

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 299, cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)

Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

II. Criterii de includere

Pacienți adulți cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitivă) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definițiilor de mai jos).

Diagnosticul CBP stabilit pe existența a cel puțin 2 din 3 criterii:

1. Creșterea cronică și persistentă (>6luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienți cu examinare ecografică normală a căilor biliare
2. AMA pozitiv la imunofluorescență cu un titru >1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi
3. Histologie hepatică ce decelează colangita obstructivă nonsupurativă și distugerea căilor biliare interlobulare

Definiția răspunsului inadecvat la UDCA:

- Pacientul a primit UDCA în doză 13-15mg/kg/zi timp de 12 luni în doză constantă și stabilă și prezintă una din următoarele caracteristici:
 - ALP > 1,5 * valoarea normală
 - Bilirubina totală > valoarea normală

Definiția intoleranței la UDCA: existența reacțiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibilă sau neexplicată; prurit sever

III. Criterii de excludere/contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
2. Obstrucție biliară documentată imagistic
3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de inițierea tratamentului.

IV. Evaluarea preterapeutică

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat și cunoscut stadiul bolii hepatice.

În acest sens pacienții trebuie să efectueze:

1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):
 - Puncție biopsie hepatică
 - Elastografie hepatică (evaluată prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)
2. Ecografie abdominală (pentru diagnosticul diferențial colestată intra vs extrahepatică)
3. Testarea serologică
 - AMA sau ANA specific CBP (marginii perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescență >1/40)
 - AMA-M2 pozitiv prin testare ELISA
 - Ac anti gp210 sau anti-sp100 sau anti-centromer pozitivi prin teste ELISA

4. Determinarea serică a IgM, fosfatazei alcaline, GGT, AST, ALT, bilirubina totală și directă, albumina, INR, creatinina, hemograma, calculul scorului Child-Pugh în cazul diagnosticului de ciroză hepatică
 5. Colangio-IRM pentru a exclude colangita sclerozantă primitivă sau alte cauze de colestază
- Medicul prescriptor trebuie să evalueze și eventuala co-existență unor afecțiuni hepatice asociate care ar putea influența răspunsul terapeutic - overlap cu hepatita autoimună sau colangita sclerozantă primitivă, infecții virale B/C, boala Wilson, hemocromatoză, boala alcoolică hepatică, deficit de $\alpha 1$ antitripsină.

Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie inițiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.

V. Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticolic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice. Pentru pacienți care prezintă intoleranță severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:

Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:

- 5 mg o dată la două zile, pentru pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi
- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți care nu tolerează 10 mg o dată pe zi
- Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
- Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obține răspunsul optim.

Co-administrarea de rășini care leagă acizii biliari

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hepatotoxice

S-au observat creșteri de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) la pacienții care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice și simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar și în prima lună de tratament. Reacțiile adverse hepatotoxice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică gravă și deces în cazul unei frecvențe mai mari de administrare a

acidului obeticolic decât cea recomandată în cazul pacienților cu scădere moderată sau severă a funcției hepatice.

După inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie monitorizați pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator și clinice **și se oprește definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienții care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.**

Prurit

Cel mai frecvent și relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a cărui frecvență și severitate depinde de doza de OCA.

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliari (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5mg și ulterior creșterea la 10mg sugerând ca apare acomodarea pruritului cu titrarea progresivă a dozei.

VI. Perioada de administrare și monitorizarea tratamentului

Tratament cronic.

Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacienții cu ciroza hepatică clasa Child Pugh A, la 6 luni pacienții cu F0-F3 și apoi anual.

Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidențiază agravarea funcției hepatice și/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroza hepatică clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizați mai atent la o lună de la inițierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.

VII. Întreruperea tratamentului

Se oprește tratamentul la pacienții cu CBP și cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.

Se oprește definitiv tratamentul la pacienții care, după inițierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C .

VII. Prescriptori

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie.
2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie și medicina internă.”