

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACID OBETICHOLICUM

INDICAȚIE: *tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA*

Data depunerii dosarului

22.12.2020

Numărul dosarului

20648

PUNCTAJ 70





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Acid 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: Intercept Pharma International Ltd., Irlanda
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	5 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din HDPE x 30 compr. (3 ani)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat și completat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj

12.793,35 lei

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică

426,44 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Ocaliva 5 mg(1)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Ocaliva este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.	Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie cunoscut statusul hepatic al pacientului. - <i>La pacienți fără ciroză sau cu scor Child-Pugh A:</i> • Doza inițială: 5 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau a bilirubinei totale după 6 luni de tratament și care tolerează acidul obeticolic, doza trebuie crescută până la 10 mg o dată pe zi. • Doza maximă 10 mg o dată pe zi - <i>Pacienții cu Scor Child-Pugh B sau C sau cu ciroză decompensată:</i> • Doza inițială: 5 mg o dată pe săptămână. Pentru pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a ALP și/sau a bilirubinei totale după 3 luni de tratament și care tolerează acidul obeticolic, doza trebuie crescută până la 5 mg de două ori pe săptămână (la interval de cel puțin 3 zile) și ulterior până la 10 mg de două ori pe săptămână (la interval de cel puțin 3 zile), pe baza răspunsului și a tolerabilității. • Doza maximă 10 mg de două ori pe săptămână (la interval de cel puțin 3 zile)	Stabilită în funcție de eficacitatea continuă a tratamentului. Aceasta trebuie evaluată în mod regulat de către medic.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Conform recomandărilor cu privire la doze.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Există date limitate referitoare la pacienți vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Există date limitate referitoare la pacienți cu insuficiență renală ușoară și moderată și nu există date cu privire la insuficiența renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a acidului obeticolic la copii și adolescenți în tratamentul CBP.

2. GENERALITĂȚI COLANGITA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Colangita biliară primară (CBP) cunoscută anterior sub numele de ciroză biliară primară (2) este o boală importantă, dar mai puțin frecventă, care afectează predominant femeile de 50-60 de ani (3). Este o boală hepatică colestatică autoimună recunoscută la nivel mondial (4) cu mai multe caracteristici, inclusiv: coleastă, reactivitate serologică la anticorpi antimitocondriale (AMA) sau reactivitate la anticorpi antinucleari specifici (ANA), cu dovezi histologice însoțitoare ale colangitei biliare mici limfocitice, non-supurative, granulomatoase, limfocitice. Boala este cronică și adesea progresivă, ducând la boala hepatică în stadiul final și la complicațiile asociate acesteia (5, 6). Cea mai mică vârstă de debut al bolii raportată este de 15 ani, adevărata boală pediatrică nu este întâlnită clasic (7, 8). Scopul terapiei pe tot parcursul vieții este de a preveni bolile hepatice progresive și de a ameliora simptomele asociate bolii care reduc calitatea vieții pacientului (QoL) (9).

Colangita biliară primară (CBP) este considerată o boală autoimună multifactorială care apare probabil dintr-o combinație de factori de mediu și genetici, cu moștenirea genetică sugerată în mare parte de apariția familială și rata de concordanță ridicată a gemenilor monoziagoți. În ultimul deceniu, studii de asociere la nivel de genom, noi date despre defectele și instabilitățile cromozomului sexual și dovezi inițiale privind rolul anomaliilor epigenetice au consolidat importanța crucială a factorilor genetici și epigenetici în determinarea susceptibilității PBC(10). Datele din mai multe studii indică faptul că la nivel global, aproximativ 1 din 1.000 de femei cu vârsta peste 40 de ani trăiesc cu CBP (11). Studiile epidemiologice prezintă faptul că la populațiile europene, incidența estimată este cuprinsă între 1-2 la 100.000 de populații pe an; intervalele frecvent citate de incidență și prevalență la 100.000 sunt 0,3-5,8 și respectiv 1,9-40,2 (12, 13).

