



FDA Menyetujui *Obeticholic Acid* untuk Terapi Kolangitis Bilier Primer

Pada 27 Mei 2016, FDA telah menyetujui *obeticholic acid* untuk terapi kolangitis bilier primer dalam kombinasi dengan *ursodeoxycholic acid* (UDCA) pada pasien dewasa dengan respons yang tidak adekuat terhadap UDCA, atau sebagai terapi tunggal pada pasien dewasa yang tidak dapat menoleransi UDCA.

Kolangitis bilier primer merupakan suatu penyakit kronik yang terutama terjadi akibat kerusakan autoimun saluran empedu yang mentransportasikan asam empedu keluar dari hati, sehingga menyebabkan kolestasis. Empedu yang tetap berada di dalam hati dapat merusak sel hati, dan menyebabkan sirosis atau jaringan parut. Penyakit ini terutama mengenai wanita, sekitar 1 dari 1000 wanita berusia lebih dari 40 tahun, dan sejak tahun 1988, penyakit ini merupakan penyebab kedua tersering transplantasi hati pada wanita di US, di samping hepatitis C; di Eropa merupakan penyebab separuh transplantasi hati akibat penyakit kolestatik dan 6% dari semua transplantasi hati.

Terapi satu-satunya yang telah disetujui oleh FDA sebelumnya untuk kolangitis bilier primer pada tahun 1997 adalah *ursodeoxycholic acid* (UDCA), yang efektif pada lebih dari 50% pasien, namun hingga 40% pasien tidak mencapai penurunan kimia darah yang adekuat (misalnya ALP dan/atau bilirubin total) dengan UDCA, sedangkan 5-10% pasien tidak dapat mentoleransi UDCA. Pasien yang tidak diterapi atau yang tidak berespons terhadap UDCA, mempunyai risiko terjadinya gagal hati dan kematian.

Obeticholic acid disetujui dengan program persetujuan dipercepat, program ini memberikan akses lebih awal untuk obat baru, sementara perusahaan melakukan uji

klinik konfirmasi. Persetujuan FDA terhadap *obeticholic acid* akan memberikan pilihan terapi yang penting bagi pasien dengan kolangitis bilier primer yang tidak berespons terhadap satu-satunya terapi lain untuk kolangitis primer bilier yang telah disetujui, yaitu UDCA. *Obeticholic acid*, yang diberikan per oral, mengikat *farnesoid X receptor* (FXR), suatu reseptor dalam inti sel hati dan usus yang merupakan regulator utama jalur metabolik asam empedu. *Obeticholic acid* meningkatkan aliran dari hati dan menekan produksi asam empedu di hati, sehingga mengurangi paparan hati terhadap kadar toksik asam empedu.

Persetujuan FDA berdasarkan pada penurunan kadar petanda biologi *alkaline phosphatase* (ALP), yang dapat memprediksi manfaat klinis, meliputi meningkatkan kelangsungan hidup bebas transplan, dari hasil uji POISE fase 3 yang melibatkan 216 pasien yang tidak dapat mentoleransi atau tidak berespons adekuat terhadap UDCA. Semua pasien mempunyai kadar ALP minimal 1,67 kali batas atas dari nilai normal dan/atau kadar bilirubin total dari batas atas nilai normal hingga minimal 2 kali batas atas nilai normal. Pasien secara acak mendapat *obeticholic acid* 5 mg atau 10 mg atau plasebo setiap hari selama 12 bulan. Setelah 6 bulan, sekitar separuh pasien pada kelompok 5 mg yang mentoleransi obat masih mempunyai kadar ALP minimal 1,67 kali batas atas nilai normal, atau kadar bilirubin di bawah batas atas nilai normal yang dititirasi dengan dosis 10 mg. *End point* primer adalah proporsi pasien yang mencapai kadar ALP di bawah 1,67 kali batas atas nilai normal, penurunan ALP minimal 15% dari basal, dan kadar bilirubin total normal setelah 12 bulan terapi. Pada analisis *intention-to-treat*, *end point* primer tersebut tercapai pada lebih banyak pasien dari kelompok 10 mg dibanding

kelompok plasebo (47% vs 10%; $p < 0,001$), dan lebih banyak pasien pada kelompok titrasi (kelompok pasien yang diberi dosis 5 mg kemudian dititirasi hingga 10 mg berdasarkan respons klinis setelah 6 bulan) (46% vs 10%; $p < 0,0001$). Strategi titrasi tersebut bertujuan untuk membantu mengurangi kejadian dan keparahan pruritus.

Penurunan kadar ALP rata-rata dari basal lebih baik pada kelompok 10 mg dibanding kelompok plasebo (39% vs 5%; $p < 0,0001$), dan lebih baik pada kelompok titrasi (33% vs 5%; $p < 0,0001$). Penurunan bilirubin total yang bermakna juga ditemukan pada kelompok 10 mg dan titrasi ($p < 0,05$), di mana terdapat kecenderungan peningkatan pada kelompok plasebo. Jadi setelah 12 bulan, proporsi pasien yang mencapai penurunan kadar ALP lebih besar pada pasien yang diterapi dengan *obeticholic acid* dibanding yang diterapi dengan plasebo. Juga terdapat peningkatan secara bermakna pada parameter fungsi hati lain, termasuk *gamma-glutamyl transpeptidase*, *alanine transaminase*, dan *aspartate aminotransferase* ($p < 0,001$ untuk semua).

Efek samping *obeticholic acid* yang paling sering adalah gatal (pruritus) berat pada kulit, *fatigue*, nyeri dan rasa tidak nyaman pada perut, nyeri sendi (artralgia), nyeri orofaring, pusing, dan konstipasi. Selain pruritus, banyaknya kejadian yang tidak diharapkan secara umum sama antara kelompok *obeticholic acid* dan kelompok plasebo. *Obeticholic acid* tidak dianjurkan digunakan pada pasien dengan obstruksi bilier komplet. Namun menurut FDA, *obeticholic acid* belum menunjukkan dapat memperbaiki kelangsungan hidup, progresivitas menjadi sirosis, atau gejala terkait penyakit lainnya. Studi konfirmasi sedang berlangsung. (EKM)

REFERENSI:

1. FDA approves Ocaliva for rare, chronic liver disease [Internet]. 2016 [cited 2016 July 14]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm503964.htm>
2. Brooks M. FDA clears obeticholic acid for primary biliary cholangitis [Internet]. 2016 [cited 2016 July 14]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/864052>
3. New analyses of the phase 3 POISE trial of ocaliva™ (obeticholic acid) for the treatment of PBC presented at EASL [Internet]. 2016 [cited 2016 July 20]. Available from: <http://ir.interceptpharma.com/releasedetail.cfm?releaseid=965019>