uitgaande van cholesterol en verhoogt tegelijkertijd de export van galzouten uit de hepatocyten. De exportwegen van

⁸ Chenodeoxycholzuur werd vroeger gecommmercialiseerd onder de naam CHENOFALK.

Versie pre-CTG : 19.05.2017; vervolgens door het Zorginstituut aangepast n.a.v. de ontvangen reacties van partijen; versie post-WAR: 25.06.2018
galzouten (inbegrepen obeticholzuur) zijn basolaterale transporters⁹ in de sinusoïdale ruimte en apicale transporters¹⁰ in de galkanaaltjes³⁰. De cholereze wordt bevorderd, onder meer door de toegenomen activiteit van de transporter-eiwitten in de galkanaaltjes. Netto leidt activatie van de farnesoid X-receptor bijgevolg naar een intracellulaire verminderde aanwezigheid van galzuren. Dit wordt als een beschermend effect aanzien bij PBC, want minder galzuren levert een antifibrotisch effect en anti-inflammatoir effect in vitro op hepatische stellate cells en bij proefdieren³¹.

- Enterocyten

De rol van de farnesoid X-receptor in de darmmucosa is recent beschreven door onderzoekers van Groningen en door anderen³². Het zou een rol spelen in de eliminatie van cholesterol vanuit de darmwand naar het darmlumen.

Obeticholzuur is een selectieve agonist van de farnesoid X-receptor, en heeft in vitro een 100x hogere affiniteit dan chenodeoxycholzuur. Het stereo-isomeer van chenodeoxycholzuur, UDCA ursodeoxycholzuur¹¹ namelijk, bindt nauwelijks aan de farnesoid X-receptor. UDCA heeft met andere woorden een posttranslationeel effect en vertoont nauwelijks een effect in de celkern³³.

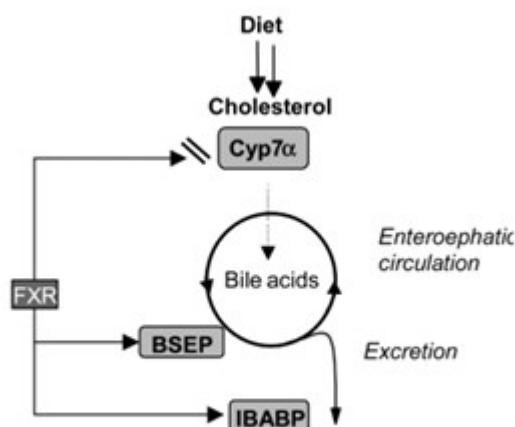


Figure 1. FXR regulates the expression of target genes involved in bile acids and cholesterol homeostasis.

ref³¹

© Copyright 2002 by the American Chemical Society

Aangezien PBC in essentie een aandoening van de kleine galwegen is, is de moleculaire aanname voor werking van obeticholzuur dat door de toegenomen cholereze de aanwezigheid van toxische galzouten aan het oppervlak van cholangiocyten vermindert. Zodoende zou er minder immuunreactie rond galwegen uitgelokt worden. Een tweede aanname is dat obeticholzuur een antifibrotisch effect heeft op de progressie van PBC in het leverparenchym zelf (bron: EPAR).

4.2.2. Plaats in de farmacotherapeutische groep

Obeticholzuur behoort tot de groep van galzouten of galzuren (ATC code A05AA).

4.2.3. Voorgestelde posologie

De aanbevolen startdosering is 5 mg oraal éénmaal daags in te nemen. Op basis van een beoordeling van verdraagzaamheid na 6 maanden moet de dosis worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags om een optimale respons te bereiken. Dit is de aanbevolen dosis volgens de SPK en volgens de Europese guidelines²².

⁹ Organic solute transporters alfa/beta

¹⁰ Bile salt excretory pump

¹¹ Het ruimtelijk verschil tussen de stereo-isomeer chenodeoxycholzuur en ursodeoxycholzuur (UDCA) ligt hem in de positie van één hydroxylgroep ten opzichte van het vlak van de steroidringen.

4.2.4. Toedieningswijze

Per os, met of zonder voedsel.

- De dosis van concomitant UDCA hoeft niet te worden aangepast bij patiënten die obeticholzuur innemen.
- Voor patiënten die gelijktijdig galzuurbindende harsen innemen, moet obeticholzuur minstens 4-6 uur voor of 4-6 uur na inname van het hars, of met een zo groot mogelijke tussenperiode, worden toegediend.

4.3. EVALUATIE VAN DE THERAPEUTISCHE WAARDE EN HET BELANG VAN DE SPECIALITEIT

4.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Het PBC-studieprogramma van obeticholzuur bestond als volgt (bron: EPAR):

- Biologische beschikbaarheid: studies n° 104, 113 en D8601002
- Bioequivalentie tussen 2 formulaties: studies n° 115 en 116
- Fase I-studies voor tolerantie, farmacokinetiek en farmacodynamiek bij gezonde vrijwilligers, n° 101, 102, 105, 107, 109, 110, 111, 112, 114
- Evaluatie QT-tijd in een 12-lead ECG: studie n° 108
- Farmacokinetiek bij patiënten met leverfunctiestoornissen: studie n° 103

- **Fase II-studies:**

• Studie n° 201, een dosis-responsstudie

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van 3 maanden waaraan 59 PBC-patiënten (alkalische fosfatasen 3,5 tot 3,9 ULN) deelnamen die 10 mg of 50 mg obeticholzuur daags innamen. De studie gaf aan dat beide doses 10 mg en 50 mg de waarde van alkalische fosfatase even veel deden dalen. Obeticholzuur was in monotherapie gegeven.

• Studie n° 202, een dosis-responsstudie³⁴

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van 3 maanden waaraan 165 PBC-patiënten (alkalische fosfatasen: gemiddeld 2,5 ULN) deelnamen met ontoereikende response met UDCA en die obeticholzuur à doses van 10 mg, 25 mg of 50 mg kregen. Obeticholzuur werd in combinatie met UDCA gegeven. Deze studie gaf aan dat de drie doses de waarde van alkalische fosfatase even veel deden dalen.

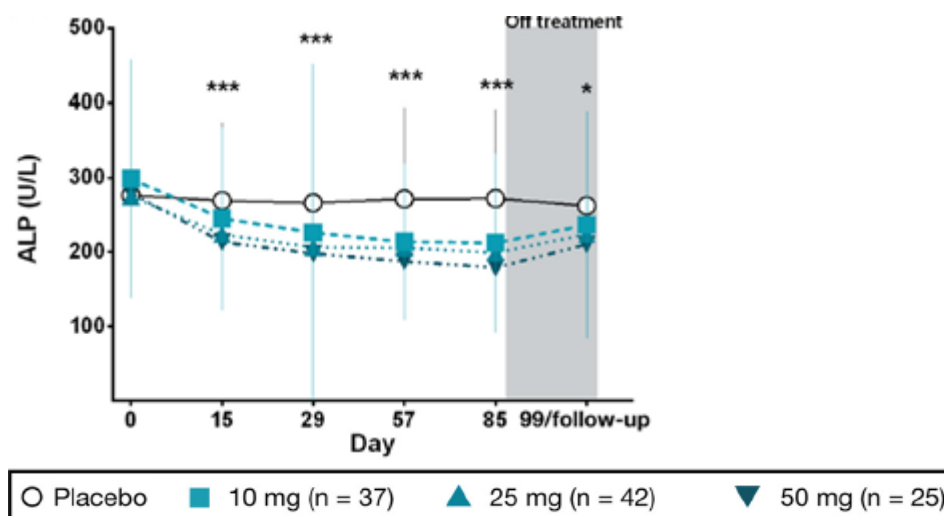


Figure 2. OCA treatment decreases serum ALP levels in patients with PBC in the double-blind (DB) trial and the open-label extension. (A) Decreases in ALP values during the DB phase were significant for all OCA dose groups vs placebo at all the study day visits ($P < .0001$). After OCA withdrawal on day 85, mean ALP values started to increase, but 2 weeks later had not reached mean baseline ALP values and remained statistically lower compared with the placebo group. ALP values in the completer population in the DB trial. $P < .0001$ for all OCA dose groups vs placebo. (B) Change in ALP values in the completer

De incidentie en de ernst van pruritus waren het minst in de groep van 10 mg. Derhalve werden doses boven de 10 mg per dag verlaten in de fase III-studie.

- **Fase III-studie n° 301 POISE³⁵** = de sleutelstudie
Deze wordt uitgebreid hieronder besproken.

- Binnen het kader van de voorwaardelijke goedkeuring van het EMA, lopen er 2 placebo-gecontroleerde klinische studies:
 - Studie n° 302: Eindrapport verwacht tegen 2023. Het gaat om een bevestigende dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicentrische multinationale fase III-studie (n = ~428). Deze studie onderzoekt bij PBC-patiënten (gemiddelde bilirubine > ULN en ≤ 3xULN of een ALP>5xULN) die niet responderen aan UDCA of intolerant zijn, klinische uitkomstmaten¹².
 - Studie n° 401: Eindrapport verwacht tegen 2020. Het gaat om een dubbelblinde en gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij PBC-patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek zullen onderzocht worden om de onzekerheden met betrekking tot het ontbreken van gegevens bij een populatie met een meer gevorderde leveraandoening.

Om te garanderen dat de beide post-marketing authorisation studies tijdig voltooid worden, engageert de fabrikant zich om regelmatig te rapporteren aan het EMA over patiëntenrecrutering, patiëntenretentie en het cumulatieve aantal events in de loop van de studie.

4.3.1.1. WERKZAAMHEID

POISE studie (n° 747-301), fase III

POISE is de afkorting voor Primaire biliare cholangitis OCALIVA International Study of Efficacy, gepubliceerd in de NEJM 2016³⁶.

Kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd

Het is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, multi-dosis studie, met 3 parallele groep PBC-patiënten die UDCA gedurende minstens 12 maanden innamen, met een stabiele dosis gedurende minstens 3 maanden voorafgaand aan baseline, ofwel PBC-patiënten die geen UDCA verdroegen. In de 2^e situatie waren de patiënten minstens 3 maanden voor baseline niet behandeld met UDCA. Deze studie was multicentrisch multinationaal met 59 sites in 13 landen in Europa en Noord-Amerika. Voor Nederland waren dit AMC en VUMC Amsterdam, Radboud UMC Nijmegen, Erasmus UMC Rotterdam en het UMC Utrecht; voor België was dit UZ Leuven.

De looptijd van de studie was 12 maanden in haar dubbelblinde fase en een long-term safety extension (LTSE) met een follow-up van 5 jaar is nog lopende.

De randomisatie was met een 1:1:1 ratio met als drie studie-armen: placebo; de 5 mg-10 mg dosisverhoging obeticholzuur groep, waarbij gestart werd met 5 mg en verhoogd naar 10 mg daags zo nodig in maand 6 van de studie; de derde groep nam 10 mg daags.

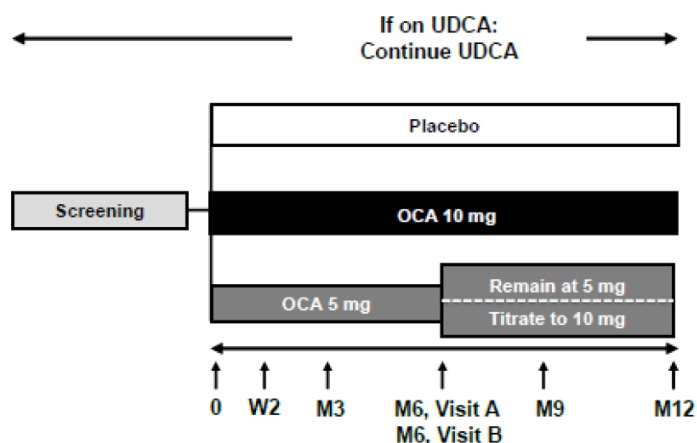
De randomisatie verliep middels Interactive Voice Response System.

Patiënten die UDCA innamen vooraf, namen dit verder in tijdens de studieperiode.

Dit geeft bijgevolg het volgende studie-opzet:

¹² De klinische uitkomstmaten zijn de volgende, zoals vermeld in het studieprotocol n° 302: Death (all-cause) - Liver transplant - Model of end stage liver disease (MELD) score ≥15 - Hospitalization as defined by a stay of 24 hours or greater for new onset or recurrence of: a) Variceal bleed b) Encephalopathy (as defined by a West Haven score of ≥2) c) Spontaneous bacterial peritonitis confirmed by diagnostic paracentesis - Uncontrolled ascites (diuretic resistant ascites requiring therapeutic paracentesis at a frequency of at least twice in a month) - Hepatocellular carcinoma confirmed by 2 complimentary imaging modalities. Voor meer informatie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308111>.

Figure 13: Study Design for Double-Blind Phase of 747-301



M = month; OCA= obeticholic acid; UDCA = ursodeoxycholic acid; W = week

Bron: EPAR

De inname van de studiemedicatie was 30 minuten voor het ontbijt¹³. Lagere toedieningsfrequentie en door de onderzoeker voorgeschreven onderbrekingen van de behandeling waren toegestaan indien de jeuk hinderlijk werd.

Comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen

(volgens de Belgisch-Nederlandse situatie)

De keuze voor placebo als comparator is adequaat. De doses van obeticholzuur in de 'uptitratiegroep', namelijk 5 mg per dag, ten vroegste na 6 maanden te verhogen naar 10 mg per dag¹⁴, is finaal de vergunde posologie van OCALIVA.

¹³ In de SmPC van OCALIVA is melding van inname met of zonder maaltijd.

¹⁴ In de SmPC van OCALIVA is melding van beoordeling van verdraagbaarheid na 6 maanden vooraleer de dosis te verhogen van 5 mg naar 10 mg daags.

Bestudeerde populatie en doelgroep

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- De diagnose van PBC is zeker of waarschijnlijk te noemen, waarbij praktijkrichtlijnen van AASLD (Amerikaans) en EASL (Europees) toegepast werden om de maat van zekerheid van de diagnose PBC te bepalen.
- Leeftijd van 18 jaar of meer.
- Vertoont minstens 1 van de volgende leverfunctiestoornissen: alkalische fosfatase $\geq 1,67 \times \text{ULN}$ of $\text{ULN} < \text{bilirubine} < 2 \times \text{ULN}$.
- Inname van UDCA gedurende minstens 12 maanden met een stabiele dosis gedurende minstens 3 maanden voor aanvang van de studie, ofwel onverdraagzaamheid aan UDCA voor aanvang van de studie waarbij de studiepatiënt minstens 3 maanden zonder UDCA was.
- Vrouwen in vruchtbare leeftijd dienden minstens 1 effectieve methode van contraceptie te nemen.

De belangrijkste exclusiecriteria waren:

- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere leverziekte zoals bijvoorbeeld chronisch actieve hepatitis B, primaire scleroserende cholangitis, alcoholisch leverlijden, een (zekere) diagnose van auto-immune hepatitis of een overlapsyndroom auto-immune hepatitis + PBC. Ook de ziekte van Gilbert-Meulengracht was een uitsluiting omwille van moeilijke interpretatie van gestegen ongeconjugeerde bilirubinewaarden in het studieverloop.
- Gevorderd leverlijden zoals portale hypertensie met complicaties, cirrose met complicaties, gestegen creatininemie $> 2 \text{ mg/dL}$ ($178 \mu\text{mol/L}$) of een levertransplantatie ondergaan.
- Ernstige pruritus; inname van resines of rifampicine de laatste 2 maanden voor start van de studie om reden van pruritus.
- HIV infectie.
- Aritmie in het verleden of het heden.
- Aannee van wijziging in co-medicatie gedurende het verloop van de studie.
- Elke ernstige niet-levergebonden ziekte; de Ziekte van Paget was uitgesloten omwille van gestegen alkalische fosfatasen en dus interpretatieproblemen van het primair objectief.

De inname van bepaalde farmaca was verboden gedurende de looptijd van de studie. De EPAR vermeldt onder meer fibraten, budesonide, methotrexaat, azathioprine en cyclosporine. Studiepatiënten die obeticholzuur in monotherapie namen (dus zonder UDCA) mochten desgewenst dit laatste erbij nemen in het verloop van de studie.

Weerhouden werkzaamheidscriteria

De studie had twee primaire objectieven: naast de veiligheid van obeticholzuur (zie verder), was er een composiet eindpunt van werkzaamheid. Het composiet eindpunt was gedefinieerd als de proportie patiënten die op maand 12 behaalden:

- Ëen een daling van de alkalische fosfatasen $< 1,67 \text{ ULN}$
- Ëen een daling van minstens 15 % van de initiële alkalische fosfatase-waarde
- Ëen een daling van totale bilirubinemie naar $\leq \text{ULN}$.

in de groepen 10 mg daags obeticholzuur-arm versus placebo.

Een key secundair eindpunt was de proportie patiënten (uptitratie 5-10 mg groep versus placebo) met op maand 12 hetzelfde composiet eindpunt.

Andere secundaire eindpunten waren onder meer:

- Absolute en procentuele daling van biochemische markers afzonderlijk vanaf start: alkalische

Versie pre-CTG : 19.05.2017; vervolgens door het Zorginstituut aangepast n.a.v. de ontvangen reacties van partijen; versie post-WAR: 25.06.2018
fosfatase, gamma-GT, ALT, AST, totale bilirubinemie, geconjugeerde bilirubinemie, albuminemie, protrombinetijd en INR op elk tijdstip van de studie.

- Proportie patiënten met een daling van alkalische fosfatase-waarde van $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$ en $\geq 40\%$ vanaf start of een daling naar \leq ULN.
- Absolute en procentuele daling vanaf start: CRP, TNF-alfa, TGF-beta, FGF-19, IL-6 en CK-18¹⁵.
- Absolute daling vanaf start van parameters van leverstijfheid, als maat van leverfibrose¹⁶.
- Proportie patiënten met respons op maand 12 op de Patient Research Questionnaire voor PBC.
- Proportie patiënten met respons volgens internationale criteria: Paris I Modified, Paris II, Toronto II en Rotterdam.

Resultaten van de belangrijkste studie

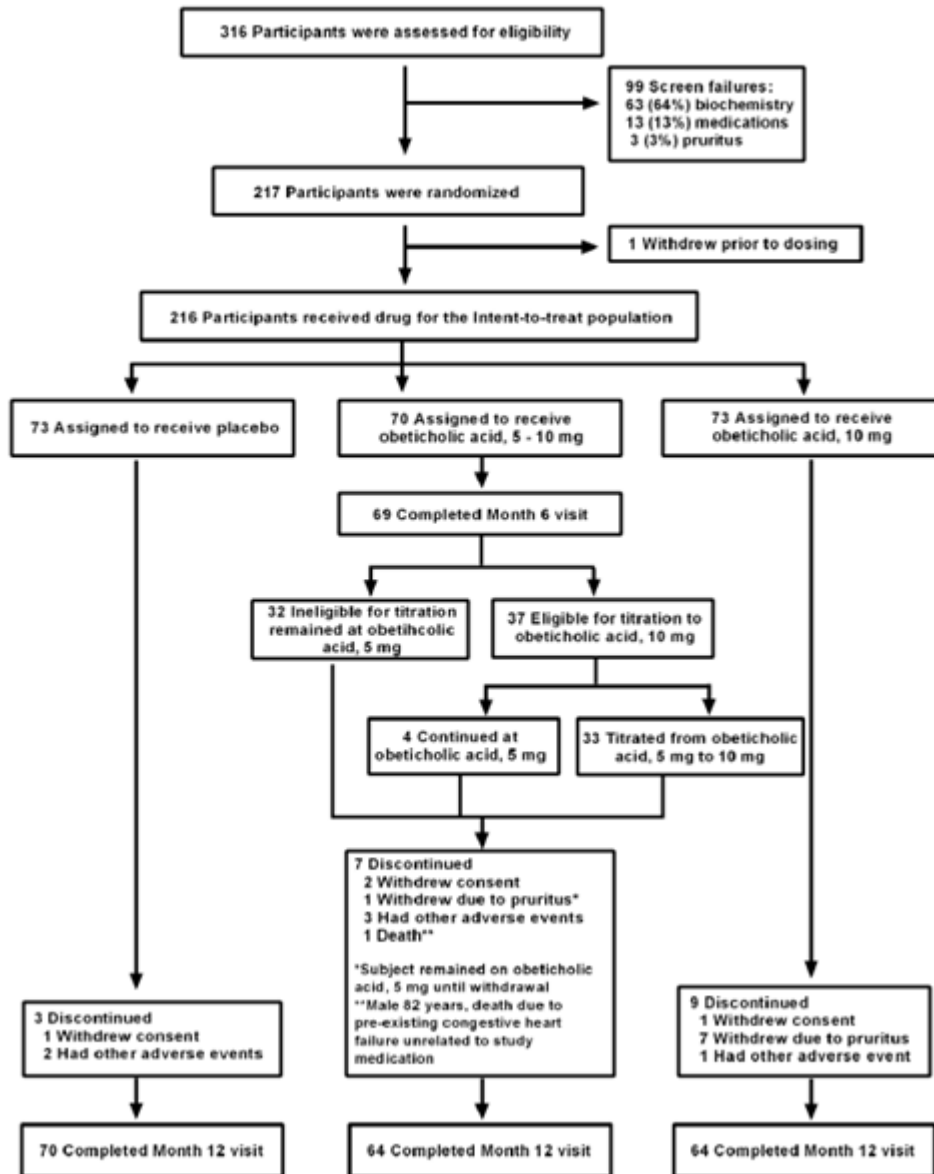
Van de n=316 gescreende patiënten werden er n=216 gerandomiseerd à rato van 1:1:1.

In de placebo-groep volmaakte 70/73 op 12-maanden de studietijd. In de uptitratiegroep volmaakte 64/70 patiënten de 12-maanden, waarbij 4 patiënten zich terug trokken wegens nevenwerkingen (1/4 had ernstige pruritus). In de 10-mg obeticholzuurgroep volmaakte 64/73 patiënten de 12-maanden en hier trokken 7 patiënten zich terug wegens nevenwerkingen, alle 7 voor pruritus. Dit alles wordt hieronder in een diagram weergegeven.

¹⁵ Geen data in dit rapport wegens beperkte relevantie binnen de PICO.

¹⁶ Geen data in dit rapport wegens beperkte relevantie binnen de PICO.

Figure S1. CONSORT Diagram (Double-Blind Phase)



© 2016 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

ref 36

- **Demografisch (ITT)**

De patiënten hadden mediaan 8 jaar en gemiddeld 9 jaar de diagnose van PBC, met een minimum van 0 jaar en een maximum van 32 jaren. Zoals te verwachten bij PBC waren 91% der patiënten vrouw.

93% waren onder behandeling met UDCA en 7% waren dat niet.

63% vertoonde reeds pruritus bij aanvang, in eender welke graad. De Mayo risicoscore was gemiddeld 4,3 met SD 1,2, wat prognostisch gunstig is voor PBC-patiënten. Mayo-scores tot 7,42 hebben immers een laag risico tot overlijden³⁶. De meting van een leverstijfheid compatibel met de aanwezigheid van bioptisch bewezen cirrose vond plaats bij 19% der studiepatiënten. Dit resultaat bevestigt dat de onderzochte groep van studiepatiënten over het algemeen een goede prognose hadden.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Placebo (N=73)	Obeticholic Acid, 5–10 mg (N=70)	Obeticholic Acid, 10 mg (N=73)
Age — yr	56±10	56±11	56±11
Female sex — no. (%)	68 (93)	65 (93)	63 (86)
White race — no. (%)†	66 (90)	67 (96)	70 (96)
Alkaline phosphatase			
Mean value — U/liter	327±115	326±116	316±104
≥1.67× ULN — no. (%)	72 (99)	69 (99)	73 (100)
Total bilirubin			
Mean value — mg/dl‡	0.69±0.42	0.60±0.33	0.66±0.39
>ULN — no. (%)	7 (10)	4 (6)	7 (10)
Ursodiol			
Use at baseline — no. (%)	68 (93)	65 (93)	67 (92)
Daily dose — mg/kg	15±4	17±5	16±5
Age at diagnosis — yr	47±9	48±12	47±11
Duration of disease — yr	8±5	8±6	9±7
Pruritus — no. (%)	47 (64)	37 (53)	44 (60)
Mayo Risk Score§	4.3±1.1	4.3±1.2	4.3±1.2
Liver stiffness¶			
Mean value — kPa	12.7±10.7	10.7±8.6	11.4±8.2
≥16.9 kPa — no./total no. (%)	7/39 (18)	7/35 (20)	6/32 (19)

* Plus–minus values are means ±SD. All patients were allowed to take ursodiol. There were no significant differences among the three groups at baseline. ULN denotes upper limit of the normal range.

† Race was self-reported.

‡ To convert values for total bilirubin to micromoles per liter, multiply by 17.1.

§ The Mayo Risk Score incorporates the patient’s age, total levels of bilirubin and albumin, the prothrombin time, and the presence or absence of edema and ascites in order to estimate survival, with lower scores indicating longer survival. A score of 1.28 to 7.42 indicates a low risk of death, a score of 7.43 to 8.49 intermediate risk, a score of 8.50 to 9.09 high risk, and a score of 9.10 to 11.62 highest risk²³; for example, a patient with a score of 10.2 has a 50% risk of death at 1 year (<http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/updated-natural-history-model-for-primary-biliary-cirrhosis>).

¶ Liver stiffness was assessed by means of transient elastography. On the basis of research by Corpechot et al.,¹⁸ liver stiffness in patients with primary biliary cholangitis is assessed as follows: fibrosis stage F1 is associated with stiffness of 7.1 to 8.7 kPa, stage F2 with a stiffness of 8.8 to 10.6 kPa, stage F3 with a stiffness of 10.7 to 16.8 kPa, and stage F4 with a stiffness of 16.9 kPa or more. Data were missing for 34 patients in the placebo group, for 35 in the 5–10-mg group (initial dose of 5 mg, with adjustment to 10 mg, if applicable), and for 41 in the 10-mg group.

© 2016 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

ref ³⁶

De FDA label van OCALIVA geeft de opsplitsing van de studiepatiënten weer volgens de ernst van PBC zoals vast gesteld met de Rotterdam criteria:

Table 2: Rotterdam Disease Stage Criteria at Baseline in Trial 1 by Treatment Arm with or without UDCA ^a

Disease Stage ^b	OCALIVA 10 mg (N=73)	OCALIVA Titration (N=70)	Placebo (N=73)
Early, n (%)	66 (90)	64 (91)	65 (89)
Moderately Advanced, n (%)	7 (10)	6 (9)	8 (11)
Advanced, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Percentages are based on non-missing values for each time point.

^a In the trial there were 16 patients (7%) who were intolerant and did not receive concomitant UDCA: 6 patients (8%) in the OCALIVA 10 mg arm, 5 patients (7%) in the OCALIVA titration arm, and 5 patients (7%) in the placebo arm.

^b Early: normal total bilirubin and normal albumin (values less than or equal to ULN and greater than or equal to the lower limit of normal (LLN), respectively), Moderately advanced: abnormal total bilirubin or abnormal albumin, Advanced: abnormal total bilirubin and abnormal albumin. Total bilirubin ULN: 1.1 mg/dL (females) and 1.5 mg/dL (males). Albumin LLN: 35 g/L (females and males).

Bron: FDA label OCALIVA

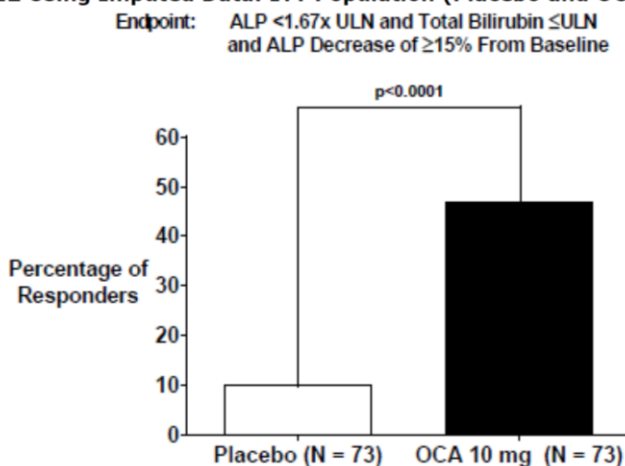
Volgens de Rotterdam disease stage criteria bevinden de meeste patiënten (9 van de 10) zich in een vroeg PBC-stadium. Verder had de meerderheid (95% tot 99%) van de patiënten een baseline INR $\leq 1,3$; indicatief voor een vroeg stadium van progressie van de ziekte. De gemiddelde geconjungeerde bilirubinewaarde op baseline was echter hoger dan de normaalwaarde wat wijst op enige leverfunctiestoornis in de studiepopulatie. (bron: EPAR)

Verder waren over het algemeen de baseline variabelen goed verdeeld over de studie-armen.

- **Primaire (composiet) uitkomstmaat**

De proportie patiënten met biochemische respons na 1 jaar (tijdens de dubbel-blinde fase) bedroeg 10% in de placebo-groep en 47% in de 10-mg groep. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,0001$) en superieur voor 10-mg obeticholzuur.

Figure 14: Percentage of Subjects Achieving Primary Efficacy Composite Endpoint at Month 12 Using Imputed Data: ITT Population (Placebo and OCA 10 mg, N = 146)



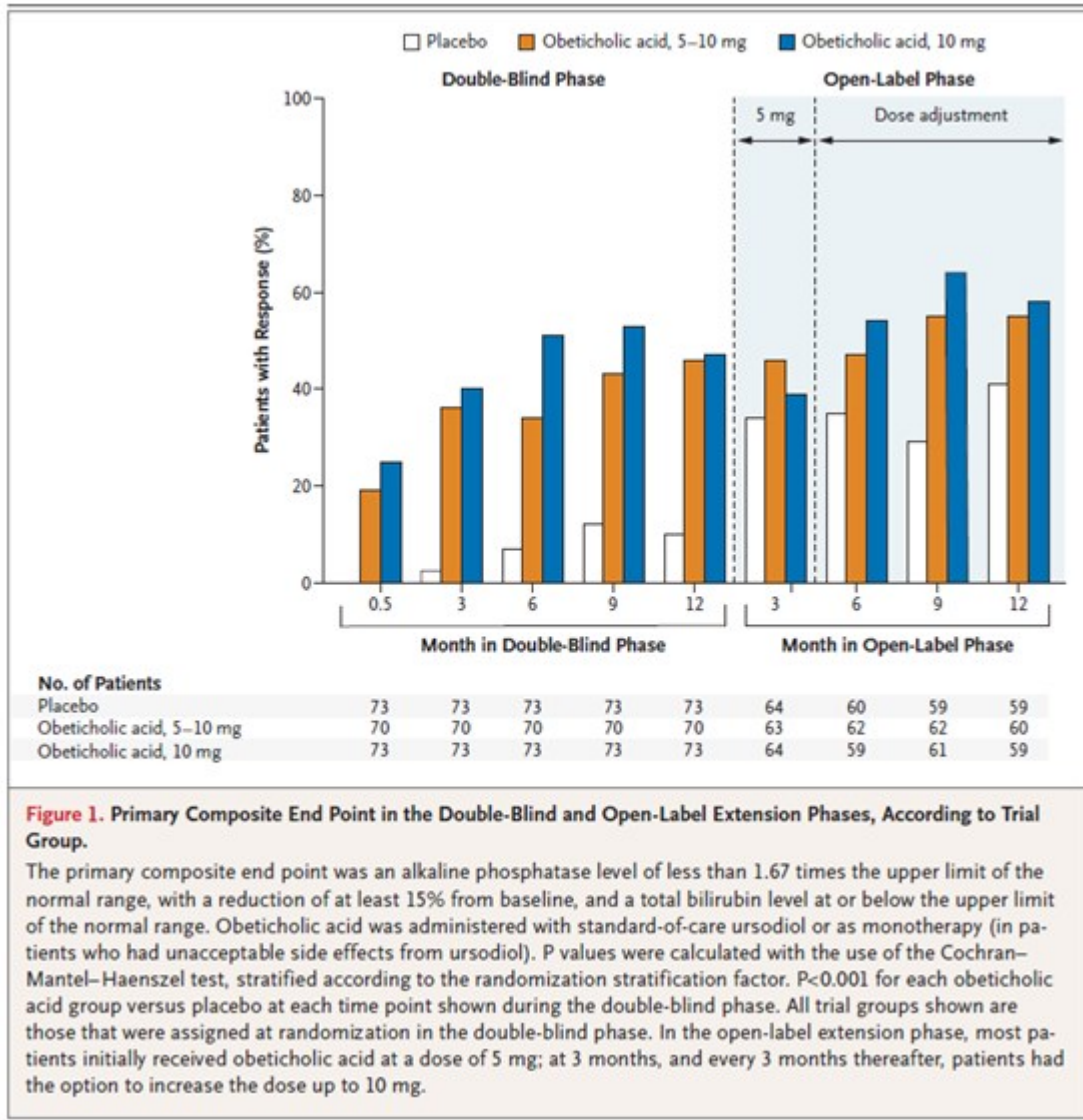
Missing values were considered a non-response. p-value obtained using CMH test stratified by randomization strata factor.

Bron: EPAR

- **Primaire uitkomstmaat: Key Secondary Endpoint**

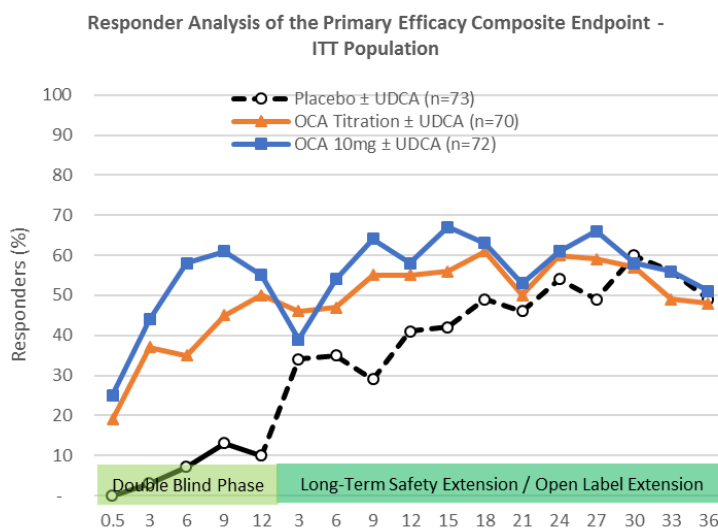
De proportie patiënten met biochemische respons in de 5 mg-10 mg uptitratiegroep bedroeg

- Primaire uitkomstmaat: aanvullende meetmomenten



© 2016 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

ref 36



Bron: Intercept Interim Clinical Study Report

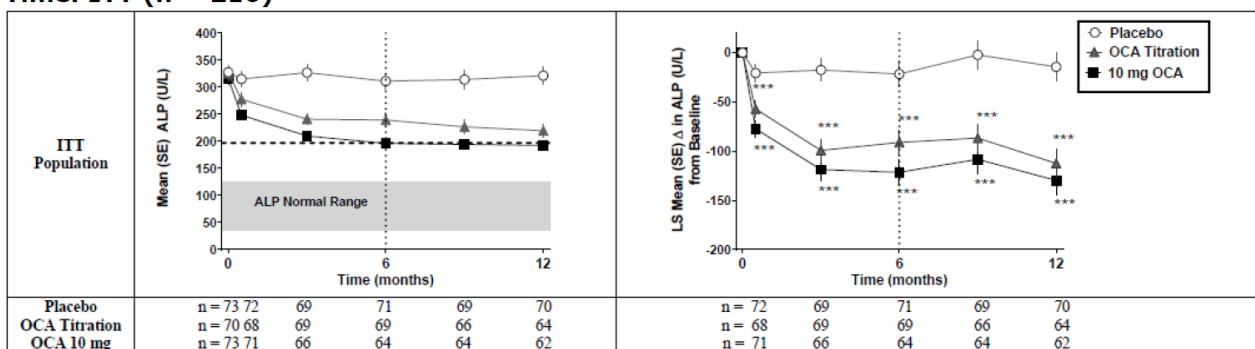
- - - OCA behandeling na 12 maanden placebo in RCT periode

Voor elk ander tijdstip in het verloop van de 12 maanden dubbel-blinde studieperiode was de proportie biochemische responders statistisch groter in elk van de beide groepen met obeticholzuur dan met placebo ($p < 0,001$) en dit voor elk tijdstip. De resultaten in de titratie groep (OCA 5-10 mg) en OCA 10 mg groep lijken stabiel gedurende de LTSE (0-36 maanden). (Bron: clinical study report Intercept). Wel is hier enige onzekerheid over door het hoge drop-out percentage gedurende de verschillende tijdstippen (variërend van 1% tot ~20%).

- **Individuele componenten van de composiet uitkomstmaat: daling van de alkalische fosfatasen <1,67 ULN en daling van de alkalische fosfatasen met minstens 15%**

De waarden van alkalische fosfatase daalden statistisch significant méér, op elk tijdstip, in de twee obeticholzuur-groepen versus de placebo-groep. Dit resultaat werd behaald zowel berekend met procentuele dalingen als berekend met absolute dalingen van waarden van alkalische fosfatase.

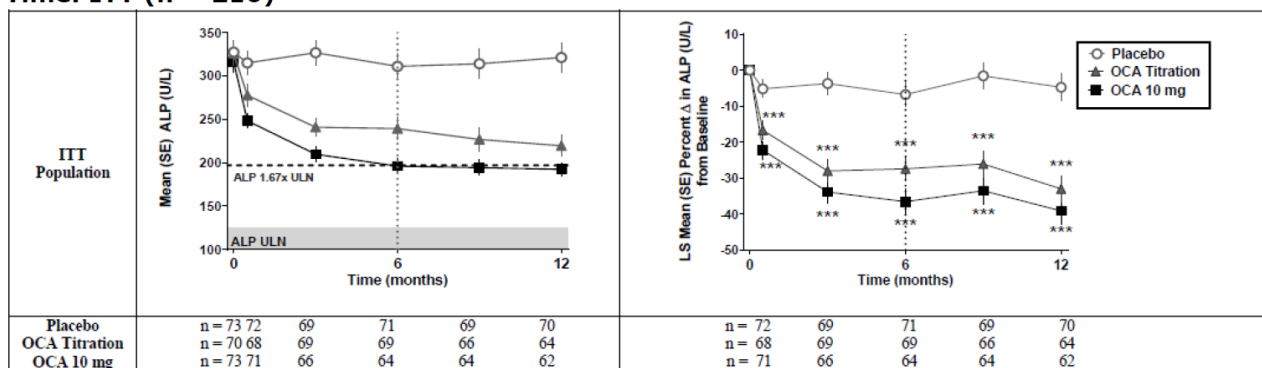
Figure 15: (modified by the assessor): ALP Values and Absolute Change from Baseline Over Time: ITT (n = 216)



***p < 0.0001 vs placebo;

Bron: EPAR

Figure 16: (modified by the assessor): ALP Values and Percent Change from Baseline Over Time: ITT (n = 216)



***p < 0.0001 vs placebo;

Bron: EPAR

Zo bedroeg, na 12 maanden, de absolute daling van alkalische fosfatase in de 10-mg obeticholzuurgroep 130 ± 15 IU en in de uptitatiegroep bedroeg de absolute daling 113 ± 15 IU. Na 12 maanden daalden de waarde van alkalische fosfatase respectievelijk 116 ± 13 en 98 ± 13 IU onder de 12-maand waarde van de placebogroep ($p < 0,0001$).

Table 14: ALP Absolute and Percent Change From Baseline at Month 6 and Month 12: ITT Population (N = 216)

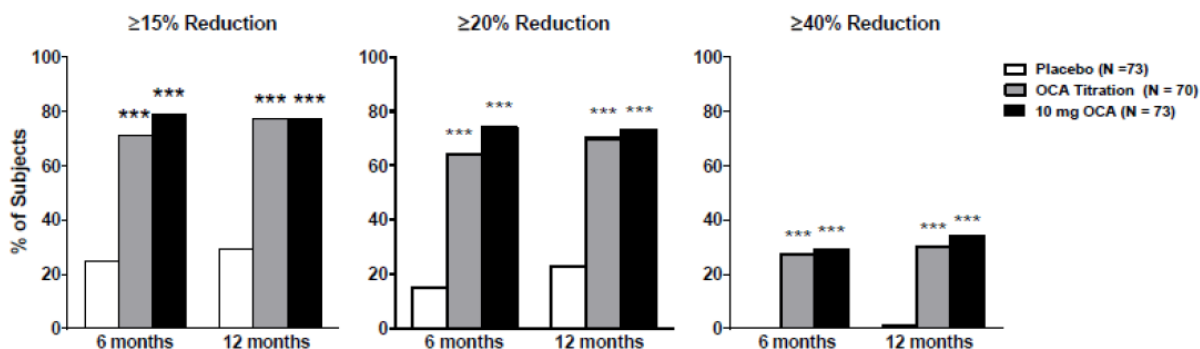
	Placebo		OCA Titration		OCA 10 mg	
	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n	Mean (SE)
ALP (U/L)						
Baseline	73	327.5 (13.5)	70	325.9 (13.9)	73	316.3 (12.2)
Month 6	71	311.1 (14.4)	69	239.3 (13.2)	64	196.1 (8.4)
LS Mean Absolute Change	71	-21.7 (13.2)	69	-91.2 (12.9)	64	-121.5 (13.2)
OCA – Placebo Difference	NA		-69.6 (11.7)		-99.9 (12.0)	
p-value	NA		<0.0001		<0.0001	
LS Mean Percent Change	71	-6.8 (3.5)	69	-27.4 (3.4)	64	-36.5 (3.5)
OCA – Placebo Difference	NA		-20.7 (3.1)		-29.8 (3.2)	
p-value	NA		<0.0001		<0.0001	
Month 12	70	321.3 (17.1)	64	219.5 (12.5)	62	192.3 (7.8)
LS Mean Absolute Change	70	-14.4 (14.7)	64	-112.5 (14.4)	62	-129.9 (14.6)
OCA – Placebo Difference	NA		-98.1 (13.1)		-115.5 (13.2)	
p-value	NA		<0.0001		<0.0001	
LS Mean Percent Change	70	-4.8 (3.8)	64	-33.0 (3.7)	62	-39.1 (3.8)
OCA – Placebo Difference	NA		-28.2 (3.4)		-34.4 (3.4)	
p-value	NA		<0.0001		<0.0001	
ALP ULN = 118.3 U/L (females) and 124.2 U/L (males)						

Bron EPAR

Sensitiviteits-analyse: verschillende afkappunten voor alkalische fosfatase

De EPAR beschrijft drie categorieën van daling van ALP: minstens 15%, minstens 20% en minstens 40% reductie, telkens in vergelijking met de startwaarde. Voor elke categorie was het aantal responders in elk van de obeticholzuur-groepen statistisch significant superieur ten opzichte van de placebogroep, zowel na 6 maanden als na 12 maanden behandeling ($p \leq 0,0001$). In totaal behaalde 35% in de 10-mg groep, 30% in de uptitratiegroep en 1% in de placebo groep een reductie van ten minste 40%¹⁷ t.o.v. baseline. Het verschil t.o.v. placebo was significant.

Figure 20: Percentage of Subjects Achieving ALP Response Criteria: ITT Population (n = 216)
Percentage Reduction from Baseline in ALP



Bron EPAR

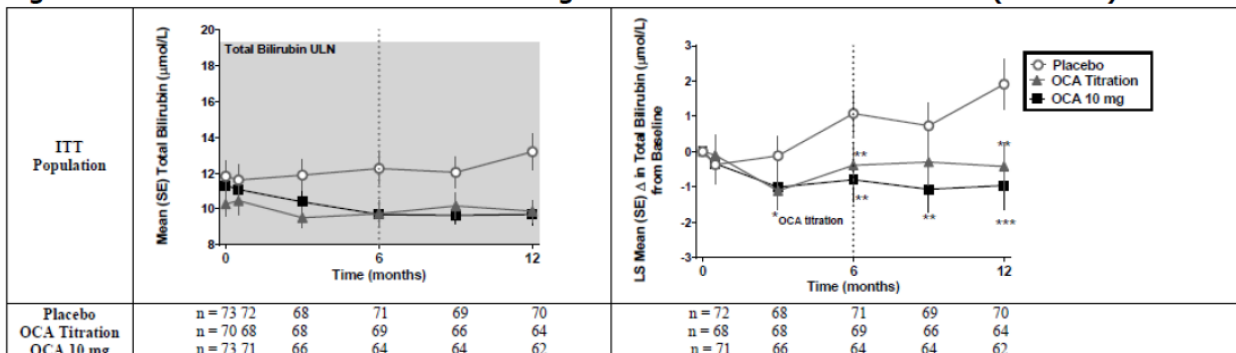
Verder staat in de EPAR dat 1 patiënt (1%) in de uptitratiegroep, 5 patiënten (7%) in de 10 mg-groep en 0 patiënten (0%) in de placebo-groep de waarde van alkalische fosfatase onder de ULN daalde na 12 maanden behandelen.

¹⁷ In de EPAR staat op pagina 76 dat een $\geq 40\%$ ALP reductie in studie(s) geassocieerd is met vergelijkbare overlevingskans als die bij een gezonde gematchte controlepopulatie.

- **Individuele componenten van de composiet uitkomstmaat: daling van de totale bilirubine naar ≤ ULN**

Zo daalde, na 12 maanden, de bilirubinemie in de 10-mg obeticholzuurgroep met $1,0 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$ bij een startwaarde van $11,3 \pm 0,8 \mu\text{mol/L}$ alsook $-2,9 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$ onder de 12-maand waarde van de placebogroep ($p < 0,0001$). In de uptitratie-groep bedroeg de absolute daling $0,4 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$ en t.o.v. placebo $2,3 \pm 0,6 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,0001$).

Figure 17: Total Bilirubin Values and Change from Baseline Over Time: ITT (n = 216)



*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.0001; p-values for comparing OCA treatments to placebo were obtained using an ANCOVA model with Baseline value as a covariate and fixed effects for treatment and randomization strata factor.

Bron EPAR

- **Overige secundaire uitkomstmaten**

De EPAR geeft zelfde bevindingen, uitgedrukt in absolute dalingen en procentuele dalingen, voor gamma-GT, AST, ALT en geconjugeerd bilirubine na 3 maand – 6 maand – 9 maand – 12 maand.

- **Overige ad-hoc uitkomstmaten**

De fabrikant heeft in de reactie op het concept-rapport nieuwe resultaten van niet vooraf in het onderzoeksprotocol gedefinieerde (ad hoc) uitkomstmaten opgestuurd, namelijk de GLOBE-score en de UK-PBC risicoscore. Omdat de resultaten over het algemeen niet normaal verdeeld waren, hebben wij alleen de mediane (Q1, Q3) waarden in dit rapport beschreven van de OCA uptitratiegroep (geregistreerde dosering) en controlegroep. In het interim report staat vermeld dat er geen statistische analyses zijn gedaan tussen groepen. Verder hebben wij, omdat de baseline-waarden lijken te verschillen tussen de groepen, de mediane verschillen t.o.v. baseline in dit rapport gepresenteerd.

In de onderstaande tabel hebben we de resultaten getoond van de OCA titratie groep (geregistreerde dosering) en controle groep.

GLOBE score in controle groep			GLOBE score in titratie groep		
tijdstip	Mediane waarde (Q1; Q3)	Mediane verschil t.o.v. baseline	tijdstip	Mediane waarde (Q1, Q3)	Mediane verschil t.o.v. baseline
Baseline (n=73)	0,28 (-0,33; 0,72)	n.v.t.	Baseline (n=70)	0,17 (-0,13; 1,14)	n.v.t.
3 maanden (n=64)	0,30 (-0,10; 1,22)	0,07 (-0,07; 0,21)	3 maanden (n=65)	0,07 (-0,40; 0,57)	-0,10 (-0,31; 0,12)
6 maanden (n=70)	0,28 (-0,29; 1,26)	0,03 (-0,14; 0,26)	6 maanden (n=64)	0,07 (-0,48; 0,61)	-0,09 (-0,38; 0,16)
9 maanden (n=64)	0,32 (-0,13; 1,26)	0,16 (-0,06; 0,30)	9 maanden (n=62)	0,16 (-0,24; 0,80)	-0,06 (-0,26; 0,18)
12 maanden (n=68)	0,46 (-0,01; 1,25)	0,17 (0,00; 0,37)	12 maanden (n=60)	0,12 (-0,21; 0,80)	-0,08 (-0,33; 0,16)
LTSE maand 12 (n=58)	0,15 (-0,36; 0,85)	0,11 (-0,16; 0,38)	LTSE maand 12 (n=59)	0,16 (-0,34; 0,74)	-0,02 (-0,35; 0,25)
LTSE maand 24 (n=51)	0,22 (-0,43; 0,76)	0,15 (-0,14; 0,36)	LTSE maand 24 (n=56)	0,19 (-0,31; 0,68)	-0,04 (-0,29; 0,23)

LTSE maand 36 (n=48)	0,09 (-0,41; 0,61)	0,17 (-0,18; 0,40)	LTSE maand 36 (n=55)	0,33 (-0,15; 0,78)	0,09 (-0,15; 0,26)
--------------------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------------	-----------------------	-----------------------

Tijdens de LTSE fase ontvingen patiënten in de controle-arm ook obeticholzuur.

UK-PBC score in controle groep			UK-PBC score in titratie groep		
tijdstip	Mediane waarde (Q1; Q3)	Mediane verschil t.o.v. baseline	tijdstip	Mediane waarde (Q1, Q3)	Mediane verschil t.o.v. baseline
Baseline (n=73)	0,08 (-0,46; 0,68)	n.v.t.	Baseline (n=70)	0,02 (-0,65; 0,61)	n.v.t.
3 maanden (n=64)	0,07 (-0,62; 0,80)	0,08 (-0,16; 0,27)	3 maanden (n=65)	-0,27 (-0,75; 0,51)	-0,20 (-0,43; 0,09)
6 maanden (n=70)	0,05 (-0,59; 0,99)	-0,01 (-0,22; 0,32)	6 maanden (n=64)	-0,07 (-0,82; 0,54)	-0,17 (-0,54; 0,08)
9 maanden (n=64)	0,12 (-0,37; 0,92)	0,11 (-0,17; 0,33)	9 maanden (n=62)	-0,21 (-0,68; 0,39)	-0,13 (-0,49; 0,17)
12 maanden (n=68)	0,24 (-0,50; 0,90)	0,15 (-0,14; 0,40)	12 maanden (n=60)	-0,11 (-0,90; 0,30)	-0,21 (-0,58; 0,09)
LTSE maand 12 (n=58)	-0,24 (-0,78; 0,61)	-0,04 (-0,40; 0,25)	LTSE maand 12 (n=59)	-0,17 (-0,87; 0,46)	-0,15 (-0,53; 0,24)
LTSE maand 24 (n=51)	-0,28 (-0,89; 0,25)	-0,05 (-0,48; 0,38)	LTSE maand 24 (n=56)	-0,36 (-0,99; 0,40)	-0,30 (-0,55; -0,01)
LTSE maand 36 (n=48)	-0,30 (-0,90; 0,16)	0,00 (-0,56; 0,36)	LTSE maand 36 (n=55)	-0,22 (-0,92; 0,31)	-0,24 (-0,52; 0,06)

Tijdens de LTSE fase ontvingen patiënten in de controle-arm ook obeticholzuur.

Op basis van de gepresenteerde data lijkt obeticholzuur een positief effect te hebben op de GLOBE en UK-PBC score¹⁸, maar is het lastig om definitieve conclusies te trekken omdat:

- Statistische analyses ontbreken (t.o.v. baseline en tussen de groepen). Zo kunnen we bv. niet bepalen of in de uptitratiegroep de GLOBE of UK-PBC (risico)score statistisch significant afnam t.o.v. de controlegroep (na correctie voor verschillen in baseline) tijdens de dubbelblinde fase;
- Op sommige tijdstipmomenten was er sprake van substantiële (>10%) drop-out tussen de groepen (variërend van 4-12% in de controle groep en 7-14% in de titratie groep). Hierdoor kunnen wij niet uitsluiten dat die resultaten gebiased zijn ten voor- of nadele van obeticholzuur.

Verder zijn de resultaten ad hoc geanalyseerd en dienen deze daarom gerepliceerd te worden voordat er definitieve conclusies getrokken kunnen worden over de effectiviteit van obeticholzuur op deze uitkomstmaten.

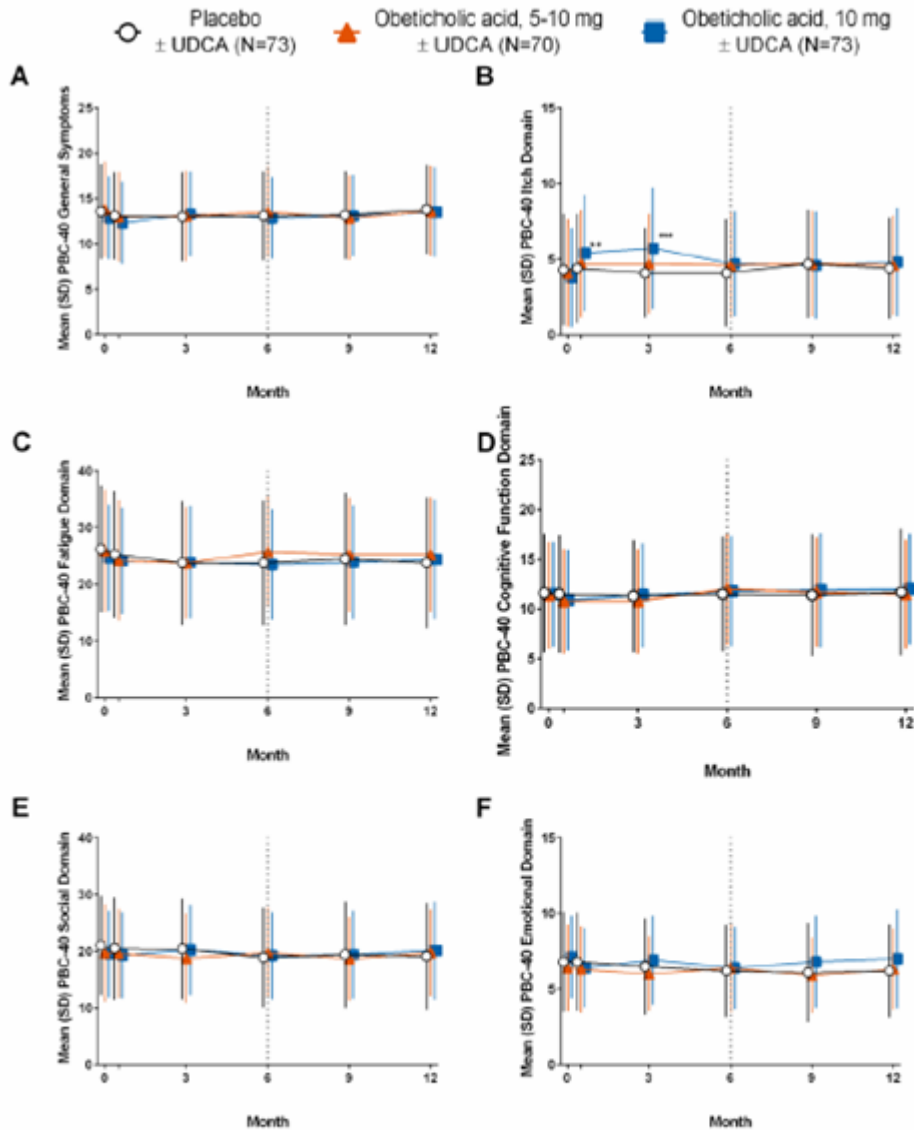
- Effect op levenskwaliteit in de fase III-studie

In de resultaten van de PBC-40 Questionnaire¹⁹ was er geen statistisch significant verschil tussen de 3 groepen, met uitzondering van dat deel van de vragenlijst dat handelde over pruritus in de 10 mg groep tussen week 2 en 3 maanden. Dit effect was tijdelijk, binnen de eerste 3 maanden van behandeling waargenomen.

¹⁸ Met de GLOBE score wordt het risico op transplantatievrije overleving berekend. Met de UK-PBC score wordt het risico op levertransplantatie of sterfte veroorzaakt door problemen met de lever berekend.

¹⁹ PBC-40 Questionnaire. 40 vragen werden aan de PBC-patiënten gesteld in deze gevalideerde vragenlijst. Hoe hoger de score, hoe meer klachten. De scores over de domeinen zijn: algemene symptomen (6 – 35), pruritus (0 – 15), vermoeidheid (11 – 55), cognitieve functies (6 – 30), sociaal functioneren (8 – 50) en ten slotte emotionele klachten (3 – 15).

Figure S7. PBC-40 Questionnaire (Double-Blind Phase)



PBC-40 Domain score ranges are as follows: **A)** General Symptoms (6 to 35), **B)** Itch (0 to 15), **C)** Fatigue (11 to 55), **D)** Cognitive Function (6 to 30), **E)** Social (8 to 50), and **F)** Emotional (3 to 15). Higher scores indicate a poorer quality of life. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.0001$. P-values are based on LS mean difference between obeticholic acid and placebo values. P-value for comparing obeticholic acid treatments to placebo is obtained using an ANCOVA model with baseline value as a covariate and fixed effects for treatment and randomization strata factor. Other than the itch domain, no values were found to be significant.

© 2016 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

ref³⁶

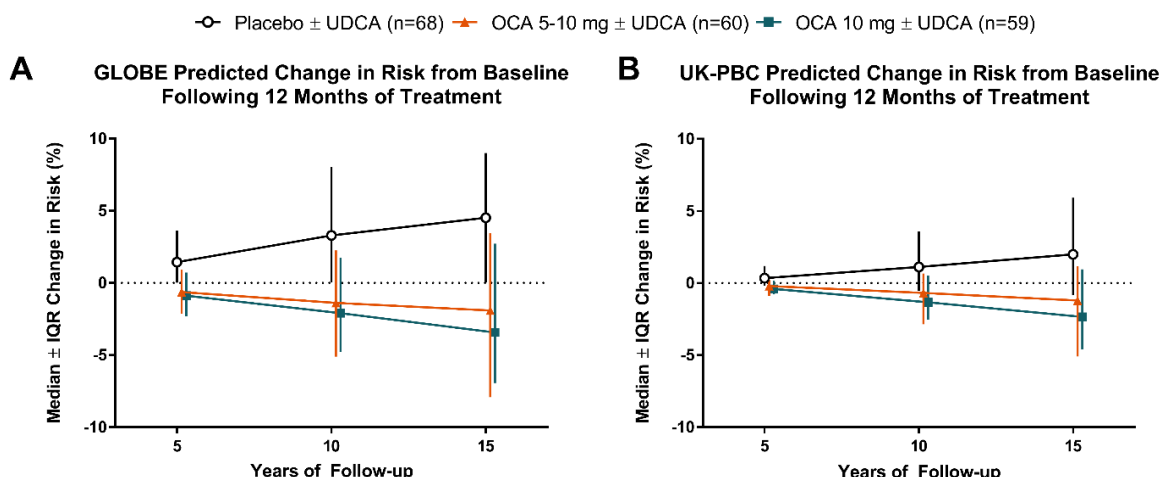
- **Effect op mortaliteit en morbiditeit**

Er zijn geen gegevens gepubliceerd van het effect van obeticholzuur op mortaliteit of morbiditeit. Doordat het onduidelijk is of de dalingen in de waarden van alkalische fosfatase en de proportie responders geëxtrapoleerd kunnen worden naar effecten op deze klinisch harde uitkomstmaten, is het onzeker of obeticholzuur een effect heeft op mortaliteit en morbiditeit bij PBC patiënten.

De fabrikant heeft als reactie op het concept-rapport een nieuw artikel (Carbone et al. 2018²⁰) opgestuurd waarmee de fabrikant wil aantonen dat het risico op sterfte en/of levertransplantatie

²⁰ <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep4.1180>.

Figuur 13: Verbetering van risico met GLOBE en UK PBC score na 12 maanden OCA therapie



Bron: Cardone et al. (2018)

TABLE 3. MEDIAN DIFFERENCE IN RISK BETWEEN PLACEBO AND OCA TREATMENT GROUPS AFTER 12 MONTHS OF TREATMENT

	Difference in Estimated Scores		Difference in Relative Risk Reduction From Baseline*	
	OCA 5-10 mg – Placebo (n = 60)	OCA 10 mg – Placebo (n = 59)	OCA 5-10 mg – Placebo (n = 60)	OCA 10 mg – Placebo (n = 59)
GLOBE score				
5 years	-2.34 (-3.49, -1.30)	-2.56 (-3.65, -1.57)	-26.94 (-38.03, -14.75)	-29.62 (-40.69, -18.82)
10 years	-5.15 (-7.43, -2.92)	-5.67 (-7.72, -3.53)	-23.51 (-33.49, -12.75)	-25.78 (-35.64, -16.60)
15 years	-6.83 (-9.94, -3.81)	-7.38 (-10.19, -4.74)	-20.20 (-28.97, -10.69)	-22.02 (-30.35, -13.85)
UK-PBC risk score				
5 years	-0.80 (-1.22, -0.40)	-0.87 (-1.26, -0.53)	-33.65 (-49.64, -17.39)	-39.05 (-54.44, -23.76)
10 years	-2.47 (-3.70, -1.26)	-2.69 (-3.85, -1.68)	-32.18 (-47.87, -16.74)	-37.24 (-52.48, -22.96)
15 years	-4.06 (-6.20, -2.14)	-4.58 (-6.52, -2.83)	-30.64 (-45.81, -15.83)	-35.59 (-49.94, -21.66)

P < 0.0001 for all values in OCA treatment arms in both models. The *P* value for comparing active treatments to placebo is obtained using the rank analysis of covariance model with the baseline value as a covariate. All values are medians (95% confidence interval).
*Relative differences are based on median differences in percentage change from baseline between placebo and OCA.

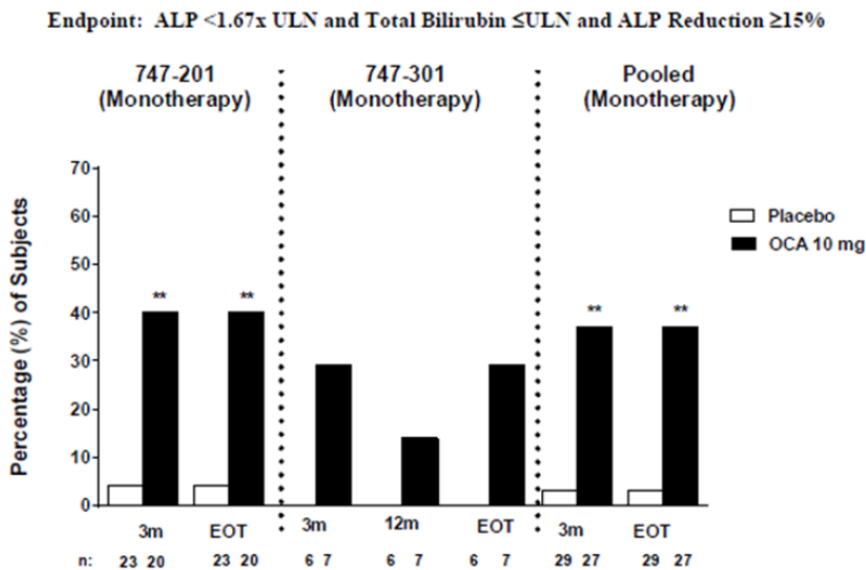
Bron: Cardone et al. (2018)

Volgens de auteurs van het artikel was in de uptitratiegroep het mediane 10-jaars risico op een levertransplantatie of sterfte met 5,2% afgenomen t.o.v. de placebo en werd een vergelijkbare trend gevonden bij patiënten die (op basis van de primaire uitkomstmaat) waren geclassificeerd als non-responders. Echter, het bewijs ontbreekt dat na 12 maanden behandelen de GLOBE score of UK-PBC risicoscore significant verlaagd is t.o.v. placebo (zie blz. 29 en 30 van dit rapport). In het artikel van Carbone et al. staat verder alleen vermeldt dat: “After 12 months of treatment with OCA ± UDCA, both scores showed reductions in median risk”. Zonder het bewijs dat de obeticholzuur t.o.v. placebo een significant effect heeft op de GLOBE of UK PBC score kunnen er geen valide conclusies worden getrokken op basis van deze extrapolatiestudie. Verder zijn de resultaten afkomstig van de POISE studie waarbij er sprake was van differentiële en substantiële drop-out op het 12 maanden meetmoment (GLOBE score: 7% in de placebo groep versus 14% in de titratie groep en 15% in de 10 mg groep). Daardoor kunnen wij niet uitsluiten dat de resultaten gebiased zijn ten voor- of nadele van obeticholzuur. Vanwege bovenstaande redenen zijn wij het eens met een van de conclusies in het artikel van Carbone et al., namelijk “The accuracy of predictions in the current analysis await confirmation by the ongoing phase 4 trial of OCA evaluating clinical outcomes in patients with PBC (COBALT; NCT02308111)”.

- Subgroepanalyse: monotherapie obeticholzuur

Bij n=38 patiënten gepooled uit de fase II-studie (n=20) en fase III-studie (n=18 die UDCA niet verdroegen) werd obeticholzuur in monotherapie gegeven. In de EPAR worden de resultaten voor studiepatiënten met 10 mg daags obeticholzuur gegeven. Dit houdt in dat voor patiënten in de

Double-Blind Percentage of Subjects Achieving Primary Composite Endpoint: ITT Population (N=54), Monotherapy

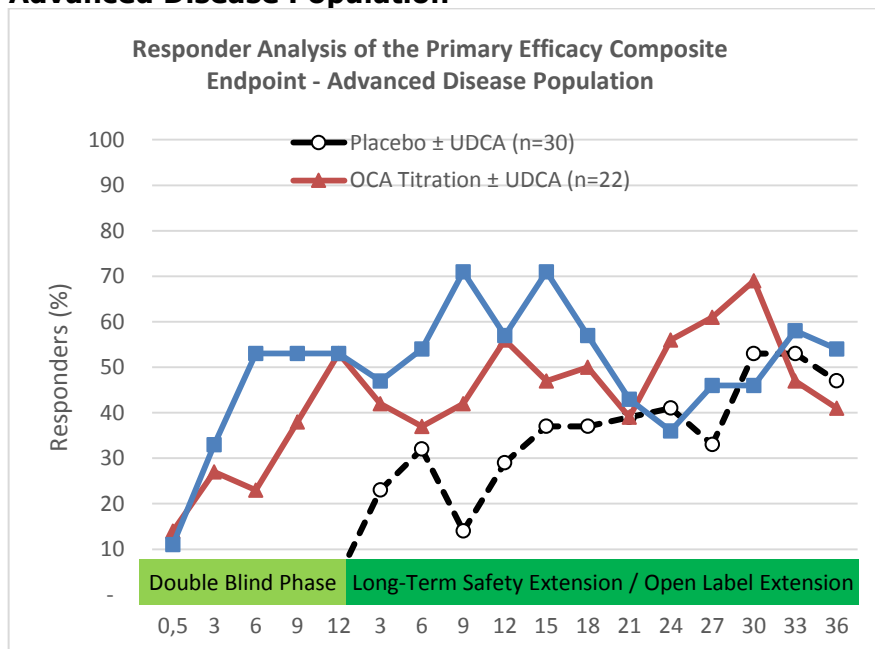


Bron EPAR

De proportie responders, volgens de biochemische responscriteria van de fase III-studie, bedroeg in de fase II-studie op maand 3 (niet maand 12) 40% (n=20) en in de fase III-studie zelf op maand 12 < 20% (n=7). Deze data over de monotherapie dienen als beperkt omschreven te worden.

Subgroep-analyse: meer gevorderde PBC-stadia

Figuur: Responder Analysis of the Primary Efficacy Composite Endpoint - Advanced Disease Population²¹



Bron: Interim Clinical Study Summary Report

--- OCA behandeling na 12 maanden placebo in RCT periode

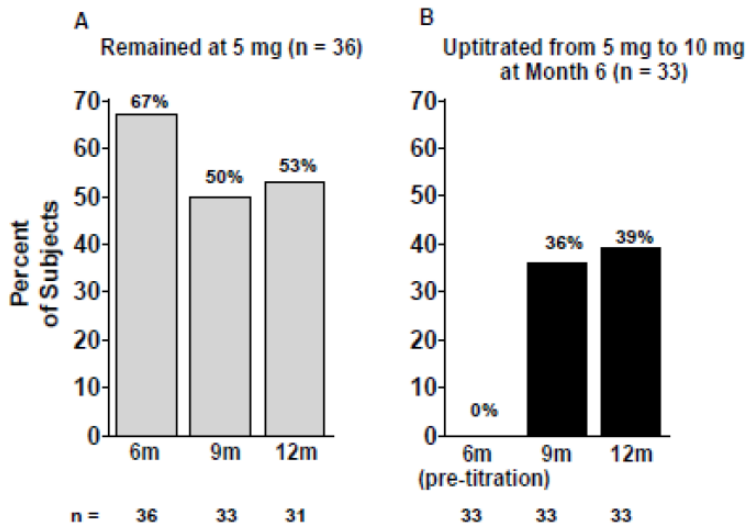
²¹ Baseline totaal bilirubine >ULN, baseline ALP >5x ULN; baseline transiënte elastografie ≥ 10,7 kPA; initieel of baseline biopt dat cirrose aantoonde, of medische voorgeschiedenis van ascites, hepatische cirrose, icterus, portale hypertensie, portale hypertensieve gastropathie of oesophagus varices.

Er waren vergelijkbare resultaten in de subgroep van patiënten met een meer gevorderde vorm van de ziekte t.o.v. de gehele studiepopulatie.

- **Subgroep-analyse: uptitratiegroep en primaire uitkomstmaat**

In de uptitratiegroep bereikten op maand 6 van de studie 33/70 patiënten geen biochemische respons, zoals in de fase III studie gedefinieerd met het composiet eindpunt. Deze 33 patiënten gingen over van de 5-mg dagdosis naar de 10-mg dagdosis. Hierna volgen de resultaten van het primair objectief, opgesplitst volgens de dagdosis.

Figure 25: (modified): Composite Endpoint by OCA Titration Subgroup Imputed Data: ITT Population (OCA Titration Subgroups, N = 70)



m = month; w = week Missing data were considered non-responders (ie, imputed data).

Bron EPAR

Hieruit blijkt dat, op maand 12, er méér PBC-patiënten met de 5-mg dagdosis een biochemische respons hadden (53%; n=36), dan bij de switchers naar de hogere dosis 10-mg (39%; n=33).

- **Andere definities voor responders dan het primaire criterium dat in de fase III studie is gebruikt**

Responders volgens internationaal vastgelegde biochemische criteria

In de internationale klinische setting is er geen algemeen aanvaarde definitie om de respons op de behandeling te meten^{28,30}. De EPAR heeft ook de data met andere internationaal vastgelegde criteria beschreven.

Table 21: Biochemical Treatment Response Criteria

Criteria Label	Endpoint	Reference
Paris I ^a	ALP $\leq 3x$ ULN, and AST $\leq 2x$ ULN, and Total Bilirubin \leq ULN ^b	(Corpechot 2008)
Paris II	ALP $\leq 1.5x$ ULN, and AST $\leq 1.5x$ ULN and Total Bilirubin \leq ULN	(Corpechot 2011)
Mayo II	ALP $\leq 1.67x$ ULN and Total Bilirubin \leq ULN	(Momah 2012)
Toronto II	ALP $\leq 1.76x$ ULN	(Kumagi 2010b)
Rotterdam	Normal: Normal Bilirubin and Normal Albumin (Normal bilirubin (values \leq ULN) and/or normal albumin (values \geq lower limit of normal [LLN]) Moderately Advanced: Abnormal Bilirubin or Abnormal Albumin Severe: Abnormal Bilirubin and Abnormal Albumin	(Kuiper 2009)

^a This criteria was a stratification factor for randomization into this study.

^b Deviation from Paris I: incorporation of total bilirubin \leq ULN instead of ≤ 1 mg/dL of normal total bilirubin levels.
Bron EPAR

Met deze criteria werden op maand 12 van de behandeling de volgende proportie biochemische responders gevonden:

Criteria voor biochemische responders²² Met p-waarde versus placebo-groep	Placebo	Uptitratiegroep obeticholzuur	10-mg obeticholzuur
Non-responder volgens Paris- I gemeten bij aanvang, n	34	36	35
Op maand 12 aantal responders, n (%)	6 (18%)	23 (64%) (p=0,0002)	20 (57%) (p=0,0011)
Non-responders volgens Paris-II bij aanvang, n ²³	73	70	73
Op maand 12 aantal responders, n (%)	3 (4%)	19 (27%) (p=0,0007)	19 (26%) (p=0,0002)
Non-responders volgens Mayo-II bij aanvang, n	73	69	73
Op maand 12 aantal responders, n (%)	11 (15%)	32 (46%) (p<0,0001)	36 (49%) (p<0,0001)
Non-responders volgens Toronto-II bij aanvang, n	70	67	70
Op maand 12 aantal responders, n (%)	11 (16%)	34 (51%) (p<0,0001)	42 (60%) (p<0,0001)
Non-responders volgens Rotterdam bij aanvang, n ²⁴	17	12	13
Op maand 12 responders, n (%)	1 (6%)	2 (17%) (p=0,27)	3 (23%) (p=0,14)

De EPAR stelt het verschil in responders tussen de placebo-groep en elke obeticholzuurgroep statistisch significant was. Eén uitzondering: de Rotterdam criteria (enkel toepasselijk voor gevorderde PBC waardoor er maar een beperkt aantal patiënten in de analyse meegenomen konden worden) onderaan de tabel: met de Rotterdam criteria werd er geen verschil geobserveerd tussen placebo en obeticholzuur. Dit criterium is echter alleen toepasselijk voor patiënten met gevorderde / cirrotische PBC-stadia.

²² Non-responder betekent een slechtere prognose dan een responder volgens de biochemische criteria.

²³ Met de Paris-II criteria waren alle studiepatiënten bij aanvang non-responders. Dit is te verklaren omdat de Paris-II criteria opgesteld zijn voor vroegtijdige stadia van PBC.

²⁴ De Rotterdam criteria zijn opgesteld voor gevorderde PBC. De meeste studiepatiënten waren bij aanvang al responders aan de Rotterdam criteria, wat betekent dat zij de beste prognose hadden.

Eventuele vergelijkende elementen en rechtvaardiging hiervoor

Het is niet aangetoond dat obeticholzuur (noch in combinatie met UDCA noch in monotherapie) t.o.v. placebo een statistisch significant en klinisch relevant verlenging geeft van de levensduur of transplantatievrije overleving van PBC-patiënten³⁶. Historisch is bekend dat jarenlang gebruik van UDCA de transplantatievrije overleving kan verlengen¹⁹⁻²².

Het is niet aangetoond dat obeticholzuur (noch in combinatie met UDCA noch in monotherapie) t.o.v. placebo in klinisch relevante mate de levenskwaliteit verbetert³⁶.

Het primair samengestelde eindpunt van de fase III-studie POISE³⁶, waarop de werkzaamheid van obeticholzuur steunt, is een biochemisch eindpunt. De gekozen afkappunten zijn afgeleid van een patiëntenpopulatie die niet overeenkomt met de POISE studie. In de POISE studie werd het effect op de primaire uitkomstmaat met name veroorzaakt door een daling van de waarden van alkalische fosfatase [EPAR; blz 98]. In de klinische praktijk wordt normalisatie van de waarde van alkalische fosfatase beschouwd als een signaal voor goede prognose. De rationale voor de afkappunten van de gekozen biochemische parameters komt uit Britse en Europees-Noordamerikaanse registers (Rotterdam)^{29,30,EPAR} die een associatie aantoonde tussen de ernst van de ziekte en biochemische verslechtering. De FDA toonde echter aan dat de studiepopulatie in deze registers niet overeen komt met die in de POISE studie. Volgens de FDA zijn andere afkappunten voor alkalische fosfatase betere voorspellers voor het risico op mortaliteit of een levertransplantatie dan die gekozen in de POISE studie. Mogelijk hierdoor heeft de fabrikant van obeticholzuur de data van de POISE studie ook met andere afkappunten geanalyseerd (zie pagina 33 van dit rapport). Ook in deze analyses werden er significante resultaten gevonden. Volgens de EMA is de keuze van de primaire uitkomstmaat in de POISE studie als surrogaat uitkomstmaat aanvaardbaar voor een voorwaardelijke marktregistratie onder de voorwaarde dat de fabrikant zoveel gegevens als mogelijk verzamelt over het effect van obeticholzuur op harde uitkomstmaten [EPAR; blz 96]. Op basis van de data van POISE studie komen wij tot de conclusie dat obeticholzuur een positief effect heeft op biochemische parameters. Of dit effect zich ook zal vertalen in een klinisch relevant effect op harde klinische uitkomstmaten is echter nog de vraag.

Volgens de Rotterdam disease stage criteria bevonden de meeste patiënten (9 van de 10) die deelnamen aan de POISE studie zich in een vroeg PBC-stadium. Het is onzeker of de resultaten van de POISE studie geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle patiënten met een ontoereikende response op UDCA of die UDCA niet kunnen verdragen, inclusief die met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis, gedecompenseerde ziekte of getransplanteerde patiënten [EPAR blz 98]. Het is daardoor onzeker welke mate van effect obeticholzuur zal hebben in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

Het statistisch significant verschil van obeticholzuur ten opzichte van placebo in de fase III-studie berust op een farnesoid X-receptoractivatie, met vermoedelijk een verhoogd galdebiet vanuit de levercellen tot gevolg³². Een effect van obeticholzuur op klinische progressie van PBC, wat een jarenlang langzame ziekte is voor de meesten, is vooralsnog niet bewezen. De registratie van obeticholzuur door de FDA en de EMA was daarom onderworpen aan het uitvoeren van twee bijkomende studies met klinisch relevante eindpunten. Zo stelt het FDA label van OCALIVA: *“This indication is approved under accelerated approval based on a reduction in alkaline phosphatase. An improvement in survival or disease-related symptoms has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.”* Het EMA label van OCALIVA stelt: *“OCALIVA is indicated 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.” “This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review any new information which may become available at least every year and this SmPC will be updated as necessary.*

De finaal gekozen dosis voor registratie was deze van de uptitratiegroep: eerst 5-mg dan 10-mg daags in functie van verdraagzaamheid. Dit brengt ons tot de bijwerkingen.

4.3.1.2. BIJWERKINGEN

- **Gepoolde data van klinische studies** (bron: EPAR)

Cumulatief werden er 1.507 gezonde vrijwilligers en patiënten blootgesteld aan obeticholzuur. De patiënten leden aan PBC of aan een andere ziekte in twee niet door Intercept gesponsorde studies (n=169).

De meerderheid had minder dan 3 maanden obeticholzuur ingenomen, compatibel met het uitgebreide fase I-onderzoeksprogramma. Bij 306 patiënten zijn er veiligheidsdata bekend in placebo-gecontroleerde studies (306 obeticholzuur en 134 placebo).

Table 28: Cumulative Number (%) of Subjects Exposed to OCA for Various Durations by Dose During the Double-Blind, Placebo-Controlled Studies in Subjects with PBC (All Double-Blind OCA-Treated Subjects, N = 306)

Dose, n (%)	At Least 1 Week Exposure	At Least 1 Month Exposure	At Least 3 Months Exposure	At Least 6 Months Exposure	At Least 9 Months Exposure	At Least 12 Months Exposure
Placebo (N = 134)	133 (99)	132 (99)	76 (57)	70 (52)	70 (52)	26 (19)
OCA Titration (N = 70) ^a	70 (100)	69 (99)	69 (99)	69 (99)	66 (94)	21 (30) ^a
OCA 10 mg (N = 131)	131 (100)	122 (93)	69 (53)	64 (49)	64 (49)	16 (12) ^a
OCA 25 mg (N = 48)	48 (100)	43 (90)	1 (2)	0	0	0
OCA 50 mg (N = 57)	51 (89)	38 (67)	3 (5)	0	0	0
Total OCA (N = 306)	300 (98)	272 (89)	142 (46)	133 (43)	130 (42)	37 (12)^a

^a Total patient exposure for each subject was defined as the time interval between the first dose and the last dose. Although most subjects completed Study 747-301, their last study visit occurred prior to Day 365 (due to protocol visit windows) and therefore are not included in the calculation of exposure for at least 12 months.

Bron EPAR

Meer dan 100 patiënten namen een hoger dan geregistreerde dosis in. Meer dan 200 patiënten werden minder dan 3 maand onderzocht. Derhalve kan het veiligheidsprofiel van obeticholzuur het best afgeleid worden uit de fase III-studie³⁶, met opvolging tot 12 maand en aan de geregistreerde doses.

- **Fase III-studie** (bron: EPAR)

De proportie PBC-patiënten met een ongewenste (ongunstige) nevenwerking was gelijklopend in de drie studie-armen van de fase III-studie: 90% in de placebo-groep, 93% in de uptitratie-groep en 95% in de 10-mg groep. Het aantal ongewenste nevenwerkingen dat optrad tijdens behandeling, treatment emergent adverse events, was respectievelijk in de drie groepen 452, 471 en 467. Over het algemeen waren de ongewenste nevenwerkingen mild tot matig van ernst.

Meest frequente nevenwerkingen

De ongewenste nevenwerking die het vaakst voorkwam, was pruritus. Vergeleken met de placebo-groep (38%) trad pruritus vaker op in de uptitratie-groep (56%) en in de 10-mg groep (70% der patiënten).

Nevenwerkingen die frequenter optraden met obeticholzuur (beide groepen) dan met placebo waren: rash, eczema, vermoeidheid, perifeer oedeem, koorts, nasofaryngitis, influenza, bronchitis, sinusitis, diarree, constipatie, abdominaal discomfort, artralgie, hoest, orofaryngeale pijn, fractuur, palpitations en hypothyroïdie. Er was mogelijk een dosis-gerelateerde toename in de incidentie van vermoeidheid, artralgie en pruritus. De volledige lijst van nevenwerkingen volgt hieronder. Deze met een mogelijk dosis-gerelateerde frequentie staan met een pijl aangegeven.

Table 29: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥5% of Subjects in Either OCA Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term: Safety Population (N = 216)

	Placebo (N = 73)	OCA Titration (N = 70)	OCA 10 mg (N = 73)
System Organ Class/ Preferred Term, n (%)	Subjects ^a (%)	Subjects ^a (%)	Subjects ^a (%)
All TEAEs	66 (90)	65 (93)	69 (95)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			
Pruritus	28 (38)	39 (56)	50 (68)
Rash	3 (4)	3 (4)	4 (5)
Eczema	0	4 (6)	2 (3)
General Disorders and Administration Site Conditions			
Fatigue	10 (14)	11 (16)	17 (23)
Oedema peripheral	2 (3)	2 (3)	5 (7)
Pyrexia	1 (1)	0	5 (7)
Infections and Infestations			
Nasopharyngitis	13 (18)	17 (24)	13 (18)
Upper respiratory tract infection	8 (11)	4 (6)	4 (5)
Urinary tract infection	8 (11)	4 (6)	4 (5)
Influenza	4 (5)	5 (7)	4 (5)
Bronchitis	0	4 (6)	1 (1)
Sinusitis	0	1 (1)	4 (5)
Gastrointestinal Disorders			
Nausea	9 (12)	4 (6)	8 (11)
Diarrhoea	8 (11)	2 (3)	8 (11)
Constipation	4 (5)	5 (7)	5 (7)
Abdominal pain upper	5 (7)	5 (7)	4 (5)
Gastroesophageal reflux disease	4 (5)	2 (3)	4 (5)
Dyspepsia	8 (11)	4 (6)	0
Abdominal discomfort	1 (1)	5 (7)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders			
Arthralgia	3 (4)	4 (6)	7 (10)
Back pain	8 (11)	4 (6)	4 (5)
Nervous System Disorders			
Headache	13 (18)	12 (17)	6 (8)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders			
Cough	5 (7)	4 (6)	6 (8)
Oropharyngeal pain	1 (1)	5 (7)	6 (8)
Injury, Poisoning and Procedural Complications			
Procedural pain	1 (1)	4 (6)	1 (1)
Fractures ^b	3 (4)	2 (3)	4 (5)
Cardiac Disorders			
Palpitations	1 (1)	2 (3)	5 (7)
Eye Disorders			
Dry eye	4 (5)	2 (3)	4 (5)
Endocrine Disorders			
Hypothyroidism	1 (1)	4 (6)	1 (1)

N = total number of subjects; n = number of subjects experiencing event

Bron EPAR

← Pijl: een dosis-gerelateerde nevenwerking van obeticholzuur

Pruritus

Pruritus is een symptoom eigen aan PBC doch is even goed een nevenwerking van obeticholzuur. Pruritus is één van de items in de PBC-Questionnaire over de kwaliteit van leven van PBC-patiënten.

Het was voor 10% der studiepatiënten met obeticholzuur 10-mg en 1% in de uptitratiegroep ($p>0,05$) de reden om de studie te verlaten. Treatment emergent pruritus betekent dat patiënten in de loop van de studie ernstiger pruritus ervoeren dan bij start of dat ze voor de eerste keer pruritus ervoeren.

Om de treatment emergent pruritus te beschrijven werd de volgende opdeling van patiënten gemaakt op basis van hun pruritus-status bij aanvang van de studie:

Table 30: Summary of Treatment Emergent Pruritus by Baseline Pruritus Status

	Placebo (N = 73)	Titration OCA (N = 70)	10 mg OCA (N = 73)
Any TEAE of Pruritus, (n, %)	28 (38)	39 (56)	51 (70)
Median Time to Onset of Pruritus (Days)	50.5	24.0	9.0
Discontinuations due to Pruritus (n, %)	0	1 (1)	7 (10)
With Baseline Pruritus (n, %)	47 (64)	37 (53)	44 (60)
Any TEAE of Pruritus, (n, %)	7 (15)	17 (46)	26 (59)
Median Time to Onset of Pruritus (Days)	68.0	16.0	7.0
Discontinuations due to Pruritus (n, %)	0	1 (3)	7 (16)
Without Baseline Pruritus (n, %)	26 (36)	33 (47)	29 (40)
Any TEAE of Pruritus, (n, %)	9 (35)	12 (36)	17 (59)
Median Time to Onset of Pruritus (Days)	12.0	46.0	14.0
Discontinuations due to Pruritus (n, %)	0	0	0

Bron EPAR

Een meerderheid van de PBC-patiënten had pruritus bij de start van de studie. In de drie studie-armen betrof het respectievelijk 64%, 53% en 60% der patiënten. Treatment emergent pruritus trad vervolgens frequenter op in de beide groepen met obeticholzuur in de loop van de studie. Het is in de subgroep patiënten die reeds pruritus bij aanvang hadden, dat er patiënten de studie verlieten omwille van verslechtering van de pruritus. In de placebo-groep: 0 patiënten; in de uptitratie-groep 1 patiënt (3%) en in de 10-mg obeticholzuur 7 patiënten (16%). De tabel geeft verder aan dat in de 10-mg groep die geen pruritus op baseline hadden er frequenter pruritus optrad (59%) dan met placebo (35%). Indien de patiënten bij aanvang van de studie evenwel geen pruritus hadden, verliet er niemand de studie omwille van de opkomende pruritus. Met andere woorden, treatment emergent pruritus in de subgroep ‘without baseline pruritus’ was géén aanleiding tot stopzetten van de studie.

De percentages van patiënten bij wie een interventie nodig was (d.w.z. doseringsaanpassingen, onderbreking van de behandeling of het instellen van antihistaminica of galzuurbindende harsen) bedroegen 41% in de 10 mg OCALIVA-groep, 34% in de OCALIVA-titratiegroep en 19% in de placebogroep. Deze interventiecijfers wijzen erop hoe belangrijk pruritus is bij PBC en in het bijzonder bij PBC-patiënten behandeld met obeticholzuur.

Levergerelateerde bijwerkingen

Verhogingen van alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) zijn waargenomen bij patiënten die obeticholzuur innemen. Klinische klachten en verschijnselen van leverdecompensatie zijn ook waargenomen. Deze voorvallen traden al in de eerste maand van behandeling op. Levergerelateerde bijwerkingen zijn voornamelijk waargenomen bij doses die hoger waren dan de aanbevolen maximumdosis van 10 mg eenmaal daags. In de postmarketingsituatie zijn ernstig leverletsel en overlijden gemeld bij frequentere toediening van obeticholzuur dan aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie.

Hyperlipidemie

Hyperlipidemie is geassocieerd met PBC. Het gebruik van obeticholzuur gaf geen significante

Versie pre-CTG : 19.05.2017; vervolgens door het Zorginstituut aangepast n.a.v. de ontvangen reacties van partijen; versie post-WAR: 25.06.2018
 verschillen in LDL noch HDL-levels in het verloop van de 12 maanden studie. Mogelijks was er 1 casus in de 10-mg groep waarbij een nieuwe dyslipidemie optrad te wijten aan inname van obeticholzuur (bron: EPAR blz 106). De berekende Framingham-score van de PBC-patiënten in de fase III-studie gaf een stabiel cardiovasculair risico aan voor alle studiepatiënten. In de berekening van de Framingham-score werd iedereen als roker aangeduid omdat dit item geen deel uitmaakte van het studieprotocol.

Ernstige ongewenste events

- Alle klinische studies
 Er waren 4 overlijdens met obeticholzuur. 2 PBC-patiënten overleden, zonder verband met inname van obeticholzuur. 2 patiënten met niet-alcoholische steatohepatitis overleden van wie 1 een mogelijk verband zou hebben met de inname van obeticholzuur 25 mg/dag (studie FLINT).

Er waren 31 personen met ernstige ongewenste events. Eén gezonde vrijwilliger had ernstige cholecystitis waarbij het verband met de inname van obeticholzuur 25 mg vast stond.

- Placebo-gecontroleerde studies bij PBC
 In de dubbel-blind gecontroleerde studies waren er 25 patiënten met 33 ernstige ongewenste events versus 5 placebo-behandelde patiënten met 10 ernstige ongewenste events. Van deze 33 ernstige events tijdens inname van obeticholzuur waren er slechts 4 gerelateerd aan het geneesmiddel volgens de onderzoekers. Het ging om 4 ongewenste events bij een inname van 50 mg obeticholzuur daags (fase II-studie); de ernstige nevenwerkingen waren icterus, opstoot van PBC, gastro-intestinaal bloedverlies en thoracale pijn. Dus deze ernstige nevenwerkingen traden op met een hogere dosis dan de geregistreerde 5-mg en 10-mg daags.

In de fase III-studie³⁶ werd er een verschil gerapporteerd in ernstige ongewenste events tussen de placebo-groep (4%) en de uptitratie obeticholzuur-groep (16%) en de 10-mg daags (11%). Deze nevenwerkingen waren niet gerelateerd aan de inname van obeticholzuur; met andere woorden, de ernstige events waren symptomen van de PBC-ziekte zelf.

4.3.1.3. TOEPASBAARHEID

Contra-indicaties (zoals beschreven in de SmPC):

- Complete biliaire obstructie
- Overgevoeligheid aan obeticholzuur of één van de hulpstoffen.

Voorzorgsmaatregelen (zoals beschreven in de SmPC):

- Leverfunctie
 - Alvorens de behandeling met obeticholzuur in te stellen, moet het stadium van de leverziekte van de patiënt bekend zijn. In de postmarketingsituatie zijn namelijk ernstig leverletsel en overlijden gemeld bij frequentere toediening van obeticholzuur dan aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie (zie SmPC).

De startdosis en dosistitratie per PBC-patiëntenpopulatie is in onderstaande tabel weergegeven.

Stadium/indeling	Niet-cirrotisch of Child-Pugh-klasse A	Child-Pugh-klasse B of C of gedecompenseerd cirrotisch
Startdosis	5 mg eenmaal daags	5 mg eenmaal <u>per week</u>
Dosistitratie	Voor patiënten die na 6 maanden behandeling geen toereikende verlaging in ALP en/of totaal bilirubine hebben	Voor patiënten die na 3 maanden behandeling geen toereikende verlaging in ALP en/of totaal bilirubine hebben bereikt en die

	bereikt en die obeticholzuur verdragen, omhoog titreren tot 10 mg eenmaal daags	obeticholzuur verdragen, omhoog titreren tot 5 mg <u>tweemaal per week</u> en vervolgens tot <u>10 mg tweemaal per week (met een tussentijd van minstens 3 dagen) op basis van response en verdraagbaarheid</u>
Maximumdosering	10 mg eenmaal daags	10 mg tweemaal per week (met een tussentijd van minstens 3 dagen)

De dosis van gelijktijdig UDCA hoeft niet te worden aangepast bij patiënten die obeticholzuur krijgen.

- Behandelstrategie bij ernstige pruritus

De behandelstrategie bij ernstige pruritus die optreedt met obeticholzuur bestaat uit het toevoegen van galzuurbindende harsen of antihistaminica (veelal H1-antihistaminica):

Voor patiënten die ernstige intolerantie ervaren vanwege pruritus, dient een van de volgende situaties te worden overwogen:

Voor niet-cirrotische patiënten of patiënten met Child-Pugh-klasse A:

- Verlaging van de dosering van obeticholzuur tot:
 - 5 mg om de andere dag, voor patiënten die 5 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen
 - 5 mg eenmaal daags, voor patiënten die 10 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen
- Tijdelijke onderbreking van de dosering van obeticholzuur gedurende maximaal 2 weken, waarna een dosering van 5 mg eenmaal daags wordt hervat.
- Ga door met verhoging van de dosering tot 10 mg eenmaal daags, naargelang dit wordt verdragen, om een optimale respons te bereiken.

Voor patiënten met Child-Pugh-klasse B of C of gedecompenseerde cirrotische patiënten:

- Verlaging van de dosering van obeticholzuur tot:
 - 5 mg eenmaal per week, voor patiënten die 5 mg tweemaal per week niet kunnen verdragen
 - 10 mg eenmaal per week, voor patiënten die 10 mg tweemaal per week niet kunnen verdragen
- Tijdelijke onderbreking van de dosering van obeticholzuur gedurende maximaal 2 weken, waarna een dosering van 5 mg eenmaal daags wordt hervat.
- Ga door met verhoging van de dosering tot 10 mg tweemaal per week, naargelang dit wordt verdragen, om een optimale respons te bereiken.

Stopzetting van de behandeling met obeticholzuur dient overwogen te worden voor patiënten die onverdraagbare pruritus blijven hebben.

- Rijvaardigheid

De inname van obeticholzuur heeft geen of een te verwaarlozen effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

- Zwangerschap en lactatie

Wegens gebrek aan data wordt veiligheidshalve aangeraden het gebruik van tijdens zwangerschap of lactatie te vermijden. Als alternatief kan de lactatie gestaakt worden. Het opleggen van contraceptiva, zoals in de fase III-studie gebeurde³⁶, geldt niet voor praktijkgebruik van obeticholzuur.

- Kinderen

OCALIVA is enkel vergund bij volwassenen. PBC komt zo goed als niet voor bij minderjarigen⁷.

- Ouderen van 65 jaar of ouder

Er is geen dosisaanpassing van obeticholzuur vereist. Deze aanbeveling berust op beperkte gegevens van gebruik in deze leeftijdsgroep. Van de 201 studiepatiënten die obeticholzuur innamen aan de geregistreerde dosis van 5 mg of 10 mg, waren er 41 (20 %) ouder dan 65 jaar

- Nierfunctiebeperking

Er is geen dosisaanpassing van obeticholzuur vereist bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Deze aanbeveling berust op beperkte gegevens bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiebeperking. Er bestaan geen data bij ernstige nierfunctiestoornissen.

Geneesmiddeleninteracties:

- Geneesmiddelen die worden beïnvloed door obeticholzuur

▪ *Warfarine*

De *International Normalised Ratio* (INR) is verlaagd na gelijktijdige toediening van warfarine en obeticholzuur. De INR moet worden gecontroleerd en de dosis van warfarine moet, indien nodig, worden aangepast voor handhaving van het beoogde INR-bereik wanneer obeticholzuur en warfarine gelijktijdig worden toegediend.

▪ *Interactie met CYP1A2-substraten met smalle therapeutische index*

Obeticholzuur kan de blootstelling aan gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die CYP1A2-substraten zijn, verhogen. Therapeutische controle van CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische index bijvoorbeeld theofylline en tizanidine, wordt aanbevolen. De Europese label spreekt niet over cafeïne, een substraat voor CYP1A2; gelijktijdig toedienen van 200 mg cafeïne in een single dosis tezamen met OCALIVA 10 mg gaf een 42% toename van plasma AUC en 6% toename van C_{max} van cafeïne. Dit is klinisch niet relevant en derhalve niet opgenomen op de Europese label (wel op de FDA label).

▪ *Interactie met CYP2C19-substraten*

De Europese label vermeldt hier niets over. De FDA label stelt voor omeprazol: *“Concomitant administration of 20 mg omeprazole as a single dose with OCALIVA 10 mg once daily resulted in a 32% increase in AUC and a 33% increase in C_{max} of omeprazole. The clinical significance is unknown.”*

- Geneesmiddelen die obeticholzuur beïnvloeden

▪ *Galzuurbindende resines*

Galzuurbindende harsen, zoals colestyramine, colestipol of colesevelam, adsorberen en verminderen de absorptie van galzuur en kunnen leiden tot een verminderde werkzaamheid van obeticholzuur. Wanneer gelijktijdige galzuurbindende harsen worden toegediend, moet obeticholzuur minstens 4-6 uur vóór of 4-6 uur na inname van een galzuurbindende hars, of met een zo groot mogelijke tussenperiode, worden ingenomen.

▪ *Interactie met CYP2C19-substraten*

De Europese label vermeldt hier niets over. De FDA label stelt voor omeprazol: *“Concomitant administration of 20 mg omeprazole once daily with OCALIVA 10 mg once daily resulted in a less than 1.2-fold increase in obeticholic acid exposure. This increase is not expected to be clinically relevant. Concomitant administration of 40 mg omeprazole once daily with OCALIVA 10 mg once daily was not studied.”*

De toepasbaarheid van OCALIVA is identiek als deze van UDCA, met uitzondering van de gebruikswaarschuwingen voor pruritus bij OCALIVA.

4.3.1.4. GEBRUIKSVRIENDELIJKHEID

De inname van OCALIVA, bij de meesten on-top-of UDCA inname, betekent een pilbelasting die licht stijgt van 4 tabletten 250 mg UDCA of 2x450 mg of 2x500 mg of 2x600 mg naar 1 tablet extra per dag bij te nemen.

OCALIVA kan bij de maaltijd of los van de maaltijd ingenomen worden.

Het geneesmiddel is 3 jaar houdbaar op kamertemperatuur.

4.4. CONCLUSIE THERAPEUTISCHE WAARDE

Obeticholzuur is een weesgeneesmiddel geregistreerd als tweedelijnsbehandeling voor PBC. Er is geen meerwaarde aangetoond van obeticholzuur bij volwassenen PBC patiënten met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen PBC patiënten die UDCA niet kunnen verdragen, t.o.v. van monotherapie UDCA in termen van mortaliteit, morbiditeit of (een verbeterde) levenskwaliteit bij PBC patiënten.

In de postmarketingsituatie zijn ernstig leverletsel en overlijden gemeld bij frequentere toediening van obeticholzuur dan aanbevolen bij patiënten met een matige tot ernstige vermindering van de leverfunctie.

PBC kent een trage evolutie, eerst asymptomatisch, dan symptomatisch en nog later cirrose. De gebruikte biochemische responscriteria in de fase III-studie zou een aanduiding moeten zijn voor langere overleving of langere transplantatievrije overleving bij PBC. Of de gevonden effecten op biochemische parameters in de POISE trial ook werkelijk een (klinisch relevant) effect hebben op harde klinische eindpunten (zoals transplantatievrije overleving) bestaat veel onzekerheid. Dit komt met name door de gekozen afkappunten, de inclusie van een patiëntenpopulatie die over het algemeen genomen een goede prognose had, én de relatief korte follow-up duur van de RCT. Hierdoor is het thans te vroeg om te spreken van een aangetoond klinisch relevant voordeel op harde klinische eindpunten door de behandeling van volwassenen PBC patiënten met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen PBC patiënten die UDCA niet kunnen verdragen met obeticholzuur, met andere woorden, dit betekent dat het geneesmiddel een therapeutische minderwaarde heeft.

Het geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat de EMA aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel afwacht. De vergunninghouder van dit geneesmiddel dient, binnen het met de EMA vastgestelde tijdschema, de resultaten van onderzoeken 747-401²⁵ en 747-302 op te leveren. Met behulp van de resultaten van deze RCT(s) zou mogelijk een antwoord gegeven kunnen worden op de vraag of obeticholzuur ten opzichte van placebo een effect heeft op harde klinische eindpunten.

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308111>

4.4.1.1. GRAAD VAN EVIDENTIE VAN DE KLINISCHE STUDIES

Grade-score volgens methodiek BMJ Clinical Evidence⁽²⁶⁾

Studieopzet	Dubbel-blinde RCT	+ 4
Risk of bias - Blinding en allocatie proces ²⁷ - follow-up en terugtrekkingen - schaarsheid data - andere methodologische beperkingen (bijvoorbeeld onvolledige rapportering, subjectieve uitkomstmaten, ...)	- random sequence generation= undetermined risk want niet gepreciseerd welke methode van randomisatie gebruikt is - allocation concealment = low risk want gebalanceerde demografische data over de 3 groepen - blinding participants + personnel = low risk - blinding outcome assessors = low risk omwille van gebruik van placebo en meetpunten met labotesten - incomplete outcome data = low risk - selective reporting = low risk (<10% lost to follow-up en ITT-analysis used) - other = undetermined risk; sommige auteurs waren werknemers van het bedrijf doch het is erg onwaarschijnlijk dat dit de resultaten beïnvloed heeft.	Min 0 (niet ernstig)
Inconsistentie Mate van inconsistentie van het effect tussen of binnen studies	Consistent over de verschillende subgroepen. (consistente resultaten tussen de fase II en fase III-studies)	Min 0 (niet ernstig)
Indirect bewijs Generaliseerbaarheid van de studiepopulatie en uitkomsten naar de doelpopulatie	Beperkt omwille van 1° inclusie van PBC-patiënten in patiëntenpopulatie die over het algemeen genomen een goede prognose had. Het is hierdoor onzeker of de resultaten van de POISE studie geëxtrapoléerd kunnen worden naar alle patiënten, inclusief die met matige tot ernstige leverfunctiestoornis, gedecompenseerde ziekte en getransplanteerde patiënten. 2° afwezigheid van harde klinische eindpunten in deze situatie van ziekte met langzaam chronisch verloop; laboratorium-waarden; bovendien is er een grote onzekerheid over de grootte van een klinisch relevant effect, als dat er al is op basis van een inschatting met biochemische verbetering. 3° De relatief korte follow-up duur van de RCT.	Min 2 (zeer ernstig) = maximale aftrek
Onnauwkeurigheid Gerapporteerde odds ratios (OR) / relatieve risico's (RR) / hazard ratio's (HR)	46% responders (95% CI 36% - 60%) in uptitratiegroep (= geregistreerde posologie) versus 10% responders (95% CI 4% - 19%) met placebo	Min 0 (niet ernstig) ²⁸
Resultaat		2 = low quality evidence

²⁶ <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/statoc/ebm/learn/665072.html>

²⁷ <http://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies#The%20Cochrane%20Risk%20of%20Bias%20Tool>

²⁸ Het is echter niet bekend wat de klinische relevantiegrens is bij de primaire uitkomstmaat, omdat onbekend is hoe groot de correlatie is tussen de responsecriteria en harde klinische uitkomstmaat. Echter, voor deze factor hebben we al downgrade bij indirect bewijs en daarom hebben we niet bij onnauwkeurigheid downgrade.

Uit deze evidentietabel volgt de hoge kwaliteit van de studies fase II en III in termen van uitvoering, blinding en geobserveerde biochemische effecten. De generaliseerbaarheid naar klinisch relevante uitkomstmaat en naar een klinisch duidelijk omschreven effectgrootte is daarentegen zwak. Hierdoor is het onzeker wat de effecten van de behandeling met obeticholzuur is op klinisch relevant uitkomstmaten én het behandelingseffect bij alle patiënten met PBC.

4.4.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

OCALIVA is volgens de fabrikant tot dusver in de Verenigde Staten, Canada, Verenigd Koninkrijk, Schotland, Duitsland, Zwitserland en Italië gecommmercialiseerd. In andere Europese landen zijn de vergoedingsaanvragen nog in behandeling.

4.5. BUDGETTAIRE IMPACT

Zie deel Zorginstituut Nederland – Wetenschappelijke Adviesraad.

5. GEBRUIKTE AFKORTINGEN

Afkorting	Verklaring
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AMA	Anti-mitochondriale antistoffen
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische code (Wereldgezondheidsorganisatie)
CI	Confidentie-interval / betrouwbaarheidsinterval
CTG	Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen
CYP	Cytochrome P450
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Federal Drug Administration (Verenigde Staten)
INR	International Normalised Ratio
OCA	OCALIVA obeticholzuur
PBC	Primaire biliare cholangitis
POISE	Primaire biliary cholangitis OCALIVA International Study of Efficacy
UDCA	Ursodeoxycholic acid (NL: ursodeoxycholzuur)
ULN	Upper limit of normal / bovenste limiet van de normaalwaarde
UMC	Universitair Medisch Centrum
UZ	Universitair Ziekenhuis
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

* Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma.

- ¹ Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21:7683-7708.
- ² Corpechot C et al. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010;53:162-169.
- ³ Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *Journal of Hepatology* 2010;52:745-758.
- ⁴ Smyk DS et al. Potential roles for infectious agents in the pathophysiology of primary biliary cirrhosis: what's new? *Current Infectious Diseases Reports* 2013;15:14-24.
- ⁵ Al-Harty N et al. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepatic Medicine* 2012;4:61-71.
- ⁶ Selmi C et al. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 2011;377:1600-1609.
- ⁷ Kumagi T et al. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008;3:1.
- ⁸ Pares A et al. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clinics in Liver Diseases* 2003;7:779-794.
- ⁹ Purohit T et al. Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World Journal of Hepatology* 2015;7:926-941.
- ¹⁰ Trivedi PJ et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2015;doi:10.1136/gutjnl-2014-308351.
- ¹¹ Shapiro JM et al. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137-140.
- ¹² Carey E. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 2015;386:1565-1575.
- ¹³ Blackburn P et al. The role of psychological factors in the fatigue of primary biliary cirrhosis. *Liver International* 2007;27:654-661.
- ¹⁴ Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms 2015. Available from http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.
- ¹⁵ Podda M et al. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Journal of Autoimmunity* 2013;46:81-87.
- ¹⁶ Boonstra K et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver International* 2014;34:e31-38.
- ¹⁷ * Kuiper EMM et al. Stand van zaken: primaire biliare cirrose. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2009;153:1-6.
- ¹⁸ * Rudic JS et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis (review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 12.
- ¹⁹ European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009;51:237-267.
- ²⁰ Lindor KD et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
- ²¹ European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline: the diagnosis and management of patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2017, in press.
- ²² * Beuers U et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;28:1449-1453.
- ²³ Mells GF et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology* 2013;58:273-283.
- ²⁴ * Leuschner M et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
- ²⁵ * Combes B et al. Methotrexate plus ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:1184-1193.
- ²⁶ * Lammers WJ et al. How the concept of biochemical response influenced the management of primary biliary cholangitis over time. *The Netherlands Journal*

- of Medicine 2017;74:240-246.
- ²⁷ * FDA Gastrointestinal Drug Advisory Committee Meeting. April 7th, 2016. FDA website.
- ²⁸ 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. *Gastroenterology* 2014;147:1338-1349.
- ²⁹ * Papastergiou V et al. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013;38:1354-1364.
- ³⁰ Pellicciari R. 6-alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid, a potent and selective farnesoid X-receptor agonist endowed with anticholestatic activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 2002;45:3569-3572.
- ³¹ Pellicciari R. Farnesoid X receptor: from structure to potential clinical applications. *Journal of Medicinal Chemistry* 2005;48:5383-5403.
- ³² * de Boer JF et al. Intestinal farnesoid X receptor controls transintestinal cholesterol excretion in mice. *Gastroenterology* 2017;152:1126-1138.
- ³³ Beuers U et al. A major step towards effective treatment evaluation in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2011;55:1178-1180.
- ³⁴ Hirschfield GM et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751-761.
- ³⁵ Nevens F et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *The New England Journal of Medicine* 2016;375:631-643.
- ³⁶ * Kim WR et al. Adaptation of the Mayo Primary Biliary Cirrhosis natural history model for application in liver transplant candidates. *Liver Transplantation* 2000;6:489-494.



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van obeticholzuur
(Ocaliva®) voor de indicatie primaire biliaire
cholangitis (PBC)

Datum 25 juni 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017003870
Volgnummer	2017018256
Contactpersoon	Dr. Martin van der Graaff, secretaris mgraaff@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Intercept

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
3	Budget impact analyse—13
4	Conclusie—15
5	Referenties—17
8	

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als obeticholzuur (Ocaliva®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de budget impact analyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

De BIA maakt deel uit van een gemeenschappelijke evaluatie van obeticholzuur door Zorginstituut Nederland en de Wetenschappelijke Adviesraad enerzijds en het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) en de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) in België anderzijds. Het rapport bevat aldus Nederlandse en Belgische data.

1.1 Geregistreerde indicatie

Obeticholzuur (Ocaliva®) is geregistreerd voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (ook primaire biliare cirrose genaamd) in combinatie met ursodeoxycholzuur (UDCA) bij volwassenen met een ontoereikende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen die UDCA niet kunnen verdragen.

Primaire biliare cholangitis (PBC) is een relatief zeldzame chronische leverziekte met kenmerken van een auto-immuun aandoening. Bij PBC zijn de kleine galkanaaltjes in de lever chronisch ontstoken. Door deze ontstekingen gaan de galkanaaltjes steeds verder dichtzitten en ontstaat galstuwning. Dit leidt tot ontstekingen en beschadigingen van de levercellen. De ziekte kan leiden tot langzaam toenemende leverschade en levercirrose, en uiteindelijk resulteren in leverfalen en dood. PBC komt hoofdzakelijk voor bij vrouwen (90%) en meestal wordt de diagnose gesteld op middelbare leeftijd. De ziekte wordt soms min of meer bij toeval gevonden en er hoeven lang niet altijd duidelijke symptomen te zijn. De meest voorkomende klachten zijn vermoeidheid en jeuk.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met UDCA en/of beste ondersteunende zorg. Ursodeoxycholzuur kan beschouwd worden als een geneesmiddel dat goed wordt verdragen, ook op langere termijn. Voor patiënten in een ernstig stadium van de ziekte vormt levertransplantatie een effectieve behandeling. Het effect van UDCA bij primaire biliare cholangitis wordt veroorzaakt doordat UDCA in de gal de hoeveelheid toxische galzuren vermindert en de waterstofcarbonaatsecretie stimuleert; tevens verhoogt het de galproductie en heeft het een immunomodulerend effect op de levercelmembranen.¹

Er zijn geen specifiek Nederlandse of Belgische richtlijnen voor de behandeling van PBC. Men hanteert dan ook de Europese richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van cholestatische leverziekten.^{2,7}

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In een systematische review van Boonstra et al. (2012) komt naar voren dat de schattingen voor de incidentie van PBC in de literatuur uiteenlopen tussen de 0,33 en 5,8 per 100.000 inwoners en voor de prevalentie tussen 1,91 en 40,2 per 100.000.³

Boonstra et al. (2014) verrichtten een uitgebreid epidemiologisch onderzoek in Nederland.⁴ Hierbij werden in een casusonderzoek in 44 ziekenhuizen in de periode 2000-2008 de Nederlandse PBC-patiënten geïdentificeerd. Deze studiepopulatie komt overeen met 50% van de gehele Nederlandse bevolking. De fabrikant gebruikt dit onderzoek van Boonstra et al. als bron voor het schatten van de incidentie en prevalentie in Nederland. In totaal werden er in de studie van Boonstra et al. 992 patiënten geïdentificeerd, wat overeenkomt met een gemiddelde incidentie van 1,1 per 100.000 inwoners. De gemiddelde incidentie bij mannen bedroeg 0,3 en bij vrouwen 1,9. De puntprevalentie op 1 januari 2008 bedroeg 13,2 per 100.000 inwoners.⁴

Uitgaande van een totaal aantal inwoners in Nederland van circa 17 miljoen en een incidentie en prevalentie van 1,1 en 13,2 patiënten per 100.000 inwoners schatten wij het totale aantal patiënten met PBC in Nederland op 2.256 (2018), 2.444 (2019) en 2.632 (2020).

Uitgaande van een totaal aantal inwoners in België van 11 miljoen en aangenomen dat de incidentie en prevalentie in België overeenkomt met de Nederlandse incidentie en prevalentie van 1,1 en 13,2 patiënten per 100.000 inwoners schatten wij het totale aantal patiënten met PBC in België op 1.452 (2018), 1.573 (2019) en 1.694 (2020).

Een overzicht van de potentiële patiëntenpopulatie is te zien in tabel 1 (Nederland) en tabel 2 (België).

UDCA wordt voorgeschreven voor verschillende aandoeningen waardoor het niet mogelijk is om het aantal gebruikers van UDCA uit de GIPdatabank te gebruiken (in 2015: 13.941 gebruikers) om het aantal patiënten met PBC te schatten. Om dezelfde reden is het in België niet mogelijk om het aantal PBC-patiënten te extraheren uit Farmanetdata (12.464 gebruikers van UCDA in 2015).

De respons op UDCA kan op verschillende manieren bepaald worden, gebaseerd op de verschillende definities van biochemische respons zoals gebruikt in retrospectief onderzoek. Uit een analyse gedaan door Van Buuren et al. met gegevens uit de Dutch PBC Study bleek dat in Nederland 31,6% van de PBC-patiënten geen respons vertoonde op UDCA (zie ook bijlage 1). De respons werd daarbij gedefinieerd zoals in het fase-III onderzoek van obeticholzuur, de POISE-trial.⁵ Deze analyse van Van Buuren et al. betrof een populatie Nederlandse patiënten die waren behandeld met UDCA, waarvan data beschikbaar was voor een periode van tenminste één jaar en voor wie de benodigde responsgegevens beschikbaar waren op basis van beschikbare laboratoriumwaarden. Deze gegevens zijn afkomstig uit de Nederlandse populatie PBC-patiënten en vormen volgens de fabrikant de beste beschikbare schatting voor het percentage PBC-patiënten met onvoldoende respons op

behandeling met UDCA. Het is echter nog onduidelijk over welk deel van de baseline patiënten dit responspercentage berekend is. Hoe groot is bijvoorbeeld de uitval van patiënten geweest? En beïnvloedt dat niet heel erg de responspercentages? Als maximale schatting baseert de fabrikant zich op het onderzoek van Páres et al. Zij schatten dat 39% van de patiënten voldoet aan tenminste één van de criteria van onvoldoende biochemische respons.⁶ Door het Zorginstituut wordt dan ook de aanname gedaan dat van alle PBC-patiënten er tussen 31,6% en 39% potentieel in aanmerking komt voor behandeling met obeticholzuur vanwege onvoldoende respons op behandeling met UDCA. Daarnaast zal er volgens de fabrikant naar schatting bij 7% van de patiënten sprake zijn van intolerantie voor UDCA. Dit percentage is gebaseerd op het deel van de patiënten in de POISE-studie dat geen behandeling met UDCA ontving. Dit percentage wordt door de fabrikant gevarieerd met 10%, resulterend in een range van 6,3% tot 7,7%. In totaal komen dus maximaal 37,9% tot 46,7% van de Nederlandse PBC-patiënten mogelijk in aanmerking voor behandeling met obeticholzuur. Daarnaast is er altijd een deel van de potentiële patiënten die niet voor behandeling in aanmerking zal komen vanwege bijvoorbeeld contra-indicaties of beperkende interacties. De fabrikant neemt aan dat ze verwachten dat 90% van alle patiënten die voor obeticholzuur in aanmerking komen ook daadwerkelijk behandeld kunnen gaan worden. Hiervan uitgaande komen er in Nederland in 2020 tussen de 898 en 1.106 patiënten potentieel in aanmerking voor behandeling met obeticholzuur. Als we ervan uitgaan dat dergelijke percentages ook van toepassing zijn voor de Belgische patiënten, betekent dit dat een potentieel van 578 tot 712 Belgische patiënten in 2020 in aanmerking kunnen komen voor een behandeling met obeticholzuur.

Gezien de ernst van de aandoening, het feit dat patiënten al onder behandeling van een specialist zijn en het ontbreken van alternatieve behandelingen, wordt aangenomen dat de marktpenetratie van obeticholzuur vrij hoog zal zijn. De fabrikant verwacht dat 5 jaar na de introductie maximaal 60% van de potentiële gebruikers op obeticholzuur ingesteld zullen staan. De beroepsgroep heeft aangegeven dat obeticholzuur inderdaad snel gebruikt zal gaan worden in de populatie die binnen het label valt. Echter het is volgens hen de ervaring dat een groot deel van de patiënten ermee zal stoppen, voornamelijk vanwege de jeuk, maar ook progressie van de ziekte en falen van therapie. De beroepsgroep sluit zich daarom aan bij de fabrikant die verwacht dat 5 jaar na de introductie maximaal 60% van de potentiële gebruikers op obeticholzuur ingesteld zullen zijn. De belangrijkste beperkende factor voor uitgebreide penetratie van obeticholzuur bij primaire biliare cholangitis is jeuk en zo'n 38% van de primaire biliare cholangitis patiënten die deelnamen aan de POISE studie moesten er vanwege de jeuk mee stoppen.

Zorginstituut Nederland hanteert de aanname dat in het eerste, tweede en derde jaar na opname van obeticholzuur in het GVS alle potentiële patiënten ook daadwerkelijk met obeticholzuur behandeld zullen worden (dus 100% marktpenetratie). Voor België worden dezelfde aannames gedaan over marktpenetratie.

Obeticholzuur wordt momenteel onderzocht voor een aantal andere indicaties. Het is dan ook mogelijk dat de geregistreerde indicatie van obeticholzuur in de toekomst uitgebreid zal worden. Zowel de fabrikant als de beroepsgroep verwachten dat artsen zeer terughoudend zullen zijn in het off-label gebruik van obeticholzuur. Er wordt daarom in deze BIA dan ook geen rekening gehouden met gebruik van obeticholzuur buiten de geregistreerde indicatie.

In tabel 1 staat het maximale aantal patiënten dat in Nederland in de komende drie

jaar naar verwachting met obeticholzuur behandeld zou kunnen worden. In tabel 2 staat het maximale aantal patiënten voor de Belgische situatie.

Tabel 1: Geschatte aantal Nederlandse patiënten met primaire biliare cholangitis dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met obeticholzuur

	2018	2019	2020
Totaal aantal patiënten met PBC	2.256	2.444	2.632
Aantal patiënten met een indicatie voor behandeling met obeticholzuur (37,9% tot 46,7%) en die voor behandeling in aanmerking komen (90%) uitgaande van 100% marktpenetratie	769-948	834-1.027	898-1.106

Tabel 2: Geschatte aantal Belgische patiënten met primaire biliare cholangitis dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met obeticholzuur

	2018	2019	2020
Totaal aantal patiënten met PBC	1.452	1.573	1.694
Aantal patiënten met een indicatie voor behandeling met obeticholzuur (37,9% tot 46,7%) en die voor behandeling in aanmerking komen (90%) uitgaande van 100% marktpenetratie	495-610	537-661	578-712

2.2

Substitutie

Er zijn vooralsnog geen andere behandelingen beschikbaar voor patiënten met onvoldoende respons op een behandeling met UDCA of voor patiënten die de behandeling met UDCA niet kunnen verdragen. Er is dan ook geen sprake van substitutie. Van belang is wel om hier te noemen dat recent een studie is gepubliceerd waarin werd aangetoond dat het (relatief goedkope) bezafibraat vergelijkbare effecten lijkt te hebben op ALP en bilirubine als obeticholzuur. Dit middel zou obeticholzuur dus in de toekomst kunnen gaan substitueren.

2.3

Kosten per patiënt per jaar

De Nederlandse apothekinkoopprijs (AIP) van obeticholzuur bedraagt €101,70 per tablet van 5 mg of 10 mg. De Belgische BuitenBedrijfprijs bedraagt €102,77 per tablet van 5 mg of 10 mg.

De startdosis van obeticholzuur bedraagt 5 mg eenmaal daags. Op basis van een beoordeling van verdraagbaarheid na 6 maanden wordt de dosis verhoogd tot 10 mg eenmaal daags om een optimale respons te bereiken. Voor patiënten die ernstige intolerantie ervaren vanwege jeuk kan worden overwogen de dosering te verlagen. Voor patiënten die 5 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen kan de dosering verlaagd worden naar 5 mg om de andere dag. Voor patiënten die 10 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen kan de dosering verlaagd worden naar 5 mg eenmaal daags. In de POISE-studie werd in de titratie-arm bij 10% van de patiënten een dosering van 5 mg om de dag gebruikt. Bij deze 10% van de patiënten die behandeld wordt met 5 mg om de dag is het aantal gebruikte tabletten dan ook 50% lager. De prijs van de 5 en 10 mg tabletten obeticholzuur is gelijk, dus voor de 90% van de patiënten die eenmaal daags met 5 of 10 mg obeticholzuur behandeld worden zijn de behandelkosten gelijk. Het gemiddeld aantal tabletten per patiënt per jaar bedraagt op basis van deze aannames $(90\% \times 365) + (10\% \times 365/2) = 347$.

In de POISE-studie had 75% tot 80% van de patiënten na respectievelijk 6 en 12 maanden behandeling een respons. In de BIA van de fabrikant wordt dan ook

aangenomen dat in totaal maximaal 80% van de patiënten met obeticholzuur een respons op hun behandeling zal hebben en de behandeling zal continueren. Voor de patiënten die de behandeling staken wordt door hen aangenomen dat zij gedurende een half jaar met obeticholzuur behandeld zullen worden. Volgens de beroepsgroep is de belangrijkste beperkende factor voor continuering van obeticholzuur bij primaire biliare cholangitis jeuk en zij stellen dat zo'n 38% van de primaire biliare cholangitis patiënten die deelnamen aan de POISE studie er vanwege de jeuk mee moesten stoppen. In deze BIA gaan we er daarom vanuit dat jaarlijks 62% van de startende patiënten de behandeling zal continueren en 38% zal de behandeling stoppen.

Op basis van de hierboven beschreven uitgangspunten schatten wij de gemiddelde kosten voor behandeling met obeticholzuur op €101,70 x 347 tabletten = €35.290 voor de 62% van de Nederlandse patiënten die de behandeling met obeticholzuur goed verdragen en blijvend continueren. De gemiddelde kosten voor behandeling met obeticholzuur van de Nederlandse patiënten die de behandeling staken bedraagt de helft hiervan, ofwel €17.645.

De gemiddelde kosten voor behandeling met obeticholzuur van de 62% van de Belgische patiënten die de behandeling met obeticholzuur goed verdragen en blijvend continueren worden geschat op €102,77 x 347 tabletten = €35.661. De gemiddelde kosten voor behandeling met obeticholzuur van de Belgische patiënten die de behandeling staken bedraagt de helft hiervan, ofwel €17.831.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van obeticholzuur bij primaire biliare cholangitis

	<i>obeticholzuur</i>
Dagelijkse dosering	5 mg/dag (startdosering eerste 6 maanden) 10 mg/dag (bij voldoende respons na 6 maanden)
Aantal tabletten /dag	1 maal daags 1 (bij voldoende verdraagzaamheid) 1 maal per 2 dagen (bij onvoldoende verdraagzaamheid)
AIP Nederland per tablet 5mg/10 mg	€101,70
BuitenBedrijfprijs België per tablet 5 mg/10 mg	€102,77*
% patiënten elke dag behandeling	90%
% patiënten om de dag behandeling	10%
Gemiddeld aantal tabletten per jaar	$(90\% * 365) + (10\% * 365 / 2) = 347$
% patiënten die behandeling voortzetten (continue behandeling)	62%
% patiënten die op 6 maanden de behandeling stoppen (6 maanden behandeling)	38%
Totale kosten per jaar per responderende patiënt Nederland/België	€35.290/ €35.661
Totale kosten per jaar per niet-responderende patiënt Nederland/België	€17.645/ €17.831

*Verder in de Belgische procedure zullen de kosten voor de ziekteverzekering genomen worden: kosten voor het RIZIV en kosten voor de verzekerde zelf

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De prevalentie van PBC bedraagt 13,2 per 100.000 inwoners, ofwel 2.256 Nederlandse patiënten en 1.452 Belgische patiënten.

- 37,9% tot 46,7% van de Nederlandse en Belgische patiënten heeft een indicatie voor behandeling met obeticholzuur.
- 10% van de in aanmerking komende patiënten zal naar verwachting niet behandeld kunnen worden vanwege contra-indicaties of beperkende interacties.
- de marktpenetratie bedraagt 100% in jaar 1, 2 en 3 na opname van obeticholzuur in het vergoedingssysteem.
- In totaal zal 62% van de patiënten de behandeling langdurig continueren.
- Voor de patiënten die de behandeling staken nemen wij aan dat zij gedurende een half jaar met obeticholzuur behandeld zullen worden.
- 90% van de patiënten zal een dosering krijgen van eenmaal daags 1 tablet, 10% van de patiënten zal (vanwege bijwerkingen) slechts om de dag 1 tablet krijgen.
- De therapietrouw bedraagt 100%.

3 Budget impact analyse

In tabel 4 en tabel 5 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget (Nederland) of de kosten op basis van de BuitenBedrijf Prijs (België), wanneer obeticholzuur aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie primaire biliare cholangitis. In de tabel zijn voor Nederland alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidszorgbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Voor België worden de kosten op basis van de BuitenBedrijf Prijs berekend.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van obeticholzuur aan het behandelarsenaal voor primaire biliare cholangitis in Nederland

	<i>Jaar</i>		
	2018	2019	2020
Totaal aantal patiënten met PBC	2.256	2.444	2.632
Aantal patiënten met een indicatie voor behandeling met obeticholzuur (37,9% tot 46,7%) en die voor behandeling in aanmerking komen (90%)	769-948	834-1.027	898-1.106
Aantal nieuwe patiënten die behandeling voor het eerst starten	769-948	65- 79	64 - 79
Aantal patiënten dat gehele jaar behandeld zal worden (62% van de starters + alle continuerende gebruikers uit het voorgaande jaar)	477 - 588	517 - 637	557 - 686
Aantal patiënten dat de behandeling na een half jaar stakt (38% van alle starters)	292 - 360	25 - 30	24 - 30
Totale kosten van patiënten die een geheel jaar behandeld worden (miljoenen)	€16,8 - €20,8	€18,2 - €22,5	€19,7 - €24,2
Totale kosten van patiënten die de behandeling na een half jaar staken (miljoenen)	€5,1 - €6,4	€0,4-€0,5	€0,4 - €0,5
Totaal (miljoenen)	€21,9 - €27,2	€18,6 - €23,0	€20,1 - €24,7

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van obeticholzuur aan het behandelarsenaal voor primaire biliare cholangitis in België

	<i>Jaar</i>		
	2018	2019	2020
Totaal aantal patiënten met PBC	1.452	1.573	1.694
Aantal patiënten met een indicatie voor behandeling met obeticholzuur (37,9% tot 46,7%) en die voor behandeling in aanmerking komen (90%)	495-610	537-661	578-712
Aantal nieuwe patiënten die behandeling voor het eerst starten	495-610	42 -51	41 -51
Aantal patiënten dat gehele jaar behandeld zal worden (62% van de starters + alle continuerende gebruikers uit het voorgaande jaar)	307 - 378	333 - 410	358 - 442
Aantal patiënten dat de behandeling na een half jaar staakt (38% van alle starters)	188 - 232	16 - 19	16 - 19
Totale kosten van patiënten die een geheel jaar behandeld worden (miljoenen)	€10,9 - €13,5	€11,9 - €14,6	€12,8 - €15,8
Totale kosten van patiënten die de behandeling na een half jaar staken (miljoenen)	€3,4 - €4,1	€0,2-€0,3	€0,2 - €0,3
Totaal (miljoenen)	€14,3 - €17,6	€12,1 - €14,9	€13,0 - €16,1

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames over o.a. aantal patiënten, behandelduur en marktpenetratie zullen de meerkosten van obeticholzuur (Ocaliva®) bij primaire biliare cholangitis ten laste van het Nederlandse farmaciebudget €20,1 tot €24,7 miljoen bedragen in 2020. De meerkosten voor het RIZIV in België zullen €13,0 miljoen tot €16,1 miljoen zijn in 2020.

5 Referenties

1. Farmacotherapeutisch Kompas
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladerenvolgens-boek/preparaatteksten/u/ursodeoxycholzuur>
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67.
3. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181-8.
4. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int.* 2014;34(6):e31-e8.
5. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(7):631-43.
6. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006;130(3):715-20.
7. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017, in press.

Bijlage 1:**Analyse op het Nederlandse PBC-cohort zoals uitgevoerd door Dr. van Buuren van het Erasmus MC; 2016**

Results of crude database with missing data

Please note:

Patients were selected if they were treated with UDCA, had a follow up of ≥ 1 year and all required lab to calculate the GLOBE score or POISE criteria were available.

Baseline POISE inclusion criteria by Age at Baseline Category**Cohort Dutch Multicenter PBC Study Group**

Age at Baseline Category	n	Baseline POISE inclusion criteria	Non-responders
Total	762	ALP>1,67x ULN and/or bili>ULN	241 (31.6%)
Age Specific			
< 45 years	139	ALP>1,67x ULN and/or bili>ULN	60 (43.2%)
≥ 45 to < 52 years	137	ALP>1,67x ULN and/or bili>ULN	51 (37.2%)
≥ 52 to < 58 years	142	ALP>1,67x ULN and/or bili>ULN	48 (33.8%)
≥ 58 to < 66 years	179	ALP>1,67x ULN and/or bili>ULN	48 (26.8%)
≥ 66 years	165	ALP>1,67x ULN and/or bili>ULN	34 (20.6%)

Baseline GLOBE Score by Age at Baseline Category**Cohort Dutch Multicenter PBC Study Group**

Age at Baseline Category	n	Baseline GLOBE Score Cutoff	Non-responders
Total	268	≥ 0.30	104 (38.8)

Age Specific			
< 45 years	43	≥ -0.52	6 (14.0%)
≥ 45 to < 52 years	48	≥ 0.01	17 (35.4%)
≥ 52 to < 58 years	59	≥ 0.60	13 (22.0%)
≥ 58 to < 66 years	60	≥ 1.01	8 (13.3%)
≥ 66 years	58	≥ 1.69	9 (15.5%)
