



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido obeticólico (Ocaliva®) en colangitis biliar primaria

IPT, 15/2018. V1

Fecha de publicación: 24 de abril de 2018[†]

La colangitis biliar primaria (o cirrosis biliar primaria (1), CBP) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de colestasis hepática, positividad de anticuerpos anti-mitocondriales y/o anti-nucleares, junto con evidencia histológica de inflamación crónica, no supurativa, de los conductos biliares interlobulares y septales, con destrucción progresiva de los mismos (2). En ocasiones, coexiste con otra enfermedad autoinmune.

La CBP tiene un curso crónico y progresivo que evoluciona a una enfermedad hepática terminal y que frecuentemente se asocia a numerosas complicaciones clínicas. (3–5). Su incidencia global a nivel europeo es de 1–2 por 100.000 habitantes-año, con una prevalencia estimada de 1,9–40,2 por 100.000 habitantes y predominio en el sexo femenino (6,7).

El objetivo a largo plazo del tratamiento es prevenir/retrasar la progresión de la enfermedad hepática y la instauración de sus complicaciones (cirrosis hepática, adenocarcinoma hepático, necesidad de trasplante hepático, etc.), junto con aliviar los síntomas asociados a la CBP, como son el prurito y la fatiga, los cuales tienen un impacto relevante en la calidad de vida de los pacientes. (8, 3)

En la actualidad, el tratamiento de CBP consiste en un abordaje centrado en los ácidos biliares (4). El principal fármaco empleado es el ácido ursodesoxicólico (AUDC), recomendado por las principales guías clínicas a dosis de 13–15 mg/kg/día como tratamiento de inicio para todos los pacientes con CBP. (5,9, 10).

ÁCIDO OBETICÓLICO (OCALIVA®)

Ácido obeticólico (Ocaliva®) está indicado en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), para el tratamiento de la colangitis biliar primaria en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o en monoterapia en adultos que no toleran el AUDC.

Se encuentra disponible en comprimidos de 5 mg y 10 mg, con una dosis inicial de 5 mg/día, que puede incrementarse a 10 mg/día según tolerabilidad a los 6 meses de tratamiento para conseguir una respuesta óptima.

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal leve a moderada.

En el caso de la insuficiencia hepática, se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia moderada-grave. En estos pacientes, la dosis inicial recomendada es de 5 mg/semana durante 3 meses, con la posibilidad de subir a 5 mg dos veces por semana (con intervalo mínimo de 3 días entre las dosis) y posteriormente a 10 mg dos veces por semana (con intervalo mínimo de 3 días entre las dosis) en función de la respuesta y su tolerabilidad.

Farmacología (11,12)

El ácido obeticólico es un agonista selectivo del receptor X farnesoide (RXF), un receptor nuclear que se piensa que es un regulador de los ácidos biliares y de las vías inflamatorias, fibróticas y metabólicas. La activación del RXF reduce las concentraciones intrahepatocitarias de los ácidos biliares, al suprimir la síntesis *de novo* del colesterol y al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan la cantidad total de ácidos biliares circulantes a la vez que fomenta la coleseresis, con lo que se reduce la exposición del hígado a los ácidos biliares.

Eficacia (11,12)

La eficacia y seguridad del ácido obeticólico (OCA) se ha establecido principalmente en un estudio pivotal, fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 12 meses de duración (747-301, POISE) (13), en pacientes con CBP. En el desarrollo clínico además se incluyeron dos estudios fase II de búsqueda de dosis (747-201 y 747-202), con sus respectivos estudios de extensión (747-201-LTSE y 747-202-LTSE). En el momento de la preparación de este informe, un ensayo fase III (747-302, COBALT), de resultados clínicos, continúa aún en marcha. (14).

Los principales criterios de inclusión en el estudio pivotal fueron: pacientes con fosfatasa alcalina (FA) $\geq 1,67$ x límite superior de normalidad (LSN) o la bilirrubina total $>$ LSN pero $<$ 2 LSN, tratados con AUDC durante al menos 12 meses (dosis estable durante ≥ 3 meses) o que no toleraban el AUDC y no habían recibido AUDC por un período ≥ 3 meses.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir: placebo, 10 mg/día de OCA o una dosis 5 mg/día de OCA, con opción de subir la dosis a 10 mg/día a los 6 meses, en función de la respuesta terapéutica/tolerabilidad (grupo de dosis escalonada). La mayoría (93%) de los pacientes recibió tratamiento en combinación con AUDC. La variable principal fue una variable compuesta, definida como el porcentaje de pacientes que logró alcanzar una FA $<$ 1,67 x LSN, una bilirrubina total dentro de la normalidad y una disminución de FA $\geq 15\%$ (OCA 10 mg vs. placebo al mes 12).

Cada uno de los componentes de la variable principal se incluyó por separado entre las variables secundarias principales, junto con: porcentaje de pacientes (en el grupo dosis escalonada de OCA vs. placebo) que alcanzaron los parámetros bioquímicos de la variable compuesta; proporción de pacientes con reducciones en FA de $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, $\geq 40\%$ o que normalizaron niveles de FA; Cambio (numérico y en %) desde los niveles basales de FA, GGT, ALT, AST, bilirrubina total, bilirrubina conjugada, albúmina, tiempo de protrombina e INR.

En el estudio POISE se incluyeron un total de 216 pacientes, la mayoría mujeres (91%), de raza blanca (94%). La edad media de los pacientes era de 56 años (29-86), con 19% de pacientes ≥ 65 años.

Los valores basales medios de FA oscilaron entre 316 U/L y 327 U/L, con un 92% de pacientes con niveles de bilirrubina total dentro de la normalidad. La duración media de la enfermedad en el momento de la inclusión fue de 8,6 años, siendo un poco más elevada para el grupo tratado con OCA 10 mg (13). Más de la mitad de pacientes (58%) eran menores de 50 años en el momento del diagnóstico inicial.

Los principales resultados de eficacia se resumen en la tabla 1.

Un 46% (n=32) de pacientes en el grupo de dosis escalonada de OCA logró los cambios analíticos incluidos en la variable principal (a los 12 meses de tratamiento). La diferencia con el grupo placebo fue estadísticamente significativa (p $<$ 0,0001). En general, el tratamiento con OCA (ambas dosis) fue superior a placebo en término de la variable principal tanto a los 6 como a los 12 meses. La única comparación entre ambas dosis de OCA se realizó a los 6

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017.

meses de tratamiento, observándose una mayor proporción de pacientes tratados con OCA 10 mg (51%, vs. 34% en el grupo de dosis escalonada) que logró los cambios analíticos incluidos en la variable principal ($p < 0,0001$).

Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia del estudio POISE (11)

	OCALIVA 10 mg ^c (N = 73)	OCALIVA Ajuste de la dosis ^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Mes 6			
Pacientes que responden, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
IC 95 % correspondiente	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
valor p ^d	<0,0001	<0,0001	NC
Mes 12			
Pacientes que responden, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
IC 95 % correspondiente	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
valor p ^d	<0,0001	<0,0001	NC
Componentes del criterio de valoración principal^e			
FA inferior a 1,67 veces LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminución del valor de FA de al menos el 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total menor o igual que el LSN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Porcentaje de sujetos que alcanza una respuesta: FA < 1,67 x LSN, bilirrubina total dentro de la normalidad y una disminución de FA $\geq 15\%$. ^b En el estudio pivotal 16 pacientes (7%) que no toleraban AUDC. ^c Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) a OCA 10 mg o una dosis escalonada de OCA (5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses, en función de la respuesta y tolerancia) o placebo. ^d Dosis escalonada de OCA y OCA 10 mg frente al placebo. Los valores p se obtienen mediante la prueba de asociación general de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por la intolerancia al AUDC y por valores previos al tratamiento de FA mayores que el triple del LSN o de ASAT mayores que el doble del LSN o de bilirrubina total mayores que el LSN. ^e Tasas de respuesta calculadas basándose en el análisis de casos observados (p. ej., $[n = \text{pacientes observados que respondieron}] / [N = \text{población con intención de tratar (ITT)}]$); los porcentajes de pacientes con valores al cabo de 12 meses fueron del 86%, 91% y 96% respectivamente para los grupos de 10 mg de OCA, ajuste de la dosis de OCA y placebo. ^f El valor medio de bilirrubina total se encontraba dentro del rango de normalidad en el 92% de los pacientes inscritos.

En cuanto al resto de variables secundarias (proporción de pacientes que alcanzaron: cada componente de la variable principal por separado, reducciones en FA [$\geq 10\%$, $\geq 15\%$, $\geq 20\%$, $\geq 40\%$] o que normalizaron niveles de FA; cambios en los niveles de FA, GGT, ALT, AST, bilirrubina total, bilirrubina conjugada, albúmina, tiempo de protrombina e INR), el tratamiento con OCA demostró ser estadísticamente superior a placebo en todas ellas.

Seguridad (11,12)

La seguridad de OCA se ha evaluado en un total de 1507 pacientes, incluyendo otras indicaciones. En los ensayos a doble ciego de la indicación autorizada, se incluyeron un total de 306 pacientes, de los cuales 201 recibieron dosis ≤ 10 mg de OCA.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron prurito (63%) y astenia (22%). La mayoría de casos de prurito se produjo en el primer mes de tratamiento y por lo general, remitieron con el tiempo, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con OCA.

Con respecto a la gravedad de las reacciones notificadas, la mayoría de ellas fueron de leves a moderadas.

En el estudio POISE el porcentaje de pacientes que notificó al menos una reacción adversa fue mayor en el grupo tratado con OCA 10 mg (74%), seguido del grupo de dosificación escalonada (60%) y placebo (54%). La reacción adversa más frecuentemente notificada fue el prurito, con una relación dosis-dependiente (37% en el grupo placebo, 50% en el grupo de dosis escalonada de OCA y 66% en OCA 10 mg).

La frecuencia de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fue de 1% en el grupo de dosis

escalonada de OCA y de 11% en los tratados con 10 mg. La reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento fue el prurito (aproximadamente 10%, la mayoría de los casos en el grupo OCA 10 mg).

Durante el desarrollo clínico se identificaron varias reacciones adversas de interés, como son prurito, alteraciones hepáticas, alteraciones cardiovasculares y de lípidos plasmáticos. A continuación se presenta un breve resumen sobre las características generales de estas reacciones adversas.

Prurito

El prurito es un síntoma frecuente en pacientes con CBP y también una reacción adversa, dosis-dependiente, relacionada con el tratamiento con OCA. En el estudio POISE, la aparición de prurito se notificó con más frecuencia en pacientes tratados con OCA que en el grupo placebo (38%, 56% y 70%, en placebo, grupo de dosis escalonada de OCA y OCA 10 mg, respectivamente). Los casos de prurito se produjeron con más frecuencia en el primer mes de tratamiento y, por lo general, el prurito remitió con el tiempo sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La mayoría de los pacientes necesitaron tratamiento para su manejo (50%, 62% y 59% en placebo, grupo de dosis escalonada de OCA y OCA 10 mg, respectivamente). Con respecto a la gravedad, los casos de intensidad moderada-grave se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con OCA 10 mg (17%, 40%, y 49%, en placebo, grupo de dosis escalonada de OCA y OCA 10 mg, respectivamente), lo cual no es inesperado, al haberse descrito una relación dosis-dependiente para esta reacción adversa.

En los pacientes del grupo de dosis escalonada de OCA que subieron a la dosis de OCA 10 mg, las frecuencias de notificación de prurito fueron similares a las de los pacientes que permanecieron en la dosis de OCA 5 mg y algo menores a las notificadas en el grupo de OCA 10 mg durante los 6 meses iniciales de tratamiento.

Alteraciones hepáticas

En el estudio POISE, la frecuencia de alteraciones hepáticas fue baja en general. En los ensayos doble ciego que incluyeron dosis más altas de OCA (25 mg y 50 mg) se observó un aumento en la frecuencia de naturaleza dosis-dependiente. Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con OCA para detectar aumentos en los valores bioquímicos hepáticos y la aparición de acontecimientos adversos hepáticos. Asimismo, es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C).

Lípidos plasmáticos

Las alteraciones en los lípidos plasmáticos son frecuentes en pacientes con CBP. En pacientes tratados durante el desarrollo clínico de OCA se han observado descensos en los niveles de colesterol HDL (por debajo del límite normal) y aumentos mayores de 10 mg/dL de colesterol LDL. En general, las alteraciones fueron de intensidad leve-moderada y no se observó una relación con la aparición de eventos cardiovasculares. La mayoría de las alteraciones notificadas ocurrieron en pacientes con alteraciones lipídicas preexistentes.

Tanto las alteraciones en lípidos plasmáticos como la seguridad cardiovascular continúan evaluándose en el estudio 747-302, actualmente en marcha.

Alteraciones cardiovasculares

En el estudio POISE, la frecuencia de alteraciones cardiovasculares fue baja (3%, 6%, y 8%, en placebo, grupo de dosis escalonada de OCA y OCA 10 mg, respectivamente) y la mayoría de ellas fueron notificadas en pacientes con alteraciones preexistentes. Las alteraciones más frecuentemente notificadas fueron casos de palpitations.

DISCUSIÓN

La CBP es una enfermedad crónica, de progresión lenta e insidiosa hacia la cirrosis y fallo hepáticos y que con frecuencia puede desembocar en el trasplante de dicho órgano. El tratamiento de elección para pacientes con CBP es el AUDC, el único fármaco que hasta la fecha está autorizado para esta indicación y que se mantiene a lo largo de toda la vida del paciente. A pesar que AUDC ha demostrado modificar el pronóstico de la enfermedad, se estima que hasta un 50% de pacientes no logran una respuesta adecuada, según los criterios clínicos vigentes. (9) (12)

La eficacia de OCA (en combinación con AUDC) se basa fundamentalmente en los resultados del estudio POISE, un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado, de 12 meses de duración. En dicho estudio, un mayor porcentaje de pacientes tratados con OCA (ambas dosis), en comparación con AUDC+placebo, logró alcanzar la variable compuesta principal (FA < 1,67 x LSN +bilirrubina total dentro de la normalidad + disminución de FA \geq 15%). Por lo tanto, el beneficio observado en este estudio se basa en la mejoría de los marcadores bioquímicos mencionados (variables subrogadas). La autorización inicial de AUDC también se basó en la mejoría de marcadores bioquímicos, principalmente FA (15). Esto se debe a que la lenta e insidiosa progresión de la enfermedad dificulta llevar a cabo ensayos clínicos con suficiente poder estadístico para detectar diferencias en variables clínicas de peso (muerte o trasplante hepático). La amplia experiencia existente con AUDC ha permitido establecer una correlación entre los niveles de estos marcadores bioquímicos (principalmente FA y bilirrubina) y el pronóstico de la enfermedad. (16) Por lo tanto, es razonable pensar que la mejoría de los marcadores bioquímicos obtenida por el tratamiento combinado AUDC+OCA se traduzca en un beneficio clínico. Para confirmar esto, en la actualidad se encuentra en marcha el estudio post-autorización (estudio 747-302, COBALT) cuyo objetivo es precisamente confirmar los beneficios en término de variables clínicas. En este estudio también se ha previsto incluir pacientes con una enfermedad hepática más avanzada. La variable principal de este estudio es una variable compuesta de los siguientes eventos: trasplante hepático, muerte por cualquier causa, hepatocarcinoma, puntuación del índice MELD \geq 15, ascitis refractaria u hospitalización por complicaciones relacionadas con el deterioro de la función hepática (14). Este estudio se encuentra reclutando pacientes en el momento de elaboración de este informe y se espera que los resultados finales del mismo estén disponibles en el año 2023.

Con respecto a la seguridad, la reacción adversa más frecuente en el tratamiento con OCA es el prurito, el cual ya de por sí es frecuente en pacientes con CBP. En el estudio pivotal, la mayoría de los pacientes presentaban prurito de forma basal, si bien el aumento en la frecuencia de prurito notificado durante el tratamiento con OCA parece tolerarse aceptablemente (con medidas sintomáticas y/o farmacológicas), tal y como sugiere el porcentaje reducido de abandonos motivado por esta reacción adversa.

En cuanto a las poblaciones especiales más relevantes, la población incluida en el estudio POISE fue relativamente joven, como sugiere la mediana de edad de 56 años. De igual forma, la representación de pacientes con una afectación hepática moderada-grave fue también limitada, como sugiere el hecho de que la mayoría de los pacientes (92%) presentaba cifras basales de bilirrubina dentro de la normalidad. Como medida post-autorización, está prevista la realización de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio 747-401) para evaluar tanto la farmacocinética como la tolerabilidad de OCA en pacientes con CBP e insuficiencia hepática moderada-grave. (12) Se espera que los resultados de este estudio estén disponibles en 2020.

Las opciones terapéuticas disponibles para aquellos pacientes que no obtienen una respuesta adecuada a AUDC o que no lo toleran son prácticamente inexistentes. Hasta la fecha de elaboración de este

informe, el único medicamento, aparte de OCA, con la indicación para el tratamiento de CBP es AUDC. En la literatura se han publicado algunos estudios sobre el uso de fibratos (17) (18) o budesonida (en monoterapia o en combinación con AUDC) (19) (20) en CBP, con resultados contradictorios y sin que se haya podido demostrar su efecto sobre el pronóstico de la enfermedad. En los registros de ensayos clínicos hay inscritos dos ensayos fase III (un ensayo con número Eudra CT 2007-004040-70 [AUDC+budesonida vs. AUDC+placebo] y otro ensayo con número de registro en clinicaltrials.gov NCT01654731 [de bezafibrato en CBP]), pero sus resultados no se encuentran aún disponibles. Por lo tanto, en la actualidad, el tratamiento combinado AUDC+OCA cubre la necesidad de tratamiento para aquellos pacientes que no obtienen una respuesta adecuada a AUDC en monoterapia o que no toleran el mismo.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con AUDC+OCA ha producido mejoras estadísticamente significativas en los niveles de FA y bilirrubina (aproximadamente en un 45% de los pacientes tratados con AUDC+OCA frente a un 10% tratados con placebo).

En relación a su perfil de seguridad, la reacción adversa más frecuente es el prurito, el cual parece tolerarse aceptablemente (con medidas sintomáticas y/o farmacológicas), tal y como sugiere el porcentaje reducido de abandonos (10%) motivado por esta reacción adversa.

La combinación de AUDC y OCA representa por tanto una opción de tratamiento con valor terapéutico añadido en el contexto al que va dirigido y es en la actualidad el único medicamento autorizado para aquellos pacientes con CBP que no obtienen una respuesta adecuada a AUDC o que no lo toleran (en monoterapia).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En noviembre de 2017 se resuelven las condiciones de financiación, incluyéndose toda la indicación terapéutica recogida en su ficha técnica. Estas consideraciones finales no modifican el posicionamiento clínico por lo que no se considera necesario modificar las conclusiones previas aunque se debe realizar una reevaluación del paciente tratado con Ocaliva® a los 12 meses con el fin de valorar la pertinencia de continuar el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J Hepatol* 2015;63:1285–1287.
2. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013;8:303–330.
3. 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;44:1039–1050.
4. Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1524–1529.
5. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196–1199.
6. 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:e31–e38.

7. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:318–328.
8. Mells G, Pells G, Newton JL, Heneghan M, Neuberger JM, Day D, et al. The impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC National Study. *Hepatology* 2013;58:273–283.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>. Acceso: Mayo 2017.
10. Lindor K D et al. AASLD Practice Guideline on Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 2009; 50(1): 291-308.
11. Ficha técnica de OCALIVA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf. Acceso: Mayo 2017.
12. European Assessment Report for OCALIVA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004093/WC500218422.pdf. Acceso: Mayo 2017.
13. Nevens F., Andreone P., Mazzella G. et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016. 375;7: 631-643.
14. Phase 3 Study of Obeticholic Acid Evaluating Clinical Outcomes in Patients With Primary Biliary Cirrhosis (COBALT). Número de registro en clinicaltrials.gov NCT02308111. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308111?term=747-302&rank=1>. Acceso: Mayo 2017.
15. Ficha técnica de Ursochol. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/56119/FichaTecnica_56119.html#5-propiedades-farmacol-gicas. Acceso: Mayo 2017.
16. Lammers (Lammers WJ, et al. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-1349.e5. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study.
17. Zhang Y et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a metaanalysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2757–2766.
18. Grigorian A et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015; 39: 296—306.
19. Angulo P et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318–323.
20. Rautiainen H et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747–752.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Arantxa Sancho

IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Concepción Payares Herrera

IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Emilio Fábrega García

Facultativo adjunto del Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Patología Digestiva han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.