Colangita biliară primară este considerată o boală autoimună datorită semnăturii sale serologice distincte, anticorpului antimitocondrial (AMA) și patologiei specifice a căilor biliare (2, 14). Se consideră că etiologia PBC se datorează unei combinații de factori genetici de risc și declanșatori de mediu (15, 16).

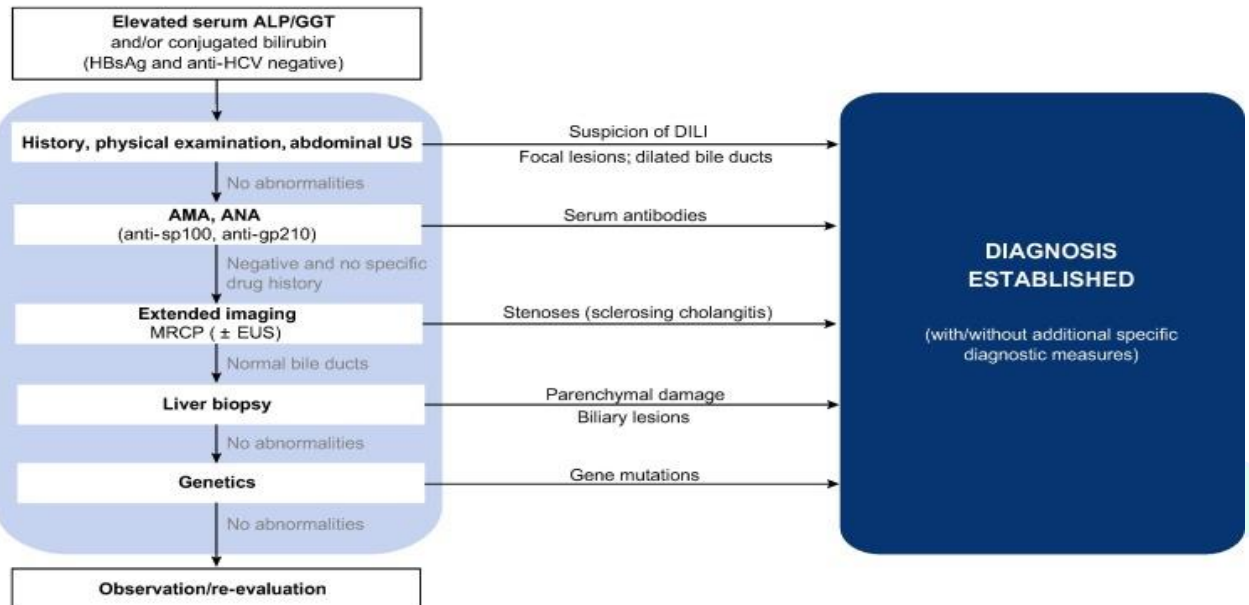
AMA este un autoanticorp (17) foarte specific bolii care vizează acidul lipoic prezent pe complexe de 2-oxo-acid dehidrogenază situate pe membrana mitocondrială internă(18). În plus față de o pierdere a toleranței umorale, există o creștere a celulelor T specifice ficatului în grupul autoreactiv de diferențiere (CD) 4 + CD8 + complex piruvat dehidrogenază (PDC-E2) (19).

Enigma patogenezei CBP a fost direcționarea specifică a celulelor epiteliale biliare în cadrul unui autoantigen omniprezent. Majoritatea AMA produsă de plasmablasti este imunoglobulina A (IgA), care poate suferi transcitoză prin epiteliul biliar și poate perturba funcția mitocondrială. Alternativ, specificitatea atacului imunitar se poate datora proteolizei incomplete a complexului piruvat dehidrogenază PDC - E2 și a altor enzime mitocondriale în timpul apoptozei celulelor epiteliale biliare, o caracteristică unică a acestui tip de celule (20-22).

Prevalența colangitei biliare primare este mai mare în familiile cu un membru afectat și 1,2% din copiii pacienților dezvoltă boala(23). Studiile europene (24-26) au raportat o legătură puternică între Alele HLA și ciroză biliară primară. În special, DRB1 * 08, DR3, DPB1 * 0301, DRB1 * 08-DQA1 * 0401-DQB1 * 04 sunt asociate cu susceptibilitatea modificării, întrucât au fost raportate că DRB1 * 11 și DRB1 * 13 conferă protecție.(27)

Simptomele asociate cu colangita biliară primară și care au impact asupra calității vieții (QoL) includ: prurit colestatic, complexul sicca, disconfort abdominal și oboseală (28, 29). Anchetele efectuate la pacienți au raportat, de asemenea, picioare neliniștite, insomnie, depresie și disfuncții cognitive. Înțelegerea crescută a CBP a condus la distincția bolii cu risc ridicat și scăzut, recunoscută după evaluarea răspunsului la agentul de primă linie, acidul ursodeoxicolic (UDCA). Vârsta la debut, sexul (bărbatul), stadiul prezentării și indicii biochimici/serologici selectați, pre și post-terapie cu UDCA, sunt folosiți pentru a identifica cei cu cel mai mare risc de complicații ale bolii(30). Deși studiile actuale internaționale raportează o supraviețuire de 10 ani care se apropie de 80% pentru pacienții tratați cu UDCA, este important să recunoaștem riscurile de CBP netratate. Cohortele istorice bazate pe populația din Marea Britanie au arătat că pacienții cu CBP netratată au avut o supraviețuire medie de ~9-10 ani de la prezentare, cu ~25% dezvoltând insuficiență hepatică în acest timp (29). Un studiu Yale a arătat o supraviețuire mediană mai bună de până la 16 ani la pacienții „asimptomatici” (31), demonstrând eterogenitatea în constatările riscului de boală. În absența unei terapii eficiente, timpul mediu pentru a dezvolta fibroză hepatică extinsă este de ± 2 ani, aproximativ o treime dintre pacienți rămânând în stadiul incipient al bolii în decurs de 4 ani(32). În schimb, unele studii în stadiu incipient au indicat că ratele de progresie către ciroză după o perioadă de urmărire de 6 ani, au atins ~1 la 2 pentru cei care au primit penicilamină sau placebo (comparativ cu 1 din 10 la pacienții care au primit UDCA).

Figura nr. 1 Algoritmul măsurilor de diagnostic clinic, biochimic și tehnic în colesta cronică.



Pentru pacienții cu colestață este recomandată o abordare structurată pentru a ajunge la un diagnostic sigur, facilitând intervențiile prompte, după caz.

În conformitate cu Ghidul de practică de la Asociației Americane pentru Studiul Bolilor hepatice colangită biliară primară Diagnosticul PBC se bazează, în general, pe prezența a cel puțin două dintre următoarele criterii:

- Dovezi biochimice ale colestaței cu creșterea activității ALP.
- Prezența anticorpului antimitocondrial.
- Dovezi histopatologice ale colangitei nesupurative și distrugerii căilor biliare mici sau mijlocii dacă se efectuează o biopsie.

Diagnosticul diferențial include o reacție colestatică a medicamentului, obstrucție biliară, sarcoidoză, AIH și colangită sclerozantă primară(33).

Tratamentul colangitei biliare primare

Acidul ursodeoxicolic (UDCA) în doză de 13 până la 15 mg/kg/zi este terapia de primă linie pentru CBP. UDCA este utilizat pe scară largă și a demonstrat capacitatea de a produce o reducere a necesității de transplant hepatic pentru PBC(34).

Acidul obeticholic (OCA, acid α -etilchenodeoxicholic) a fost aprobat de *Food and Drug Administration* în mai 2016 pentru a fi utilizat în combinație cu UDCA la pacienții cu PBC care au un răspuns inadecvat la cel puțin 1 an de tratament cu UDCA sau ca monoterapie pentru acei pacienți care sunt intoleranți la UDCA. OCA este un agonist al receptorului farnesoid X (FXR), care este de 100 de ori mai puternic decât ligandul endogen, acidul chenodeoxicolic(35). Prin activarea FXR, OCA modulează sinteza,

absorbția, transportul, secreția și metabolismul acidului biliar, cu efect net de colereză (36, 37).

Alimente și plante medicinale utilizate terapeutic Nu există recomandări specifice bazate pe dovezi clinice conform cărora anumite alimente ar fi benefice sau ar trebui evitate, cu excepția fructelor de mare nefierte sau a laptelui nepasteurizat. La pacienții cu obezitate și care ar putea avea steatohepatită suprapusă, ar fi de dorit o greutate corporală normală (ideală). Nu există informații despre riscurile consumului concomitent de alcool sau de medicamente.

Medicamente promițătoare – Fibratii. Aceste medicamente activează receptorul activator al proliferatorului peroxizomului (PPAR), un receptor nuclear care este, de asemenea, implicat într-o varietate de procese metabolice, inclusiv homeostazia acidului biliar. Având în vedere proprietățile anticolestatice, fibratii au fost evaluați la pacienții cu PBC. Un studiu deschis a inclus 20 de pacienți cu o valoare ALP mai mare de două ori decât limita superioară a normalului după tratamentul cu UDCA, care au fost tratați cu fenofibrat 160 mg /zi timp de 48 de săptămâni. ALP seric a scăzut cu aproximativ 50% la sfârșitul perioadei de studiu. Un alt studiu a inclus 48 de pacienți cu un răspuns incomplet la UDCA care au primit tratament suplimentar cu izoforma pan-PPAR bezafibrat 400 mg /zi pentru o mediană de 38 de luni. Dintre aceștia, 54% și-au normalizat nivelul ALP în primele 4 luni de tratament (38).

Alte medicamente

Au fost testate alte medicamente, dar niciunul dintre acestea nu a fost găsit ca un singur agent care să fie de folos. Acestea includ clorambucil, penicilamină, ciclosporină, corticosteroizi, azatioprină, micofenolat mofetil, talidomidă, metotrexat, malotilat și colchicină (39-41).

3. LOCUL ȘI ROLUL OCALIVA ÎN TRATAMENTUL COLANGITEI BILIARE PRIMITIVE

Acidul obeticolic este un agonist selectiv și puternic pentru receptorul farnesoid X (FXR), un receptor nuclear exprimat la concentrații ridicate în ficat și intestin. FXR este considerat un regulator important al acizilor biliari și al căilor infamatorii, fibrotice și metabolice. Activarea FXR reduce concentrațiile acizilor biliari în hepatocitul intracelular prin suprimarea sintezei *de novo* din colesterol, precum și prin creșterea transportului de acizi biliari din hepatocite. Aceste mecanisme limitează dimensiunea globală a volumului de acizi biliari circulanți odată cu promovarea colerezei, reducând astfel expunerea hepatică la acizi biliari.

Un studiu de fază III randomizat, dublu orb, cu control placebo, cu grup paralel derulat pe 12 luni (POISE) a evaluat siguranța și eficacitatea acidului obeticolic la 216 pacienți cu CBP care au luat UDCA timp de minim 12 luni (doză stabilă ≥ 3 luni) sau nu au putut tolera UDCA și nu au primit UDCA timp de ≥ 3 luni. Pacienții au fost incluși în studiu dacă fosfataza alcalină (ALP) a fost mai mare sau egală cu de 1,67 ori limita

normală superioară (LNS) și/sau bilirubina totală a fost mai mare ca $1 \times \text{LNS}$ dar sub $2 \times \text{LNS}$. Pacienții au fost randomizați (1:1:1) pentru a primi o dată pe zi placebo, acid obeticolic 10 mg, sau pentru stabilirea treptată a dozei de acid obeticolic (5 mg crescute treptat la 10 mg la 6 luni în funcție de răspunsul terapeutic/tolerabilitate). Majoritatea pacienților (93 %) au primit tratament în combinație cu UDCA și un număr mic de pacienți (7 %) care nu au putut tolera UDCA au primit placebo, acid obeticolic (10 mg) sau doza stabilită treptat de acid obeticolic (5 mg până la 10 mg) ca monoterapie. ALP și bilirubina totală au fost evaluate ca variabile categorice în obiectivul principal, precum și ca variabile continue în timp. Populația studiului a fost predominant feminină (91 %) și albă (94 %). Vârsta medie a fost 56 de ani, cu majoritatea pacienților sub 65 de ani. Valorile medii de referință ale ALP au fost între 316 U/l și 327 U/l. Valorile medii de referință ale bilirubinei totale au fost de la 10 $\mu\text{mol/l}$ la 12 $\mu\text{mol/l}$ în ramurile de tratament, cu 92 % dintre pacienți în limitele normale. Tratamentul cu acid obeticolic 10 mg sau stabilirea treptată a dozei de acid obeticolic (5 mg la 10 mg) au dus la creșteri semnificative clinic și statistic ($p < 0,0001$) relativ la placebo ale numărului de pacienți care au atins obiectivul compozit principal în toate momentele studiului. Răspunsurile s-au produs în primele cu 2 săptămâni și au fost dependente de doză (acid obeticolic 5 mg comparativ cu 10 mg la 6 luni, $p = 0,0358$)(42).

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, la data de 27 iulie 2010 medicamentul "*Acid 6alfaetil-chenodeoxicolic*" a fost desemnat ca medicament orfan pentru indicația: "*tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA*", înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/10/753 și deținută de Intercept Pharma Ltd.(43)

În luna aprilie 2019 desemnarea "*Acid 6alfa-etil-chenodeoxicolic*" ca medicament orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/10/753 și deținută de Intercept Pharma Ltd este transferată către Intercept Pharma International Limited.

La momentul desemnării, colangita biliară primară afecta un număr care nu depășea 3,9 din 10.000 persoane din Uniunea Europeană. Acest lucru este echivalent cu un total de cel mult 182.000 de persoane și este sub pragul pentru desemnarea orfan, care este de 5 persoane din 10.000. Aceasta se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și pe cunoștințele Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP).



Evaluări HTA internaționale:

Acid Obeticholicum a fost evaluat de către Comisia de Transparență HAS, iar concluzia exprimată în raportul datat 7 iunie 2017 a fost că medicamentul cu DCI Acid Obeticholicum aduce un beneficiu terapeutic important în strategia de management pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

Acid Obeticholicum a fost evaluat de către National Institute for Health and Care Excellence, iar raportul a fost publicat în data de 26 aprilie 2017. În raportul NICE TA 443 medicamentul este recomandat de Institutul Britanic pentru Excelență Clinică ca opțiune terapeutică pentru tratamentul colangitei biliare primitive (CBP).

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că Acid Obeticholicum, este rambursat în următoarele de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Italia, luxemburgPortugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, si, in plus, Islanda, Scoția și UK.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Acid obeticholicum** și **DC Ocaliva 5 mg** întrunește punctajul de **admitere condiționată** în *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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Acid obeticholicum** și **DC Ocaliva 5 mg** pentru indicația *"tratamentul colangitei biliare primitive (CBP) (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA".*

Referințe:

1. Agency EM. Rezumatul caracteristicilor produsului Ocaliva 5 mg 2021 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210111150120/anx_150120_ro.pdf].
2. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2015;39(5):e57-e9.
3. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2015;386(10003):1565-75.
4. Webb GJ, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis in 2016: High-definition PBC: biology, models and therapeutic advances. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(2):76-8.
5. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. Gut. 2016;65(2):321-9.
6. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, 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(6):1338-49.e5.
7. Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, et al. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 2003;125(5):1476-9.
8. Invernizzi P, Alessio MG, Smyk DS, Lleo A, Sonzogni A, Fabris L, et al. Autoimmune hepatitis type 2 associated with an unexpected and transient presence of primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies: a case study and review of the literature. BMC Gastroenterol. 2012;12:92.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145-72.
10. Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34(3):255-64.
11. Jepsen P, Grønbaek L, Vilstrup H. Worldwide Incidence of Autoimmune Liver Disease. Dig Dis. 2015;33 Suppl 2:2-12.
12. 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):e31-8.
13. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34(3):318-28.
14. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2011;377(9777):1600-9.
15. Shin S, Moh IH, Woo YS, Jung SW, Kim JB, Park JW, et al. Evidence from a familial case suggests maternal inheritance of primary biliary cholangitis. World J Gastroenterol. 2017;23(39):7191-7.
16. Cheung AC, LaRusso NF, Gores GJ, Lazaridis KN. Epigenetics in the Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. Semin Liver Dis. 2017;37(2):159-74.
17. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. J Immunol. 1987;138(10):3525-31.
18. Moteki S, Leung PS, Dickson ER, Van Thiel DH, Galperin C, Buch T, et al. Epitope mapping and reactivity of autoantibodies to the E2 component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis using recombinant 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. Hepatology. 1996;23(3):436-44.
19. Kita H, Matsumura S, He XS, Ansari AA, Lian ZX, Van de Water J, et al. Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. J Clin Invest. 2002;109(9):1231-40.



20. Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet.* 2010;42(8):658-60.
21. Rong G, Zhong R, Lleo A, Leung PS, Bowlus CL, Yang GX, et al. Epithelial cell specificity and epitope recognition by serum autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(1):196-203.
22. Qiu F, Tang R, Zuo X, Shi X, Wei Y, Zheng X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis. *Nat Commun.* 2017;8:14828.
23. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005;42(5):1194-202.
24. Invernizzi P, Battezzati PM, Crosignani A, Perego F, Poli F, Morabito A, et al. Peculiar HLA polymorphisms in Italian patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;38(4):401-6.
25. Mullarkey ME, Stevens AM, McDonnell WM, Loubière LS, Brackensick JA, Pang JM, et al. Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis. *Tissue Antigens.* 2005;65(2):199-205.
26. Onishi S, Sakamaki T, Maeda T, Iwamura S, Tomita A, Saibara T, et al. DNA typing of HLA class II genes; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1994;21(6):1053-60.
27. Invernizzi P, Selmi C, Poli F, Frison S, Floreani A, Alvaro D, et al. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: A multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. *Hepatology.* 2008;48(6):1906-12.
28. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology.* 2013;58(1):273-83.
29. Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, Mells G, Bathgate A, Heneghan MA, et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1039-50.
30. Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology.* 2016;63(2):644-59.
31. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol.* 1994;20(6):707-13.
32. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2000;32(6):1196-9.
33. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394-419.
34. Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1313-5.
35. Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, Costantino G, Maloney PR, et al. 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem.* 2002;45(17):3569-72.
36. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(8):678-93.
37. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S25-37.
38. Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):49-55.
39. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology.* 1985;89(5):1084-91.
40. Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, Peters M, Avigan MI, Pappas SC, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1986;91(6):1327-34.
41. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky RA, Hirsch GS, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 1986;315(23):1448-54.
42. 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.
43. Agency EM. Decizia Comisiei C(2010)5337 privind desemnarea produsului "Acid 6alfa-etil-chenodeoxicolic" ca produs medicamentos orfan 2010 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010072782208/dec_82208_ro.pdf.

Raport finalizat la data de: 24.05.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu