Àcid obeticòlic

en combinació amb àcid ursodesoxicòlic (AUDC) per al tractament de la colangitis biliar primària que no respon adequadament a l'AUDC o en monoteràpia en adults que no toleren l'AUDC

Informe d'avaluació de resultats

2020
RESUM AVALUACIÓ RESULTATS
Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)
harmonitzacioMHDA@catsalut.cat
http://catsalut.gencat.cat

Antecedents

- La colangitis biliar primària (CBP) és una malaltia hepàtica crònica de patogènia autoimmunitària amb un curs clínic progressiu que evoluciona durant dècades. Es caracteritza per una destrucció dels ductes biliars intrahepàtics amb una resposta inflamatòria que ocasiona un deteriorament progressiu del flux biliar i colèstasi. La resposta inflamatòria continuada pot derivar en fibrosi, en cirrosi i, finalment, en insuficiència hepàtica dels pacients.[1]

- La CBP es considera una malaltia minoritària amb unes taxes d'incidència i prevalença al món occidental que oscil·len entre 0,33 i 5,8 casos cada 100.000 habitants, i d'1,91 a 40,2 per cada 100.000 habitants, respectivament. A Catalunya, s'ha descrit una prevalença de la malaltia al voltant de 19,5 pacients per 100.000 habitants. La majoria de persones afectades són dones d'entre 30 i 65 anys.[2]

- El tractament de la malaltia té per objectiu prevenir la progressió de la lesió hepàtica i reduir la simptomatologia per afavorir la qualitat de vida del pacient. L'abordatge terapèutic actual de la CBP per alentir la progressió de la malaltia es basa en l'administració d'àcids biliars. El fàrmac recomanat com a primera línia de tractament per les principals guies de pràctica clínica és l'àcid ursodesoxicòlic (AUDC).3

- Malgrat això, aproximadament un 35-40% dels pacients acostumen a presentar una resposta subòptima al tractament i un 5-10% de pacients no el toleren.[4-5]

- L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de l'àcid obeticòlic en el tractament de la CBP prové d'un estudi pivot de fase III (POISE; NCT01473524)[6] en què es combina amb AUDC i d'un estudi d'extensió fase II (OLE; NCT02308111)[7] en monoteràpia.

- Al juny de 2018, en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), es va avaluar la utilització de l'àcid obeticòlic en combinació amb l'àcid ursodesoxicòlic (AUDC), per al tractament de la colangitis biliar primària en adults que no responen adequadament a l'AUDC o en monoteràpia en adults que no toleren l'AUDC.[8] A l'Acord es va recomanar el seu ús segons criteris clínics en pacients adults amb diagnòstic de colangitis biliar primària que no responguin adequadament al tractament amb l'àcid AUDC o bé en siguin intolerants.

- A l'Acord es consideren pacients que no responen adequadament a l'AUDC, aquells que després d'un mínim d'un any de tractament amb AUDC presenten les variables bioquímiques següents: fosfatasa alcalina (FA) ≥ 1,67 cops el límit superior a la normalitat (LSN), o bilirubina total (BT) ≥ LSN però inferior a 2 cops el LSN. No es consideren candidats a rebre tractament amb àcid obeticòlic: pacients amb malaltia avançada, malaltia hepàtica descompensada, candidats a rebre transplantament hepàtic i que presentin pruïja intensa –segons l'escala visual analògica (EVA) > 7– no controlada amb les estratègies de maneig recomanades.

Metodologia

- S'han seleccionat els pacients que han iniciat tractament entre l'1 de gener de 2018 i l'1 de maig de 2020, amb àcid obeticòlic per a la colangitis biliar primària al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), incloses al Registre de pacients i tractaments de medicació hospitalària i dispensació ambulatòria (RPT-MHDA) del CatSalut. La data d'extracció i anàlisi de les dades és maig de 2020. S'han exclòs els pacients sense variables d'inici ni seguiment o amb errors d'enregistrament.

- Es descriuen les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients a l'inici del tractament tals com els nivells de FA, la BT, la pruïja segons l'EVA i el tractament previ amb AUDC l'any anterior a l'inici del tractament.

- Amb la informació disponible, s'ha avaluat el grau d'adherència de les recomanacions clíniques de l'Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica del SISCAT (CFT-SISCAT).

- S'han avaluat les característiques clíniques i la resposta bioquímica als 3 (± 1 mes), 6 (± 1,5 mesos) i 12 mesos (± 2 mesos), i s'han considerat pacients responsius d'acord amb els criteris següents: nivells de FA < 1,67 cops el LSN, i l'assoliment d'una disminució de la FA ≥ 15 % del valor basal, i la disminució dels nivells de BT < LSN, i que a partir dels sis mesos no es manifesti pruïja intensa.

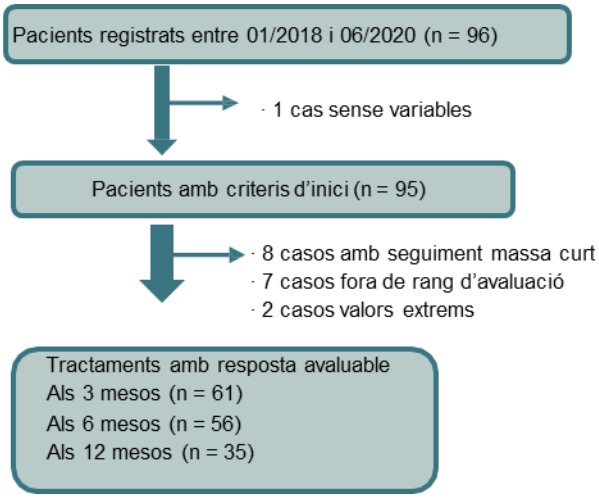
- Els valors de FA s'expressen en n vegades el LSN, ja que donada la diversitat de tècniques existents per a la seva determinació, així com els diferents LSN segons sexe i edat, ha calgut normalitzar els valors per homogeneïtzar la seva descripció.
- S'ha avaluat la proporció de pacients responsius segons si els pacients s'adherien a les recomanacions clíniques de l'Acord i si els seus nivells basals de FA eren < o ≥ a 3 vegades el LSN.

- La despesa dels tractaments farmacològics s'ha calculat a partir de les dades de facturació de l'àcid obeticòlic per al període inclòs entre el mes de gener de l'any 2018 fins a l'abril de 2020. Addicionalment, s'ha calculat la despesa teòrica associada a AUDC, suposant que tots els pacients han rebut aquest fàrmac en concomitància a l'àcid obeticòlic.

Resultats

- A l'RPT-MHDA s'han registrat 96 pacients que han iniciat tractament amb àcid obeticòlic en el període estudiat. S'ha exclòs 1 cas per manca de variables i s'han pogut avaluar als 95 (99%) restants les característiques clíniques i el compliment de l'Acord. L'evolució dels paràmetres bioquímics i de pruïja s'ha pogut avaluar en 80 pacients. Als 3 mesos s'han pogut avaluar 61 pacients, als 6 mesos 56 pacients i als 12 mesos 35 pacients. A la figura 1 es mostra el flux de pacients i els motius d'exclusió.

Figura 1. Flux de pacients



- A l'inici del tractament els pacients avaluats (n = 95) tenien una edat mitjana (desviació estàndard [DE]) de 56,7 (9,9) anys i una edat mediana (rang interquartílic [RIQ]) de 55,6 (50,4-63) anys. La majoria de pacients s'ha situat en els grups d'edat de 45 a 64 anys, la qual cosa representa el 71,5% (n = 68) dels pacients.
- Per sexes, 88 (92,6%) pacients eren dones i 7 (7,4%) pacients eren homes. A la taula 1 es recullen més característiques de l'edat i el sexe dels pacients.
- Els valors basals de les principals característiques clíniques dels pacients es mostren a la taula 2.
- Tots els pacients havien realitzat un tractament previ amb AUDC. La durada mitjana d'aquest tractament previ ha estat de 2,6 (0,8) anys. En el moment d'iniciar el tractament, 93 (98%) pacients ho han fet en concomitància amb l'AUDC.

Taula 1. Edat i sexe

		N pacients (N = 95)
Mitjana (DE) (anys)		56,7(9,9)
Mediana (anys)		55,5
Rang (anys)		33-85
Percentils	25 75	50,4 63
18-44 anys (%)		9 (9,5)
45-54 anys (%)		35 (36,8)
55-64 anys (%)		33 (34,7)
65-74 anys (%)		13 (13,7)
≥ 75 anys (%)		5 (5,3)
Dones		88 (92,6%)
Home		7 (,6%)

Taula 2. Característiques dels pacients a l'inici del tractament

	N (%)
Tractament previ amb AUDC	95 (100)
Durada mitjana (DE) en anys	2,6 (0,82)
Durada mediana (RIQ) en anys	2,1 (2,1-3,2)
Concomitància amb AUDC*	93 (98%)
Fosfatasa alcalina (UI/L)	
Pacients amb FA > 1,67 x LSN	65 (68,4)
Mitjana (DE) de n vegades el LSN	2,8 (1,8)
Mediana (RIQ) de n vegades el LSN	2,1 (1,6-3,6)
Bilirubina total (µmol/L)	
Pacients amb BT > LSN	13 (13,7)
Mitjana (DE)	19,7 (49,3)
Mediana (RIQ)	10,3 (6,8-16,3)
Pruïja (segons l'EVA)	
Sense pruïja (0)	56 (58,9)
Pruïja lleu (>0 - <4)	23 (24,2)
Pruïja moderada (4-6)	7 (7,4)
Pruïja greu (7-8)	8 (8,5)
Pruïja molt greu (≥9)	-
*Per a un pacient no es disposava d'aquesta informació.	

- En la mediana (RIQ) de n vegades, el LSN de la FA s'ha situat en 2,1 (1,6-3,6) UI/L. El 68,4% (n = 65) de pacients han presentat uns valors de FA > a 1,67 cops el LSN.
- La mediana (RIQ) de BT ha estat de 10,3 (6,8-16,3) µmol/L. El 13,7% (n = 13) dels pacients han presentat valors de BT > LSN.
- El 24,2% (n = 23) dels pacients han informat sofrir pruïja lleu, el 7,4 % (n = 7) pruïja moderada i el 8,5% (n = 8) pruïja greu, segons l'EVA. Per contra, el 58,9% (n = 56) han informat no sofrir pruïja.
- No s'han observat diferències rellevants entre sexes pel que fa a les variables clíniques.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- El compliment de les recomanacions establertes a l'Acord ha estat del 68,4%% (n = 65). Dels pacients que no han complert les recomanacions clíniques de l'Acord (n = 30), el 90% d'aquests (n = 27) han presentat valors basals de FA < 1,67 cops el LSN i BT > LSN i el 10% (n = 3) de pacients hauria presentat pruïja intensa, definida com una puntuació a l'EVA > 7.
- Pel que fa a l'adequació del seguiment, per al primer seguiment als 3 mesos (± 1 mes) s'han adequat el 92,4% de les visites; per al segon als 6 mesos (± 1,5 mesos) de seguiment s'han adequat el 96,7%, i per al tercer seguiment als 12 mesos (± 3 mesos) s'han adequat el 100% de les visites.

Dades de seguiment i resultats en salut

- S'han exclòs 2 pacients de l'avaluació per presentar valors extrems. La proporció de pacients que han assolit la resposta bioquímica segons els criteris adoptats per la CFT-SISCAT als 3 mesos ha estat del 18 % (n = 11). Als 6 mesos de seguiment, dels 55 pacients avaluables, el 25,8% (n = 15) han estat responsius i als 12 mesos de seguiment, dels 35 pacients avaluables, el 28,6% (n = 10) han resultat responsius.
- S'ha observat un increment de la proporció de pacients en el temps que disminueixen els valors de FA < 1,67*LSN: als 3 mesos el percentatge ha estat del 24,7% (n = 23), als 6 mesos s'ha situat en el 41,8% (n = 23) i als 12 mesos en el 42,9% (n = 15). La proporció de pacients que ha assolit la disminució dels valors de BT < LSN també ha incrementat en el temps i és del 82% (n = 50) als 3 mesos, del 94,5% (n = 52) als 6 mesos i del 97,1% (n = 34) als 12 mesos.
- A la taula 3 es mostra l'evolució dels valors bioquímics i de pruïja, mentre que a la figura 2 es mostra l'evolució gràfica.

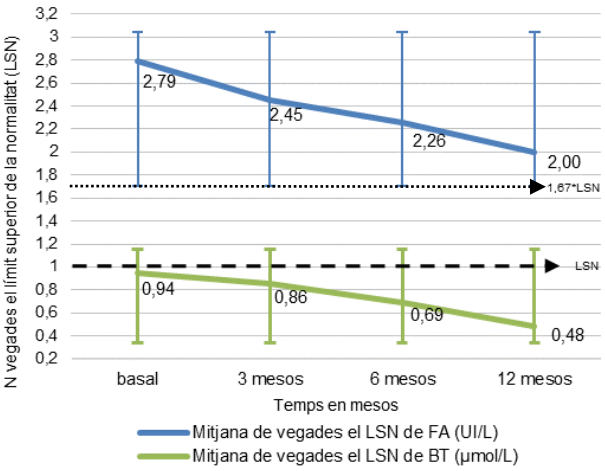
Taula 3. Evolució dels valors i resposta bioquímica en el temps

		Basal (n = 93)	3 mesos (n = 61)	6 mesos (n = 55)	12 mesos (n = 35)
N vegades el LSN de FA (UI/L)	Mitjana (DE)	2,79 (1,85)	2,45 (1,47)	2,26 (1,97)	2 (0,88)
	Mediana (RIQ)	2,09 (1,57-3,56)	2,21 (1,49-2,91)	1,89 (1,49-2,45)	1,96 (1,35-2,57)
Pacients amb FA < 1,67*LSN -n(%)		64 (68,8)	23 (24,7)	23 (41,8)	15 (42,9)
Pacients amb disminució del 15% de FA - n (%)		-	30 (32,3)	32 (58)	22 (62,9)
N vegades el LSN de	Mitjana (DE)	0,94 (2,42)	0,86 (1,3)	0,69 (0,88)	0,48 (0,31)
	Mediana (RIQ)	0,5 (0,33 0,77)	0,54 (0,33-0,8)	0,49 (0,33-0,75)	0 (0-1)
Pacients amb BT < LSN - n (%)		-	50 (82)	52 (94,5)	34 (97,1)
Pruïja segons l'EVA	Mitjana (DE)	1,42 (2,34)	1,43 (2,22)	2,51 (10,82)	0,83 (1,6)
	Mediana (RIQ)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-1,5)	0 (0-1)
Resposta bioquímica - n (%)		-	11 (18)	15 (27,3)	10 (10)

FA: fosfatasa alcalina; BT: bilirubina total; LSN: límit superior de la normalitat; DE: desviació estàndard; RIQ: rang interquartílic.

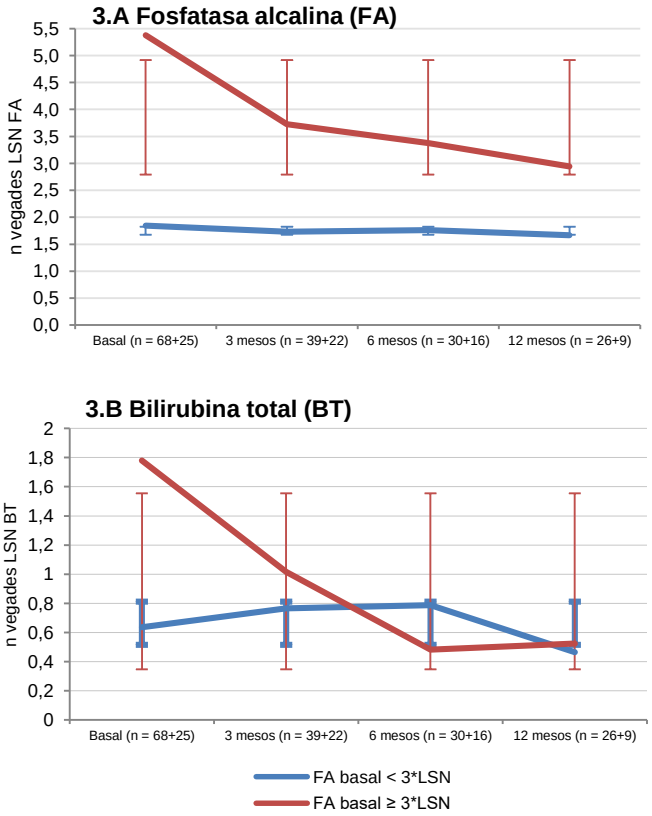
- La resposta bioquímica obtinguda segons el compliment de l'Acord als 3 mesos ha estat del 25,6% (n = 11) per als complidors i del 33% (n = 6) per als no complidors. Als 6 mesos ha estat del 25,6% (n = 11) per als complidors i del 26% (n = 4) per als no complidors. Als 12 mesos la resposta bioquímica ha estat del 34,5% (n = 10) per als complidors de l'Acord i del 25% (n = 2) per als no complidors.
- S'ha avaluat, també, la resposta bioquímica segons si els nivells basals de FA eren < o ≥ 3 vegades el LSN. La resposta bioquímica per al subgrup FA basal < 3 vegades el LSN als 3, 6 i 12 mesos ha estat del 22,9% (n = 11), del 31,9% (n = 15) i del 35,3 % (n = 12), respectivament. Per al subgrup FA basal ≥ 3*LSN en els diferents seguiments cap pacient ha assolit la resposta bioquímica.

Figura 2. Evolució de la mitjana dels valors de FA, BT i segons l'EVA



- Tot i això, els pacients amb FA basal ≥ 3*LSN han mostrat uns valors mitjans (DE) respecte el valor basal - que va ser de 5,4 (0,95) vegades el LSN –, de 3,7 (1,5) vegades el LSN als 3 mesos, de 3,4 (3,2) vegades el LSN als 6 mesos i de 2,9 (0,9) vegades el LSN als 12 mesos. Amb els valors de BT s'observa un comportament similar segons els nivells basals de FA. A la figura 3 es resumeix l'evolució d'aquests valors.

Figura 3. Evolució de la mitjana dels valors de FA (3.A), BT (3.B) segons els valors inicials



Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (RIQ) del tractament amb àcid obeticòlic ha estat de 343 (183-364) dies amb una durada mínima de 20 dies i una durada màxima de 802 dies. A la data de l'anàlisi, el 79% (n= 95) seguien actius.
- Dels tractaments inactius (n = 20), el 70% (n = 14) ha informat dels motius de discontinuació: 6 casos van informar de pèrdua de resposta o manifestacions avançades de la malaltia, 4 casos van ser per decisió del pacient i 3 casos per toxicitat.

Despesa i impacte pressupostari

- L'estimació de pacients candidats realitzada a l'informe tècnic (amb data de maig de 2018) era de 39 pacients en el primer any, 137 pacients en el segon any i 243 en el tercer any. L'estimació de l'impacte pressupostari màxim que es va fer a l'informe tècnic indicava un cost d'1.333.104 € el primer any, 4.631.865 € el segon any i 8.211.902 € el tercer any.
- Es disposa de dades de facturació per a 94 pacients en el període estudiat (maig de 2018 – abril de 2020) i la despesa de l'àcid obeticòlic ha estat de 2.265.396 € i una mitjana de preu de tractament de 24.099,96 €/pacient.
- Addicionalment, s'ha estimat el cost de la concomitància amb AUDC, assumint que tots els pacients rebien AUDC.

Taula 4. Import i despesa per tractament segons facturació

Any	Despesa àcid obeticòlic (€)	Despesa estimada d'AUDC (€)	Despesa AO + AUDC (€)	Pacients facturats	Mitjana de preu per pacient**
Maig 2018/abril 2019	657.527,88 €	5.920,53 €	663.448,41 €	52	12.758,62 €
Maig 2019/abril 2020	1.607.868,21 €	13.924,68 €	1.621.792,89 €	89	18.222,39 €
Total	2.265.396,09 €	19.845,21 €	2.285.241,30 €	94	24.311,08 €

*N total menys els pacients que no es van poder creuar entre l'RPT i el Registre de facturació.
** Calculat sobre el nombre de pacients facturats, hi inclou el cost de l'AUDC.

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 30 centres (rang 1-10 pacients/centre). Cinc centres han agrupat el 41% dels pacients tractats. Per contra, en 11 centres s'ha tractat 1 pacient.
- El compliment de l'Acord (mediana, [P25-P75]) per nivells assistencials no ha mostrat diferències entre els centres de major nivell assistencial (75% [50-92,5%]) vs. els de menor nivell (100% [57,5-100%]).
- Cal tenir present que no hi ha dades segons gravetat i complexitat dels pacients entres els centres i que el nombre de pacients en els centres de menor nivell assistencial ha estat reduït.
- Les medianes d'import per pacient segons el nivell assistencial han estat per als centres de major nivell assistencial de 26.783 € i, per als de menor nivell assistencial, de 13.566 €.
- La interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades clíniques addicionals.
- En relació amb els resultats en salut, no hi hagut diferències segons el nivell assistencial dels centres.

Taula 5. compliment de l'acord, taxes de resposta i cost mitjà per pacient segons nivell assistencial

Indicadors (n/N)	Nivell assistencial	
	major	menor
	Mediana (P25-P75*)	
Compliment de l'Acord (N = 8/37)	75% (50-92,5%)	100% (57,5-100%)
Resposta bioquímica als 6 mesos (n = 3/15)	5% (0-30%)	50% (0-100%)
Import mitjà per pacient (n = 58/37)	26.783 € (21.827-31.358) €	13.566 (6.783-24.796) €

*P25-P75: percentil 25-percentil 75; NA: no assolida.

Comparació de les dades de l'RPT amb les dades publicades

- Les característiques basals i els principals resultats en salut dels pacients inclosos als assaigs clínics i dels registrats a l'RPT es recullen a la taula 9. S'han utilitzat les dades de l'assaig POISE corresponents als primers 12 mesos, que incloïa el doble emmascarament
- Les característiques entre ambdues poblacions són comparables, si bé la proporció de pacients de l'RPT que presenta valors basals de FA > 1,67*LSN és menor, i també ho és la de pacients que presenten pruïja, respecte la proporció de pacients de l'assaig clínic.
- La proporció de pacients amb valors de BT > LSN és major en la població de l'RPT que de la de l' assaig clínic, i també la proporció de pacients amb tractament concomitant amb AUDC.
- A l'assaig clínic la resposta bioquímica és igual a l'adoptada per l'Acord de la CFT-SISCAT, si bé aquest ha considerat el criteri addicional de la no presència de pruïja intensa a partir dels sis mesos.

- S'observen respostes bioquímiques majors en els pacients dels grups de l'assaig clínic, als 6 i 12 mesos. La disminució de la FA ≥ 15% als 12 mesos de tractament és menor en els pacients de l'RPT que en els de l'assaig clínic.
- Ambdós resultats han d'avaluar-se amb cautela, si bé la mostra dels pacients del SISCAT és petita. Per últim, les discontinuacions enregistrades a l'àmbit del SISCAT són majors que les de l'assaig clínic.

Taula 6. Comparació de les dades dels estudis de fase III i dels pacients registrats a l'RPT

	POISE[6]		RPT-MHDA
	5-10 mg (n = 70)	10 mg (n = 73)	(n = 95)
Edat mitjana (DE) en anys	56 (11)	56 (11)	56 (9,9)
Dones; (%)	65 (93)	63 (86)	88 (92,6)
FA (DE) - UI/L	326 (116)	316 (104)	2,8 (1,85)¥
% de pacients FA >1,67*LSN	69 (99)	73 (100)	65 (68,4)
BT en mg/dL	0,60 (0,33)	0,66 (0,39)	0,94 (2,1)
% de pacients BT > LSN	4 (6)	7 (10)	13 (13,7)
% pacients AUDC concomitant	65 (93)	67 (92)	93 (98,3)
Pruïja	37 (53)	44 (60)	38 (40)
Pacients responsius als 6 mesos - % [IC 95%]	24 (34 %; [23-45%])	37 (51 %; [39-62%])	15 (27,3%; [16,9 - 40%])£
Pacients responsius als 12 mesos - % [IC 95%]	32 (46%; [34 - 58%])	34 (47%; [36 - 60%])	10 (28,6%; [15,7 - 44,8%])§
Disminució de FA ≥ 15% als 12 mesos de tractament; n (%)	54 (77)	56 (77)	22 (62,9) §
Discontinuacions	7 (10)	9 (12,3)	14 (15)
Defuncions	1 (1)	-	-
Toxicitat inacceptable	4 (5)	8 (11)	3 (3,2)
Decisió del pacient	1 (1)	-	4 (4,3)
Manca de resposta	-	-	6 (6,4)

FA: fosfatasa alcalina; BT: bilirubina total; AUDC: àcid ursodesoxicòlic; DE: desviació estàndard.
¥Es proporciona la n de vegades del LSN; £ sobre un total de 55 pacients; § sobre un total de 35 pacients.

Conclusions

- Durant el període de l'1 de maig de 2018 fins a l'1 de maig de 2020 s'han iniciat 95 tractaments amb àcid obeticòlic en pacients diagnosticats de colangitis biliar primària (CBP), que han estat inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del Servei Català de la Salut. D'aquests s'han pogut avaluar els criteris d'inici en 95 i els resultats en salut en 80 pacients.
- L'edat mitjana (DE) dels pacients a l'inici del tractament ha estat de 56,7 (9,9) anys, la majoria dels quals són dones (n = 88; 92,6%).
- Els valors mitjans (DE) bioquímics de fosfatasa alcalina (FA) i bilirubina total (BT) a l'inici del tractament s'han situat en 2,79 (1,85) UI/L cops el límit superior de la normalitat (LSN) i 0,94 (2,42 µmol/L valor que es troba dins el rang de normalitat, respectivament. La intensitat de la pruïja segons l'escala visual analògica (EVA) s'ha situat entre 0 i 4 (sense pruïja a pruïja lleu) per al 84% dels pacients.
- Tots els pacients tenien prescrit l'àcid ursodesoxicòlic (AUDC) previ a l'actual tractament. La durada mitjana (DE) del tractament ha estat de 2,6 (0,82) anys. En el 98,3% (n = 93) dels casos s'ha administrat el tractament amb àcid obeticòlic en concomitància amb l'AUDC.
- Pel que fa al compliment de l'Acord emès per la CFT-SISCAT, els tractaments s'han adequat als criteris d'inici establerts a l'Acord en un 65 (68,4%) dels pacients.
- Als 6 mesos, la resposta bioquímica s'ha avaluat en 55 pacients i situat en el 27,3% segons els criteris de resposta acordats per la CFT-SISCAT. En aquest temps, el 58% dels pacients han assolit una disminució del 15% dels valors de FA, el 41,8% ha assolit uns valors de FA < 1, 67 cops el LSN i el 94% una disminució dels valors de BT < LSN.
- S'han observat diferències en l'adequació dels criteris d'inici i la reducció mitjana dels valors bioquímics des de l'inici fins als 6 mesos de seguiment entre centres segons el nivell assistencial (6 i 5 *vs.* ≤ 4).
- Es disposa de dades de facturació per a 94 pacients en el període estudiat (maig de 2018 – abril de 2020) i la despesa de l'àcid obeticòlic ha estat de 2.265.396 €, amb una mitjana de preu de tractament de 21.157,25 €/pacient.

Bibliografia

1. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009;50(1):291-308.
2. Pla X, Vergara M, Gil M, Dalmau B, Cistero B, Bella RM, et al. Incidence, prevalence and clinical course of primary biliary cirrhosis in a Spanish community. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(10):859-64.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145-72.
4. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):715-20.
5. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;48(3):871-7.
6. 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. N Engl J Med. 2016;375(7):631-43.
7. Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, Hirschfield GM, Poupon R, Schramm C, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology. 2018;67(5):1890-902.
8. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de l'àcid obeticòlic per al tractament de la colangitis biliar primària. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Gerard Solís, Míriam Umbría, Montse Gasol, Mercè Obach, Albert Parés, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.
Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:
Informe d'avaluació de resultats d'àcid obeticòlic en combinació amb àcid ursodesoxicòlic per al tractament de la colangitis biliar primària que no respon adequadament a l'AUDC o en monoteràpia en adults que no toleren l'AUDC. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Paraules clau: àcid obeticòlic, colangitis biliar primària

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.
La llicència es pot consultar a: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca