



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACIDUM OBETICHOLICUM

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

Evaluare din oficiu

Punctaj 50 - Excludere din Listă



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ACIDUM OBETICHOLICUM

1.2. DC: Ocaliva 5 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: A05AA04

1.4. Data eliberării APP: 12 decembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: ADVANZ PHARMA Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

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

1.8.: Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 1.284/19.12.2024.

Mărimea ambalajului	Ocaliva 5 mg comprimate filmate cutie cu 1 flac. din HDPE x 30 compr
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	12.787,96 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	426,26 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică:

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

1.10. Sublista și procentul de compensare:

Conform Hotărârii de Guvern nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI Acidum obeticholicum este inclus în **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1** (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de



compensare 100% din prețul de referință), G6 „Ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, hepatita cronică și ciroze de alte etiologii cu colestază”, poziția nr. 2 și are protocol prevăzut în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, respectiv: „Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 299 cod (A05AA04): DCI ACIDUM OBETICHOLICUM*)”.

Precizare DETM

Ca urmare a deciziei Comisie Europene nr. C(2024) 6281 (final)/30.08.2024 de revocare, în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, a autorizației de introducere pe piață condiționată acordate prin Decizia C(2016) 8685(final) pentru „Ocaliva - acid obeticolic”, ANMDMR a inițiat procesul de evaluare din oficiu în conformitate cu prevederile articolului nr.8 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 3 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv “Criteriile de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă”, în vederea excluderii DCI ACIDUM OBETICHOLICUM din H.G. nr.720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.*

La data de 27 Iulie 2010, Comisia Europeană prin decizia EU/3/10/753 a acordat desemnarea orfană către Intercept Pharma Italia pentru DCI Acid 6 alfa-etil-chenodeoxicolic cunoscut și sub denumirea de acidum obeticolicum, pentru tratamentul cirozei biliare primitive. La data de 14 Octombrie 2016, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane (COMP) a finalizat revizuirea desemnării orfane pentru medicamentul cu DC Ocaliva și a recomandat menținerea desemnării orfane a medicamentului Ocaliva pentru tratamentul cirozei biliare primitive. La data de 12 Decembrie 2016, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a autorizat condiționat medicamentului cu DC Ocaliva pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA, conform deciziei nr. C(2016) 8685(final)/12.12.2016, cu menținerea desemnării orfane până la data de 15 Decembrie 2026.

Studiul care a stat la baza autorizării medicamentului Ocaliva pentru indicația precizată anterior a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, cu control placebo (POISE), care a demonstrat o reducere susținută semnificativă statistic a biomarkerului fosfatază alcalină (ALP). La momentul acordării autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Ocaliva, persistau incertitudini cu privire la măsura în care modificările observate ale parametrilor de laborator (nivelurile fosfatazei alcaline (ALP) și ale bilirubinei (BR)) se corelează cu rezultatele clinice. Pentru a atenua această incertitudine, s-a impus efectuarea studiului 747-302 (COBALT). Efectuarea și prezentarea rezultatelor studiului 747-302 au fost impuse ca obligație specifică la momentul acordării autorizației de punere pe



piață condiționate, cu scopul de a confirma un raport beneficiu-risc favorabil pentru autorizația de punere pe piață condiționată pentru medicamentul Ocaliva.

În luna Octombrie 2023, CHMP a considerat că studiul 747-302 nu a reușit să demonstreze beneficiile clinice ale medicamentului Ocaliva la nivelul întregului spectru de pacienți cu colangită biliară primară. În acest context, CHMP a considerat, de asemenea, că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de DAPP, inclusiv restricționarea indicației la pacientul cu boală mai puțin severă, au fost considerate insuficiente în cadrul unei variații pentru trecerea la o autorizație de punere pe piață completă la momentul respectiv. CHMP a considerat că aceste rezultate care indică o potențială lipsă de eficacitate și înrăutățesc profilul de siguranță au generat motive serioase de îngrijorare cu privire la măsura în care beneficiile Ocaliva sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate cu indicația autorizată. La data de 12 Octombrie 2023, conform articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției privind menținerea, variația, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Ocaliva.

La data de 27 iunie 2024, CHMP a încheiat revizuirea medicamentului Ocaliva și a recomandat revocarea autorizației de introducere pe piață a medicamentului, deoarece beneficiile sale nu mai sunt considerate a depăși riscurile, luând în considerare următoarele mențiuni:

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Ocaliva.
- CHMP a evaluat rezultatele studiului 747-302 (COBALT), o obligație specifică în temeiul articolului 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, efectuat cu scopul de a confirma un raport beneficiu-risc favorabil pentru autorizația de introducere pe piață condiționată pentru Ocaliva.
- De asemenea, CHMP a luat în considerare toate datele disponibile, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) în scris și în cursul unei explicații orale, opiniile reprezentanților pacienților, precum și opiniile exprimate de un grup de experți independenți la o reuniune ad-hoc și prin intervențiile scrise primite de la terți.
- CHMP a remarcat că în studiul 747-302 nu s-a observat niciun beneficiu clinic în urma tratamentului cu Ocaliva, indiferent de stadiul bolii.
- CHMP a considerat că, în contextul studiului de confirmare eşuat, 747-302, totalitatea datelor disponibile din studiile clinice randomizate și datele din lumea reală nu confirmă beneficiul clinic al Ocaliva în indicația autorizată și nici în populația țintă propusă, limitată la subgrupul de pacienți fără dovezi clinice privind hipertensiunea portală sau cu bilirubină mai mică sau cu o reducere limitată a ALP după 12 luni de tratament.
- În consecință, comitetul a concluzionat că eficacitatea Ocaliva nu este stabilită și prin urmare raportul beneficiu-risc pentru Ocaliva nu este favorabil.

Prin urmare, CHMP consideră că autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Ocaliva trebuie revocată.



Avizul CHMP a fost trimis Comisiei Europene, care a emis o decizie obligatorie din punct de vedere juridic aplicabilă în toate statele membre ale UE la 30 august 2024: decizia C(2024) 6281 (final)/ 30.8.2024 de revocare, în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, a autorizației de introducere pe piață condiționată acordate prin Decizia C(2016)8685(final) pentru medicamentul „Ocaliva - acid obeticolic”.

La data de 4 Septembrie 2024 Tribunalului Uniunii Europene a suspendat temporar Decizia de punere în aplicare a Comisiei din 30 August 2024. La data de 26 Noiembrie 2024, Președintele Tribunalului a emis un nou ordin care anulează suspendarea temporară anterioară, astfel încât revocarea de către Comisia Europeană a autorizației de introducere pe piață condiționată pentru medicamentul Ocaliva este din nou în vigoare.

2. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 3 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
<i>2.5. DCI a primit decizie de retragere APP</i>	50
TOTAL	50

3. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ACIDUM OBETICHOLICUM și DC Ocaliva 5 mg comprimate filmate, pentru indicația „Ocaliva este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA”, întrunește punctajul de **excludere** din *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, și anume abrogarea poziției nr.2 din SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1 (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al



unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință), G6 Ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, hepatita cronică și ciroze de alte etiologii cu coleastăză.

Referințe bibliografice:

1. EU/3/10/753 - orphan designation for treatment of primary biliary cirrhosis | European Medicines Agency (europa.eu)
2. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Ocaliva (obeticholic acid) for the treatment of primary biliary cirrhosis (europa.eu)
3. Decizia 8685/12.12.2016 untitled (europa.eu)
4. Ocaliva Art. 20 - CHMP opinion
5. dec_163575_ro.pdf
6. ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf

Raport finalizat în data de: 29.01.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu