

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Enfermedad Hepática Autoinmune.

“Tratamiento de la CBP en segunda línea.
¿Existen otras posibilidades?”

Conrado Fernández Rodríguez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos,
Alcorcón, Madrid.

Conflicto de interés

Consultoría, conferencias remuneradas y ayuda a la investigación por Intercept-Pharma.

Tratamiento de la CBP en segunda línea. ¿Existen otras posibilidades?

- Estratificación del riesgo en la CBP
 - Escalas binarias
 - Escalas continuas
 - Valor del fibroscan como predictor del riesgo de progresión
- Tratamiento con AUCD ¿Existe diferencia entre los no respondedores y los no tratados?
- Tratamientos de segunda línea
 - Agonistas FxR.
 - Agonistas PPAR- α .

Criterios dicotómicos de bioquímicos de respuesta al AUDC

Criterios de respuesta a 1 año de AUDC				
		FA	Bilirrubina	Otros
Criterios de Respuesta	Barcelona ¹	40% disminución o normalización	-	-
	Paris I ²	≤3x LSN	≤1 mg/dL	AST ≤2x LSN
	Rotterdam ³	-	Normalización	Normalización de Albumina ^a
	Toronto I ⁴	<1.67x LSN	-	-
	Mayo I ⁵	<2x LSN	-	Mayo risk score <4.5
	Ehime ⁹	Disminución GGT ≤70% y GGT ≥1 ULN		Higher liver-related complications were noticed in UDCA incomplete responders than in responders (P < .001)
Criterios de Respuesta Modificados	Mayo II ⁶	≤1.67x LSN	≤1 mg/dL	-
	Paris II ⁷	≤1.5x LSN	≤1 mg/dL	AST ≤1.5x LSN
	Respuesta bioquímica precoz ⁸	Respuesta bioquímica (Criterios de Paris, Barcelona, Ehime o Toronto) a los 6 meses de AUDC predice UDCA resultados a largo plazo en CBP		

^aAlbumin and bilirubin normalization when 1 or both were abnormal at baseline; albumin OR bilirubin normalization when both were abnormal at baseline.

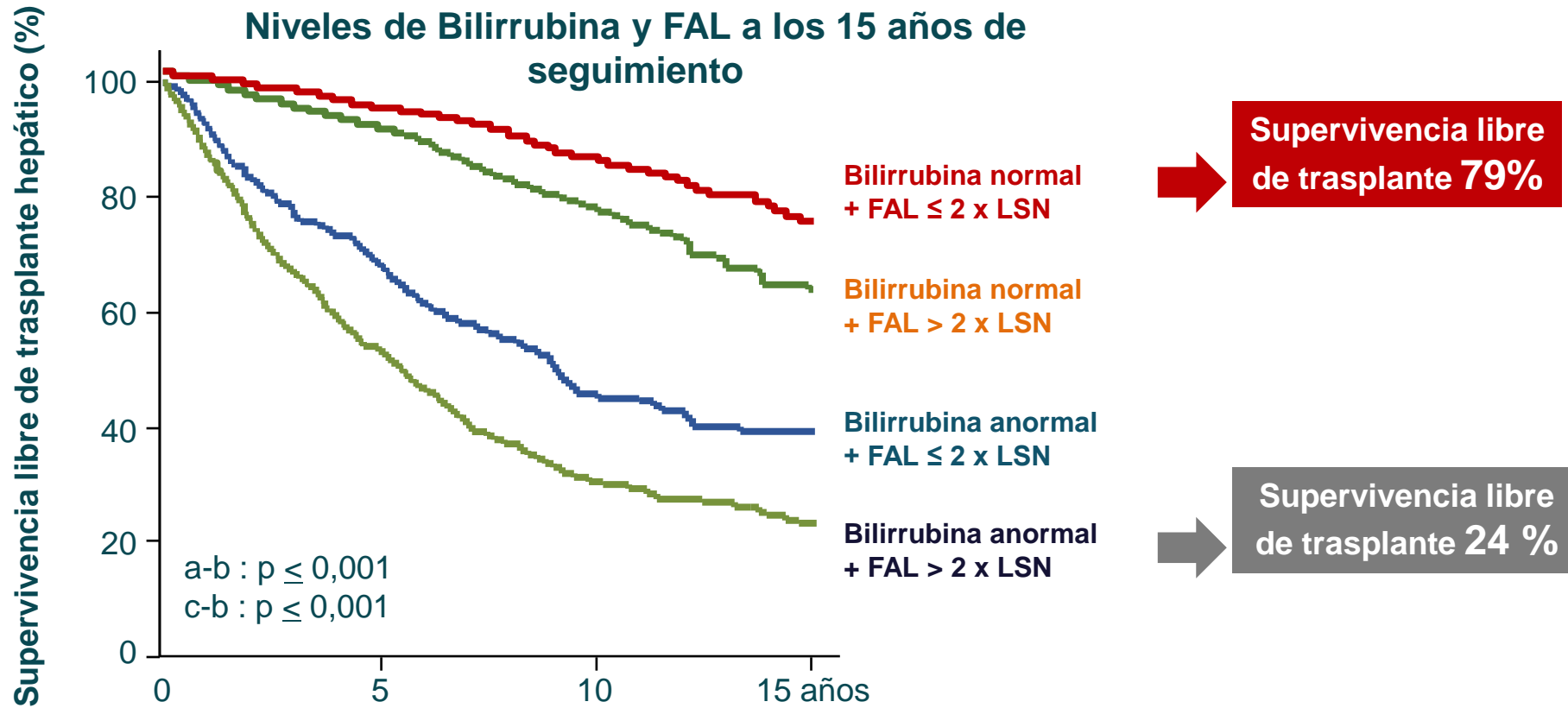
^bDetermined after 2 years of UDCA therapy.

^cDetermined after 6 months of UDCA therapy.

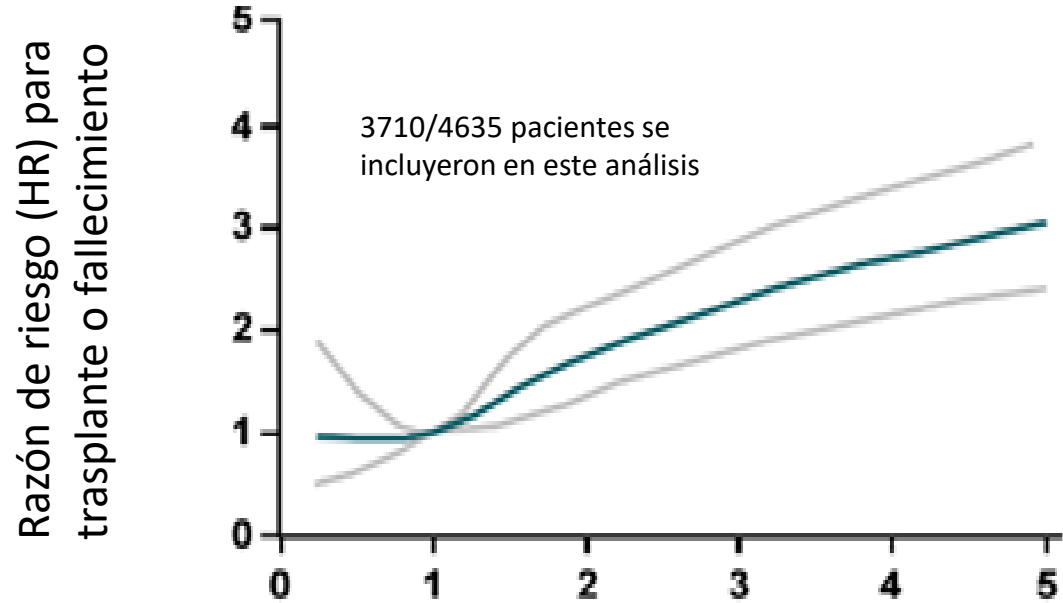
1. Parés A, et al. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-720. 2. Corpechot C, et al. *Hepatology*. 2008;48(3):871-877. 3. Kuiper EMM, et al. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1281-1287. 4. Kumagi T, et al. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2186-2194. 5. Angulo P, et al. *Liver*. 1999;19(2):115-121. 6. Momah N, et al. *Liver Int*. 2012;32(5):790-795. 7. Corpechot C, et al. *J Hepatol*. 2011;55(6):1361-1367. 8. Zhang LN, et al. *Hepatology*. 2013;58(1):264-272. 9. Axemoto N et al *J Gastroenterol* 2009; 44:630-634.

Supervivencia segun la escala Globe: <http://globalpbc.com>

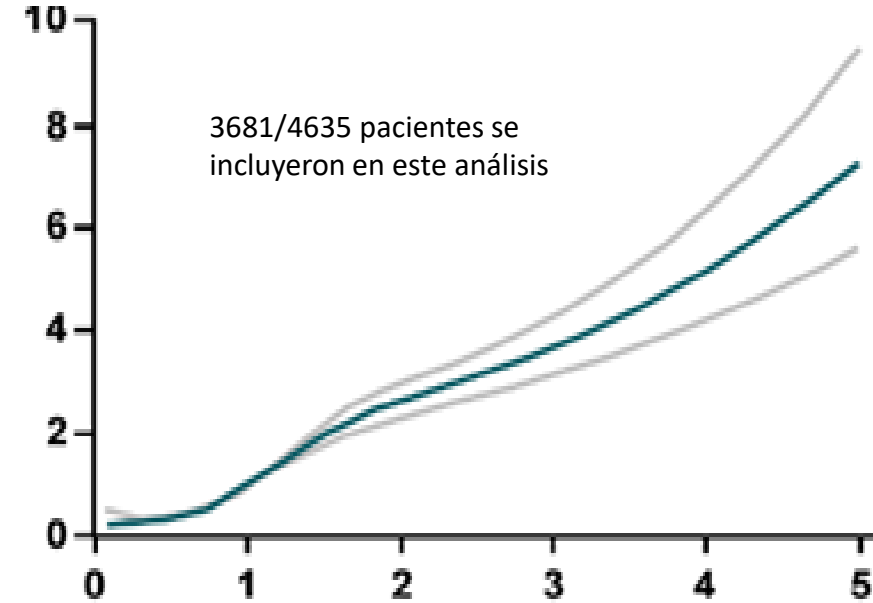
La combinacion bilirrubina y FAL es una poderosa herramienta pronóstica



Fosfatasa Alcalina (FA) a 1 año de seguimiento



Bilirrubina a 1 año de seguimiento



Limite superior de la normalidad de FA y bilirrubina

Pronóstico de la CBP: Scores de riesgo continuo validados para la CBP

	Variables y tiempo para calcular el score	Capacidad del ensayo para discriminar	Cohorte (n)	Cohorte de validación (n)	Principales hallazgos
GLOBE score ¹	<ul style="list-style-type: none"> Edad al inicio del tratamiento Bilirrubina, FA, albúmina y plaquetas a los 12 meses con AUDC 	C-statistic: 0.81 en la cohorte de derivación C-statistic: 0.82 en la cohorte de validación*	2488	1631	Los pacientes con scores de riesgo >0.30 tenían significativamente menos tiempo de SLT que los controles (p<0.0001)
UK-PBC score ²	<ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina, FA, AST (o ALT) a los 12 meses con AUDC Albúmina y plaquetas al inicio del tratamiento 	AUC: >0.90 para cada score [‡]	1916	1249	Los scores de riesgo a 5, 10 y 15 años tuvieron una elevada exactitud pronóstica (AUROC > 0.90)

*C-statistic >0.8 indica solidez del modelo

The GLOBE score for patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC)

The GLOBE score is an internationally relevant and validated risk assessment tool, able to accurately stratify PBC patients to high and low risk.

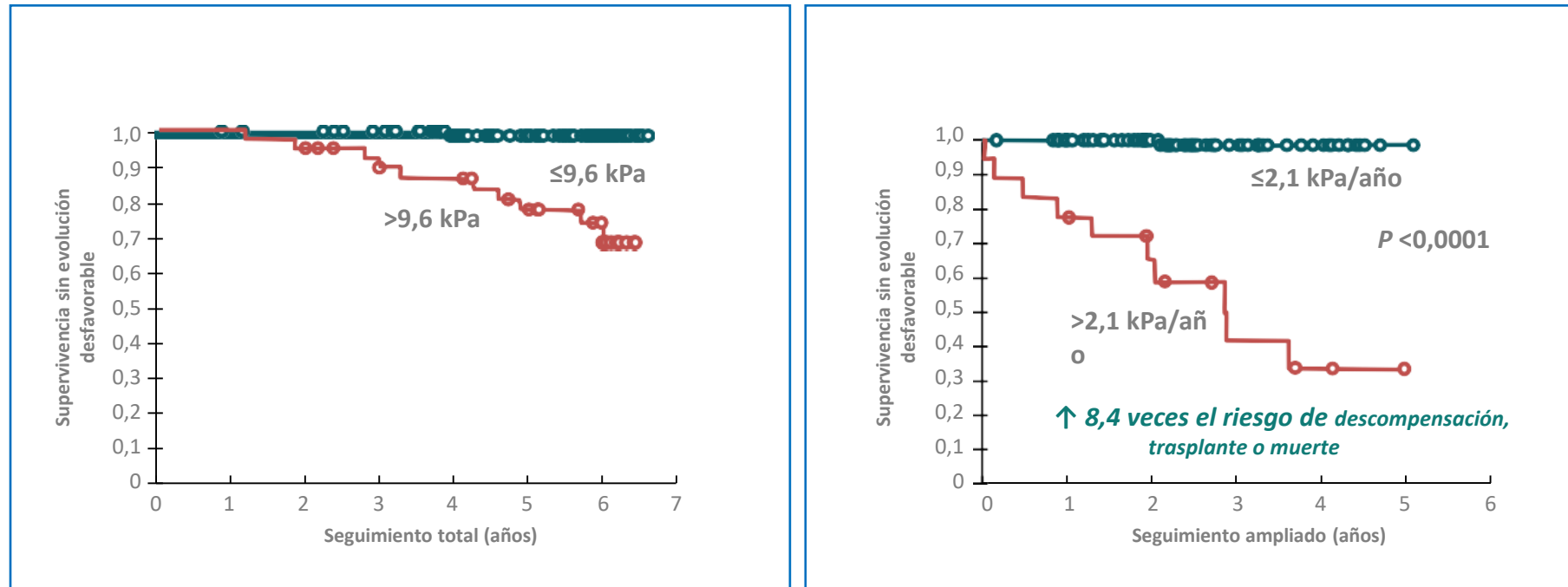
Age, years <i>at initiation of UDCA therapy</i>	65		
Total bilirubin level, $\mu\text{mol/L}$ or mg/dl <i>after one year of UDCA therapy</i>	2	Upper limit of normal:	1
Alkaline phosphatase level, U/L <i>after one year of UDCA therapy</i>	256	Upper limit of normal:	104
Albumin, g/L <i>after one year of UDCA therapy</i>	32	Lower limit of normal:	35
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$ <i>after one year of UDCA therapy</i>	125		

GLOBE score:	2.66
Threshold:	1.01
Is the transplant-free survival diminished when comparing with an age- and sex-matched population?	
YES	
Liver transplant-free survival	
GLOBE score	mean survival of age- and sex-matched patients in age group 58-66 years
3-year	60.3% 98.2%
5-year	40.4% 96.1%
10-year	8.7% 89.0%
15-year	1.3% 78.4%

Interpretation of the GLOBE score:

Patients with a GLOBE score corresponding with an estimated transplant-free survival comparable with an age- and sex-matched population are at low risk for future adverse events and patients with a GLOBE score corresponding with a transplant-free survival that significantly deviates from an age- and sex-matched population may benefit from new therapies

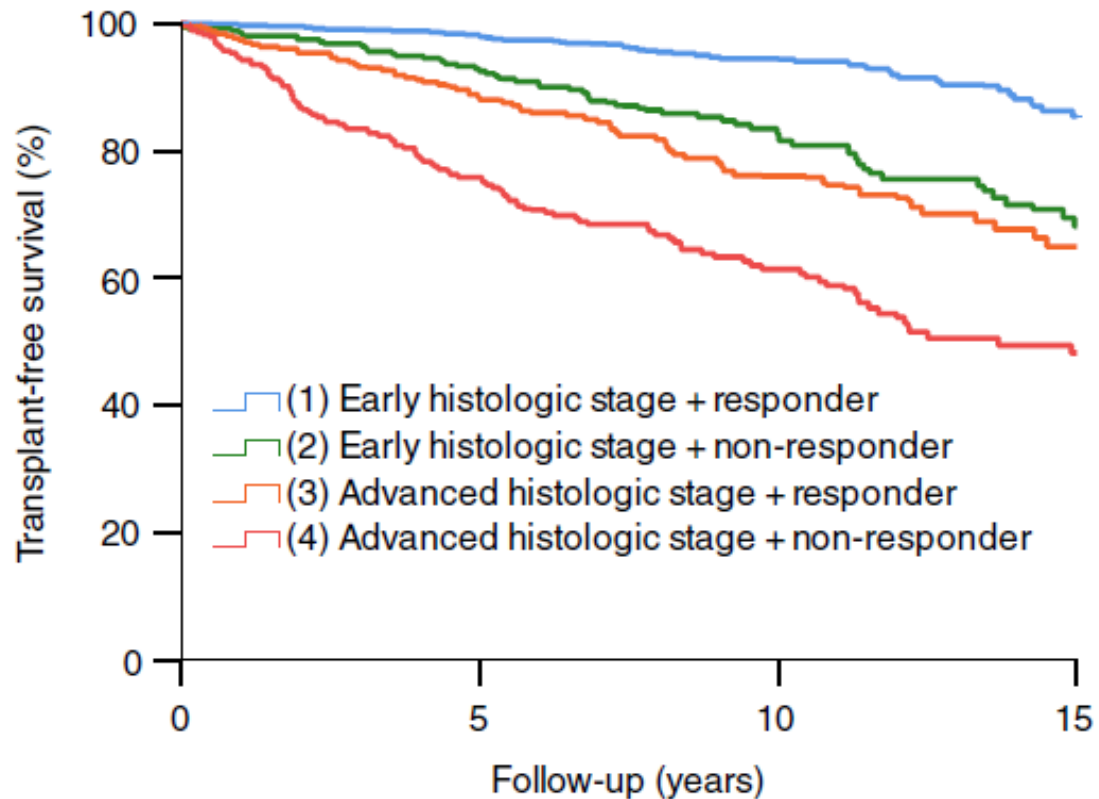
Pronóstico de la CBP: Uso del Fibroscán



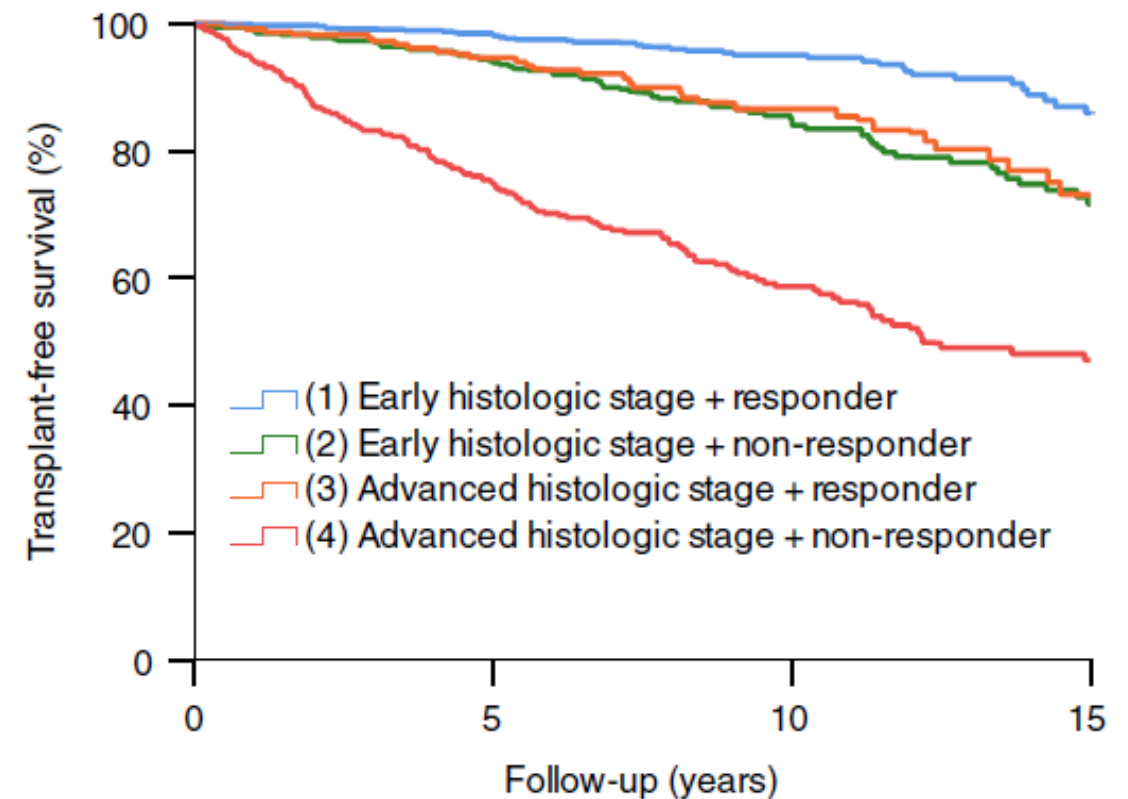
ET: Elastografía transitoria; Círculos: pacientes censurados; Δ ET: delta de la rigidez hepática
Corpechot C, et al. Hepatology. 2012;56(1):198-208.

La fibrosis influye en el pronóstico. Interacción fibrosis-respuesta al AUDC.

(A) Histologic stage and Toronto criteria

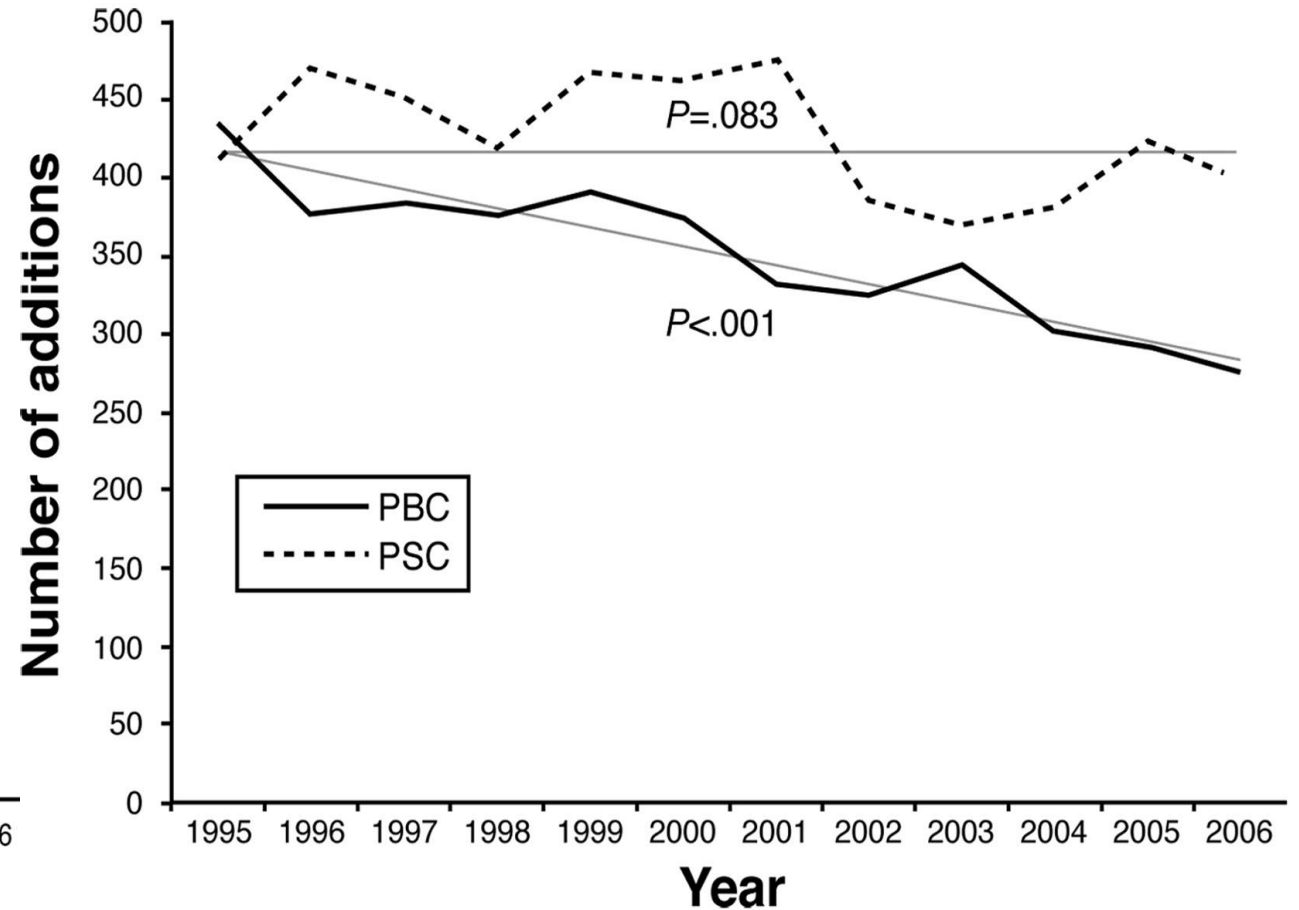
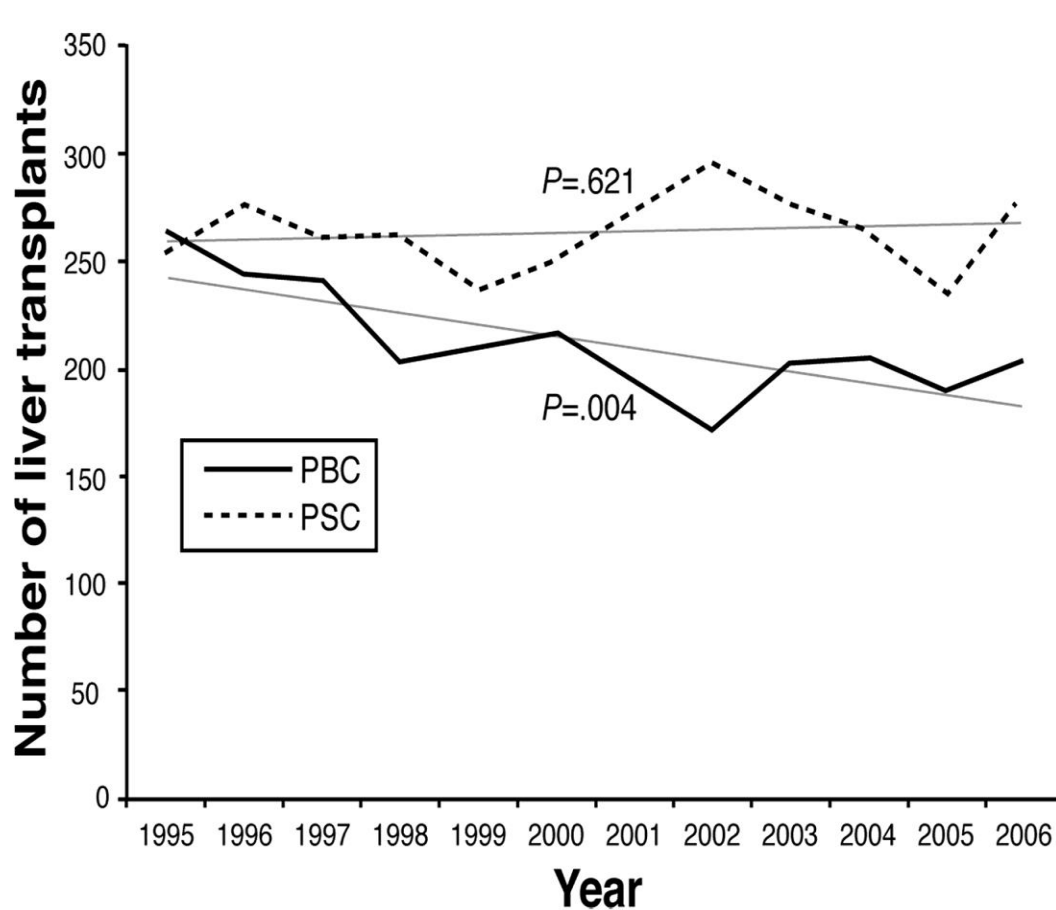


(B) Histologic stage and Paris-II criteria



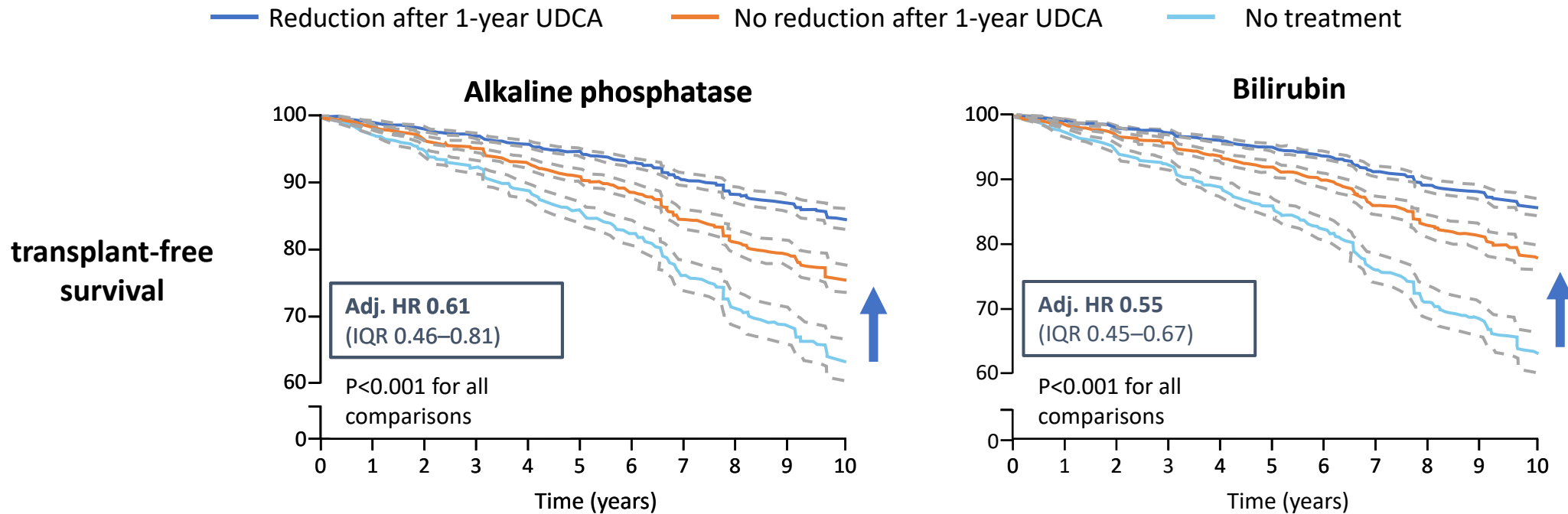
Tratamiento con AUCDC ¿Existe diferencia entre los no respondedores y los no tratados?

Descenso en la tasa de trasplantes y de nuevos candidatos a trasplante por CBP desde la introducción del AUDC

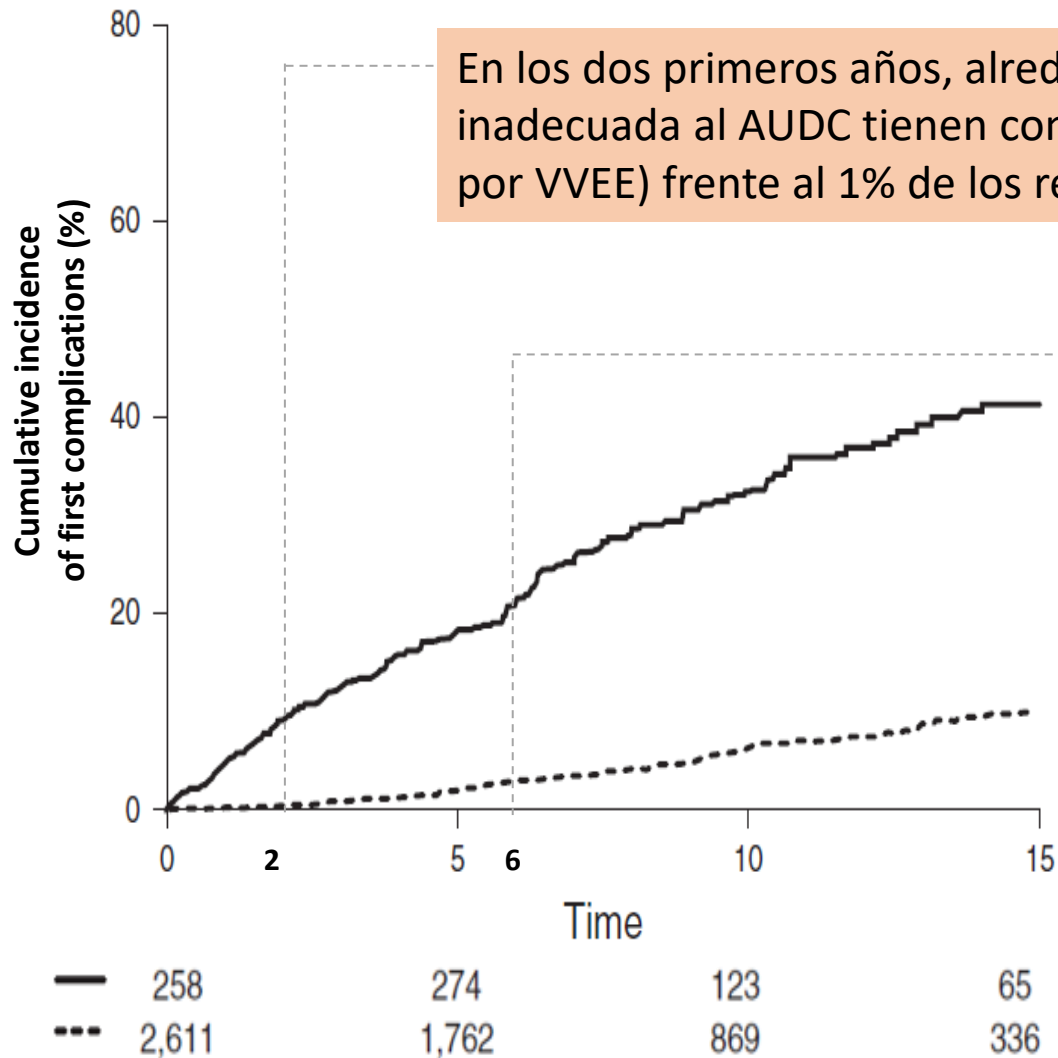


El AUDC se asocia a mayor supervivencia libre de trasplante en pacientes con CBP: Incluso en ausencia de mejoría bioquímica.

- **Global PBC study**, n=3902 patients, 90% **UDCA-treated**
- IPTW-adjusted Cox regression analyses
- Overall IPTW-adjusted **HR of UDCA: 0.46** (IQR 0.40–0.52, p<0.001)



- **Conclusion: UDCA** independently associated with prolonged transplant-free survival



En los dos primeros años, alrededor del 10% de los pacientes con respuesta inadecuada al AUDC tienen complicaciones mayores (incluyendo ascitis, EH y HDA por VVEE) frente al 1% de los respondedores.

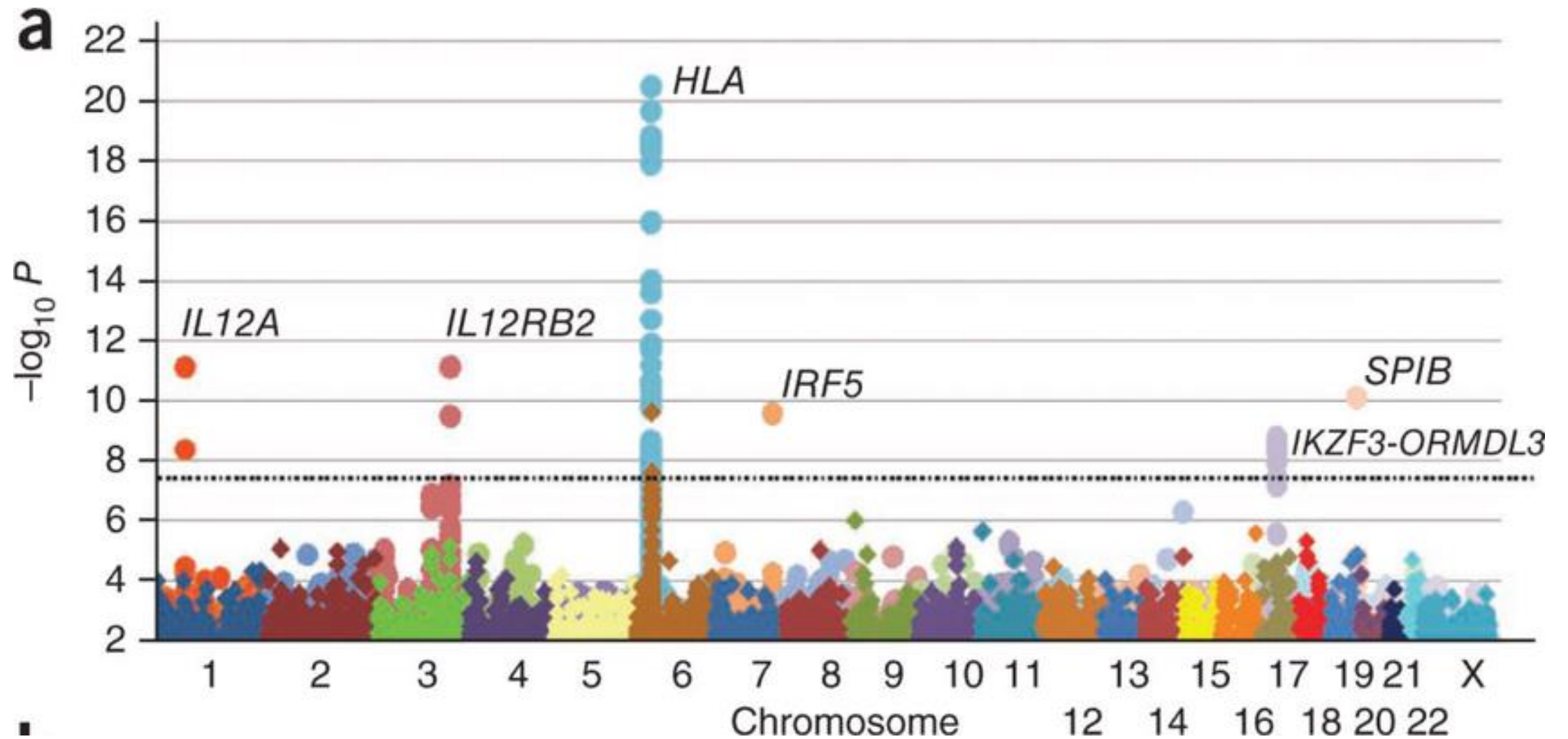
A los 6 años, ~ 20% de los pacientes con respuesta inadecuada al AUDC tienen complicaciones mayores en comparación con el 2-3% de los respondedores¹

Adaptado de Harms *et al.* 2018¹

*Complicaciones hepáticas mayores incluyen ascites, EH y HAD por VVEE.

1. Harms MH, *et al.* *Am J Gastroenterol* 2018;113(2):254–264.
 2. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017;67:145–172.

**Umbral edad-dependiente para la escala GLOBE

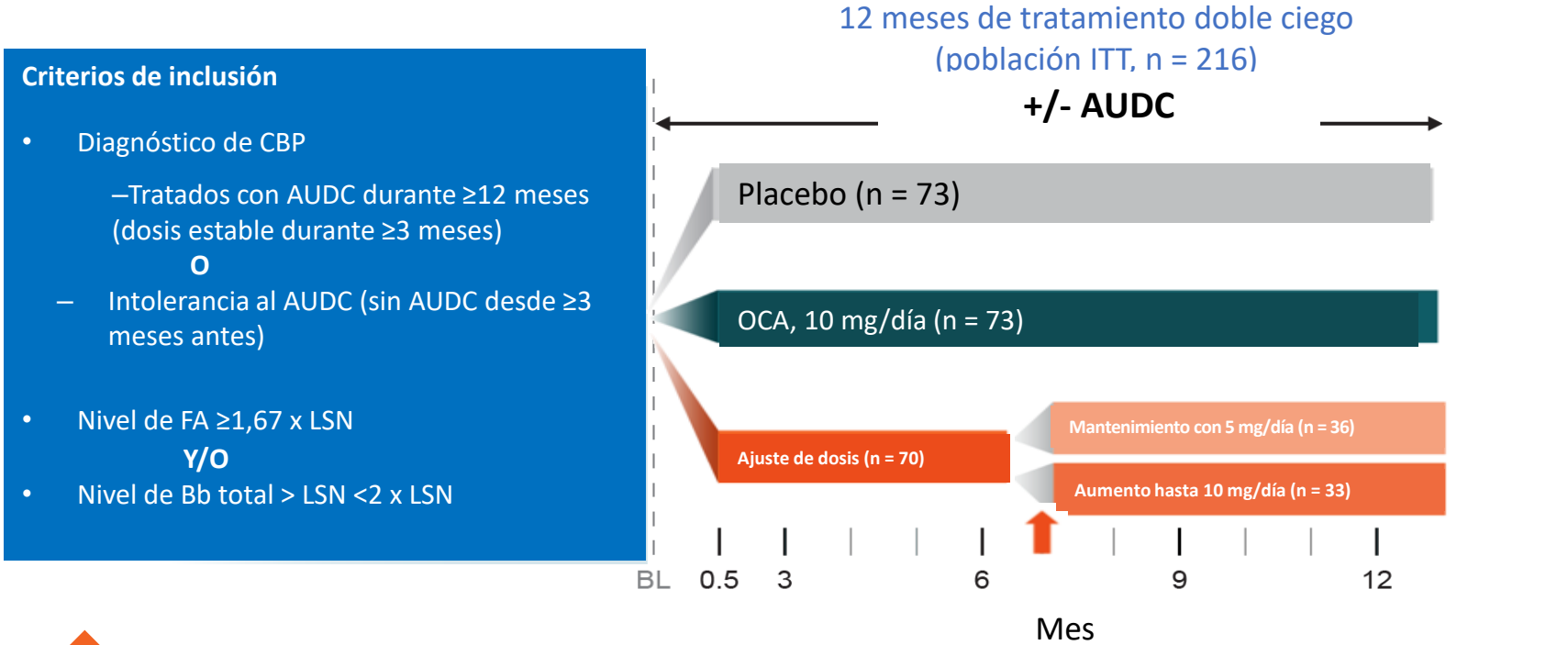


Liu X et al Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. [Nature Genetics](#) volume 42, pages658–660 (2010)

Target	Agent	Study design	Inclusion criteria	Duration	No. patients	Main results
Immunity	Ustekinumab	Open-label	Inadequate response to UDCA	28 wk	20	Modest decrease in ALP (-12%)
Immunity	Rituximab (1,000 mg x2)	Open-label	Inadequate response to UDCA	6-10 mo	14	Modest decrease in ALP (-16%) at 6 months
Immunity	Rituximab (1,000 mg x2)	Randomised Placebo-controlled phase II	Moderate or severe fatigue	12 mo	57	No improvement in fatigue score
Cholestasis	Seladelpar (50 or 200 mg/d)	Randomised Placebo-controlled phase II	Inadequate response to UDCA	12 wk	70	-53% to -63% decrease in ALP 3 grade-3 ALT increases
Cholestasis	Seladelpar (5-10 or 10 mg/d)	Randomised dose ranging phase II	Inadequate response to UDCA	52 wk	119 (results in 34)	-47% and -46% decrease in ALP No ALT flare
Cholestasis	NGM282	Randomised Placebo-controlled phase II	Inadequate response to UDCA	4 wk	45	-16% to 19% decrease in ALP Diarrhoea in 1/4
Cholestasis	GSK2330672	Placebo-controlled, cross-over, phase II	Pruritus	2 wk	22	Significant decrease in itch scores Diarrhoea in 1/3

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; PBC, primary biliary cholangitis; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal.

Evaluación de la eficacia y tolerancia del Acido Obeticólico (OCA) en los pacientes con CBP de alto riesgo.



↑ «Ajuste de dosis»: la dosis se incrementó de 5 mg a 10 mg a los 6 meses si no se había alcanzado el criterio de valoración principal compuesto y si la tolerancia era satisfactoria

Criterio compuesto de eficacia:
Porcentaje de pacientes que alcanzan a los 12 meses un nivel de:
FA $< 1,67 \text{ LSN}$ y Disminución de FA $\geq 15 \%$ (desde el valor basal) y Bilirrubina total $\leq \text{LSN}$



Datos del estudio POISE

Objetivo primario compuesto a los 12 meses:

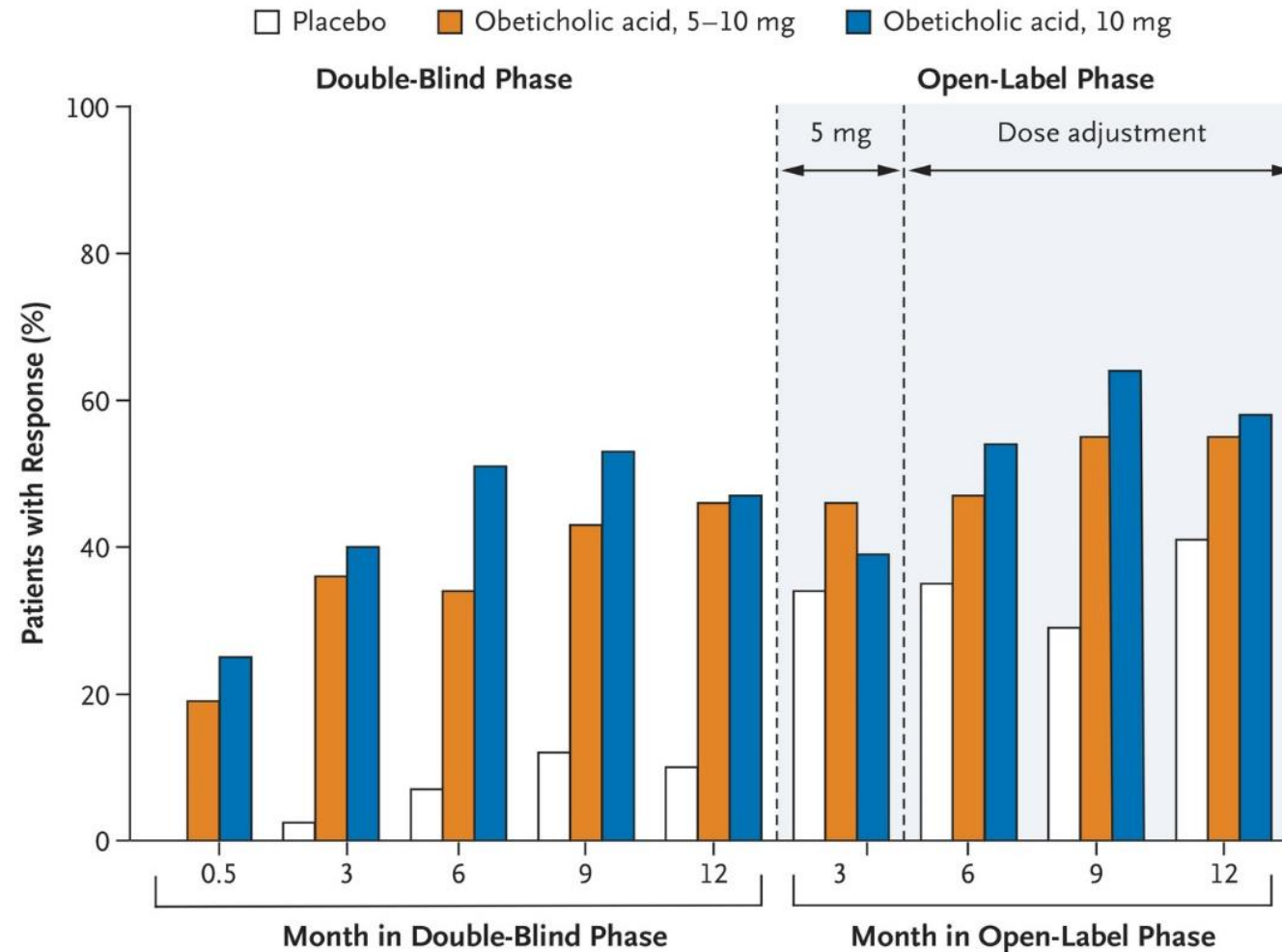
FA < 1.67x LSN

Y

Bilirrubina normal

Y

Descenso de FA ≥ 15% desde niveles basales.

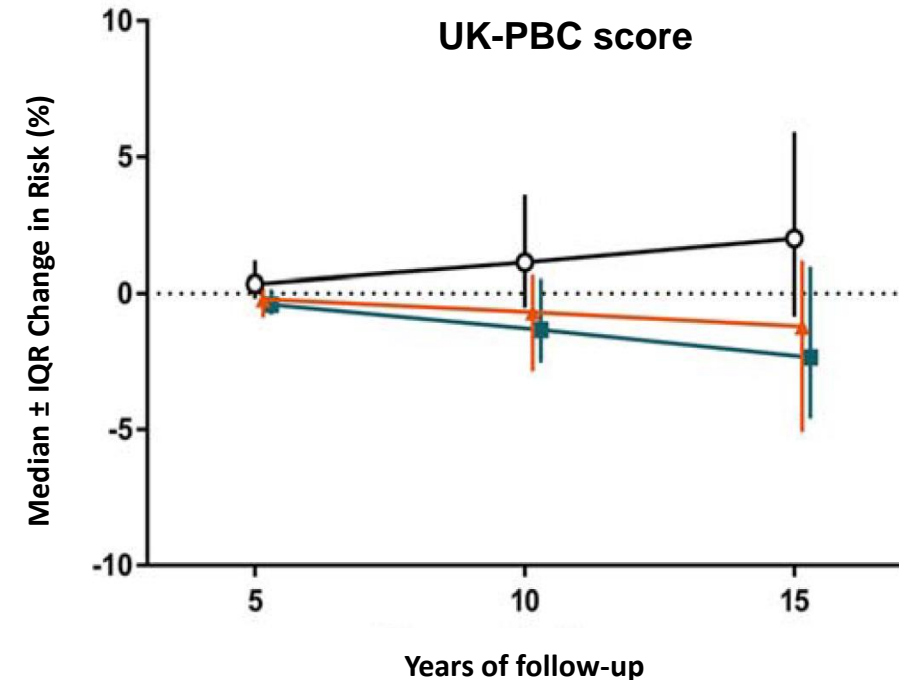
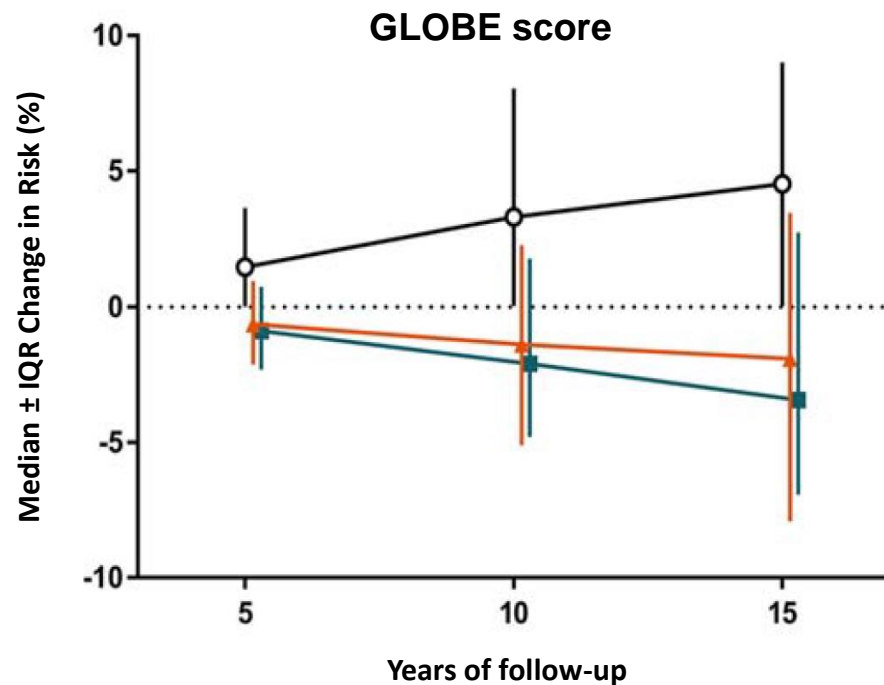


No. of Patients

Placebo	73	73	73	73	73	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5–10 mg	70	70	70	70	70	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	73	73	73	73	64	59	61	59



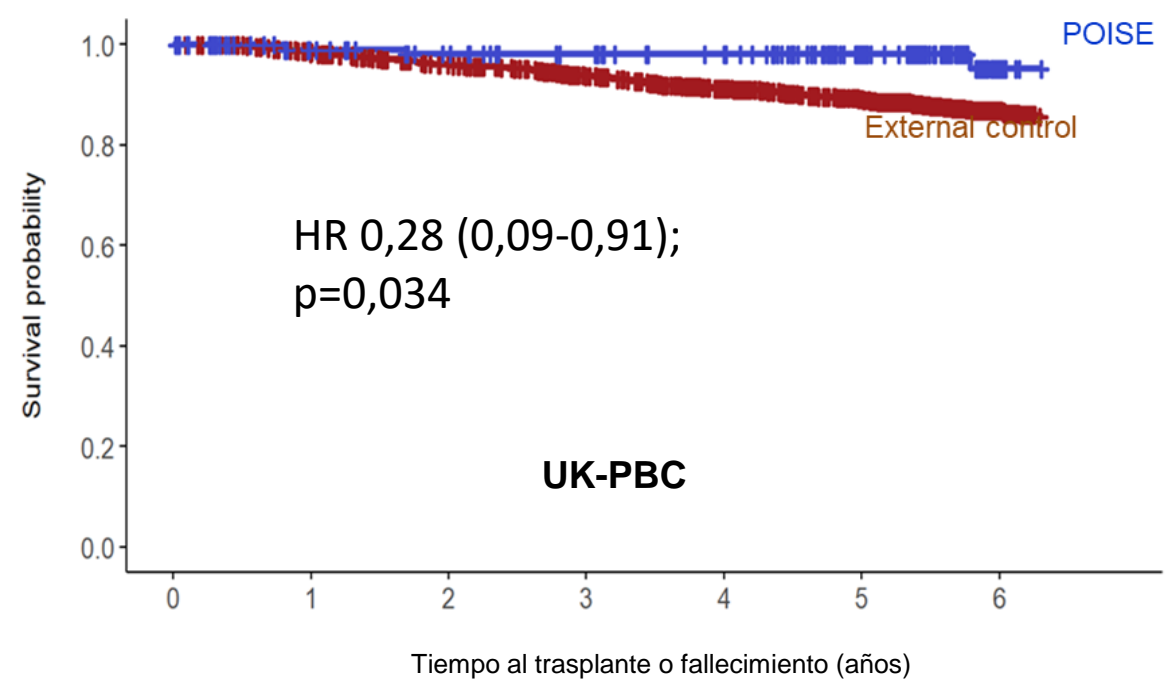
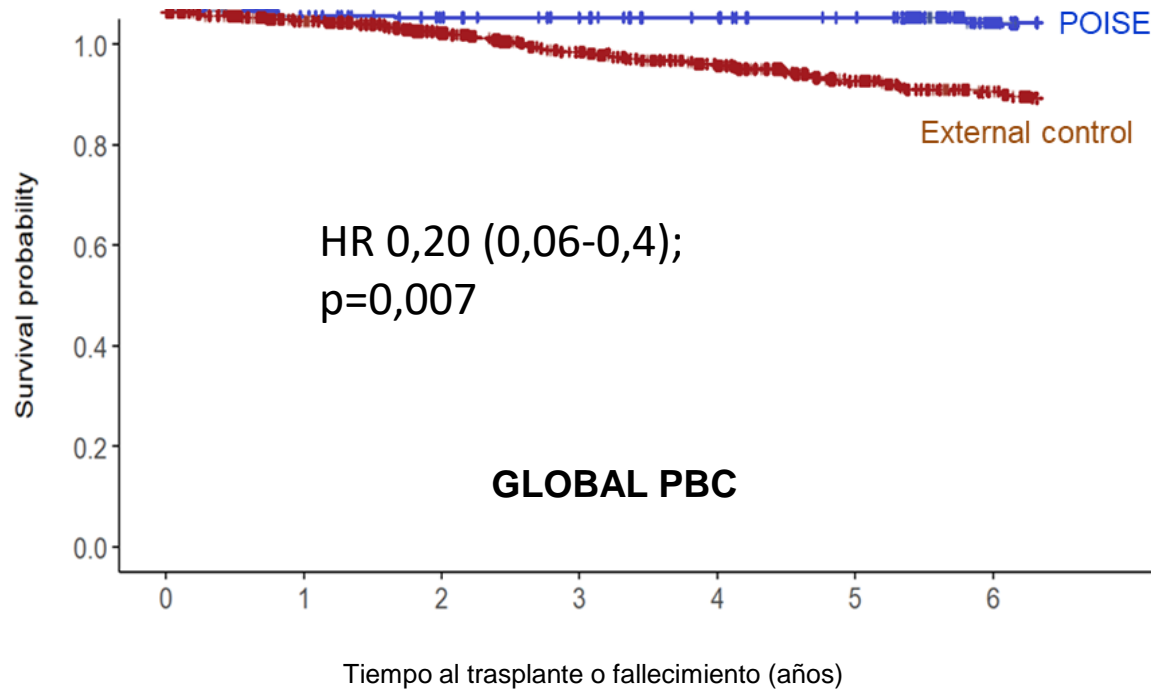
OCA mejora las escalas de riesgo GLOBE y UK-PBC y predice una mayor supervivencia libre de transplante.



- Placebo ± UDCA (n=68)
- OCA 5-10 mg ± UDCA (n=60)
- OCA 10 mg ± UDCA (n=59)

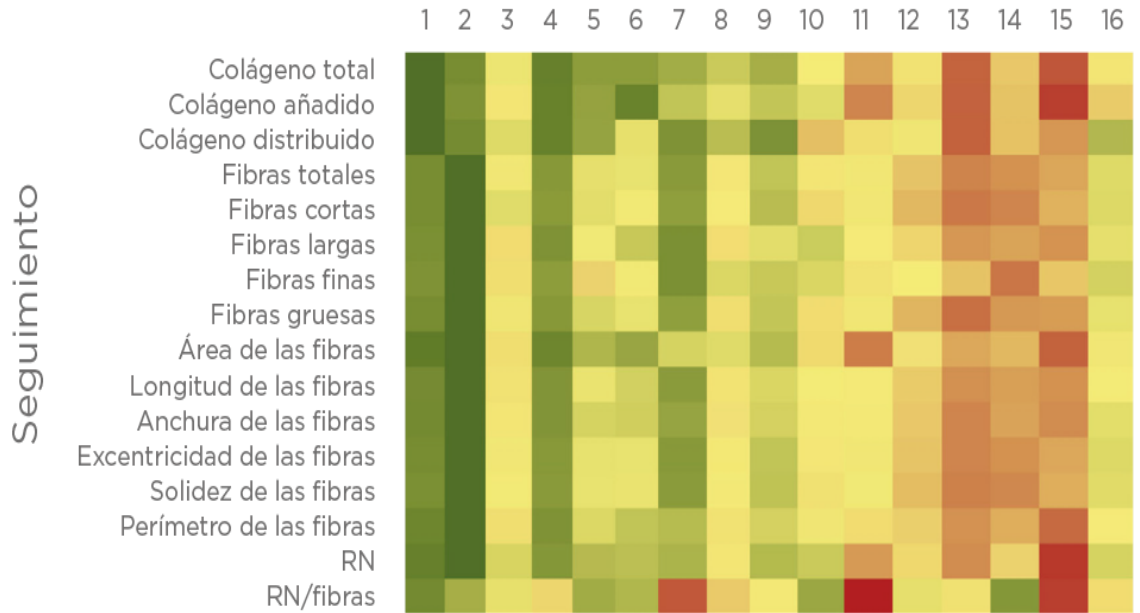
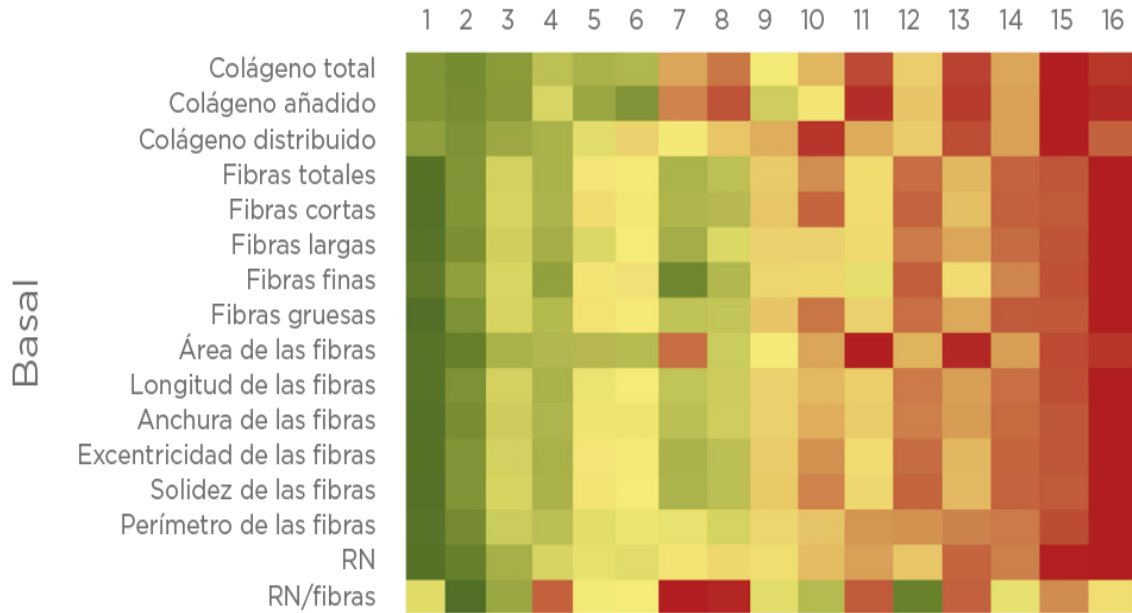


Los pacientes tratados con OCA tuvieron mayor supervivencia libre de trasplante que los grupos controles externos¹ [Inverse Probability Treatment Weighting (IPTW) analysis]



Nº Eventos	Poise (209)	Global PBC (1391)	UK PBC (2135)
Nº Eventos	3	146	281
Trasplante	0	52	119
Fallecimiento	3	94	162

Subanálisis del POISE (n=17; 3 años de seguimiento con OCA)



- Estabilization in fibrosis (71%)
- Mejoria de la perdida ductular (76%)
- Ductopenia (82%)
- Reaccion ductular (82%)
- Hepatitis de la interfase (100%)
- Hepatitis lobulillar (94%).
- Reduccion del área del colágeno; $P = .013$
- Densidad de las fibras del colágeno; $P = .021$
- Reticulacion del colágeno; $P = .008$
- Escala compuesta de la fibrosis ($P = .002$).

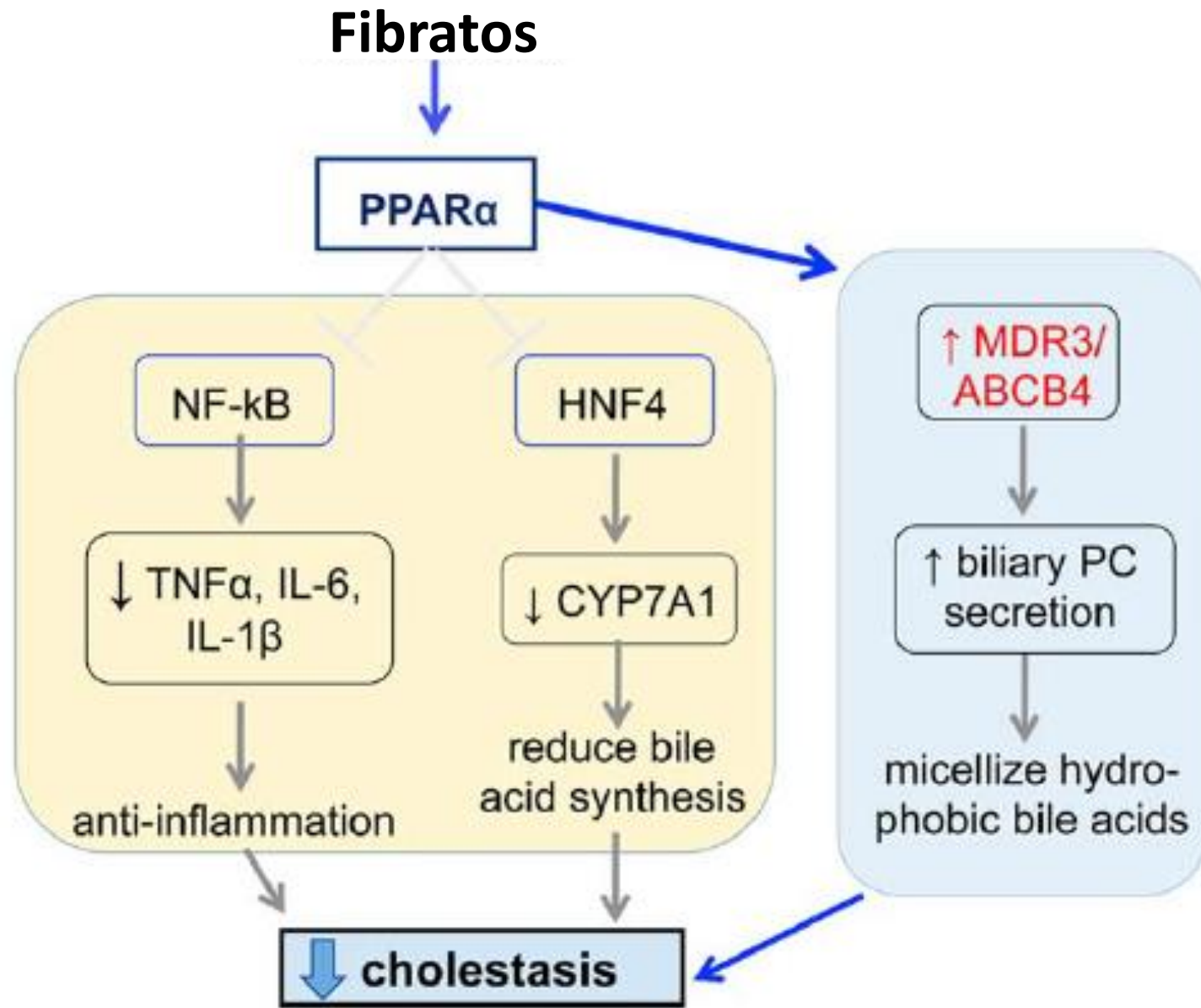


Acido Obeticólico: Aspectos prácticos

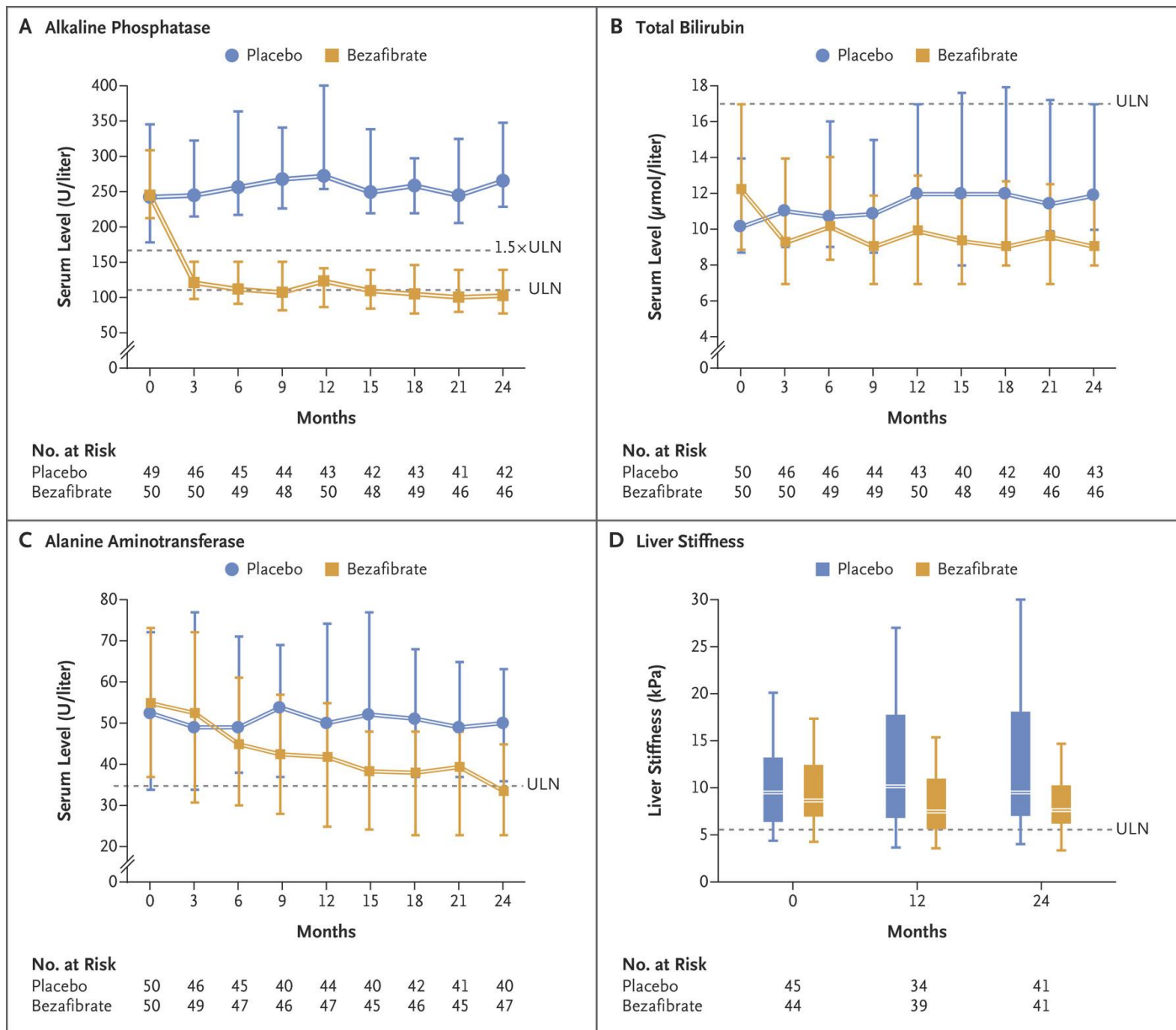
- Se debe comenzar OCA a dosis de 5mg/dia en pacientes sin cirrosis o cirrosis CPT-A.
- Si prurito difícil de tratar :
 - Pausa de 2 semanas
 - Disminución de la dosis a 5mg/cada dos dias
 - Añadir fibratos.
- Aumentar a 10mg/dia a los 6 meses segun eficacia y tolerancia.

Acido Obeticólico: Aspectos prácticos

- Cirrosis CPT B o C:
 - Comenzar 5mg/semana
 - Aumentar progresivamente a los 6 meses segun eficacia y tolerancia hasta 10mg 2 veces/semana
- Cirrosis CPT A: No necesita disminución de la dosis.

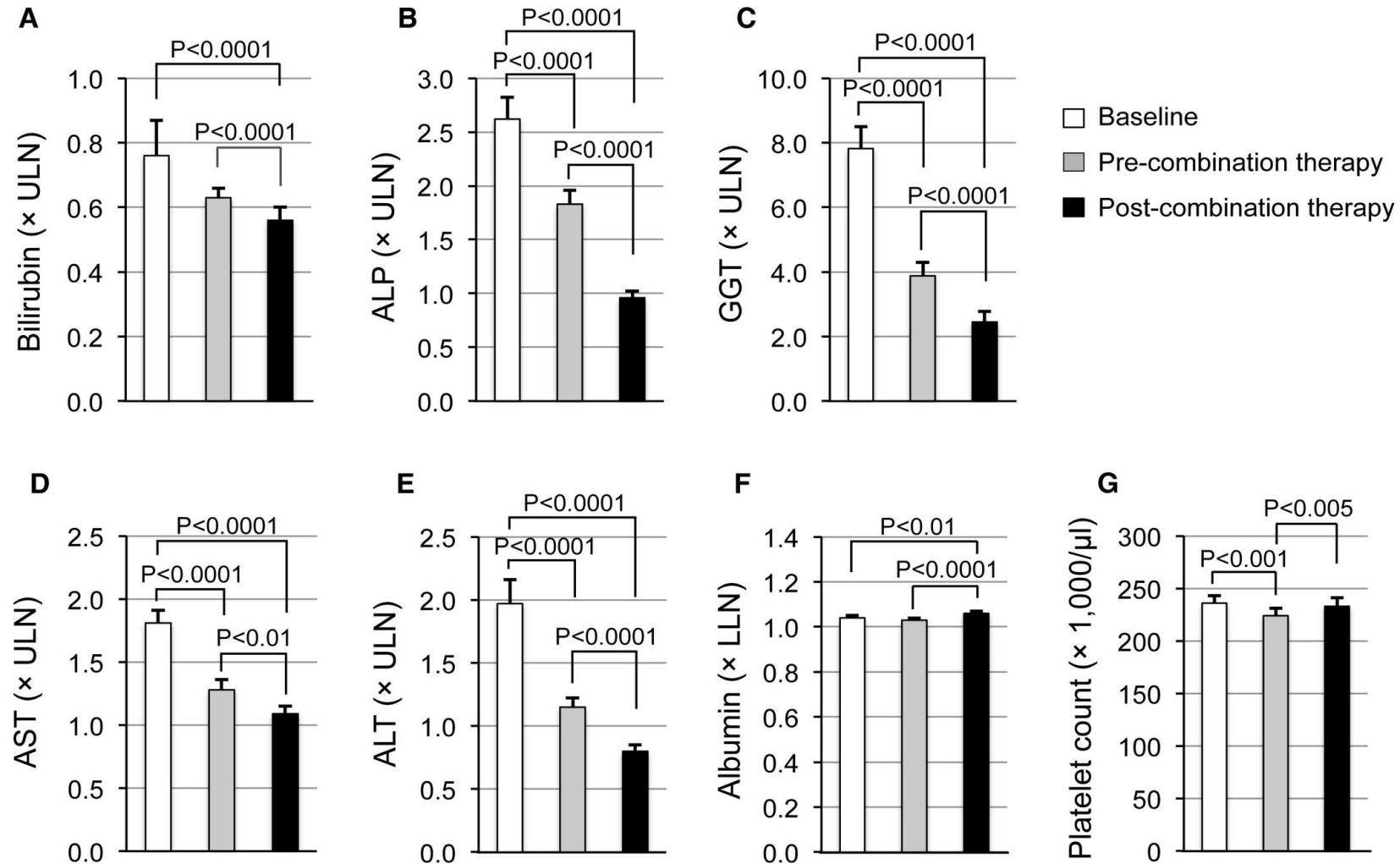


BEZURSO



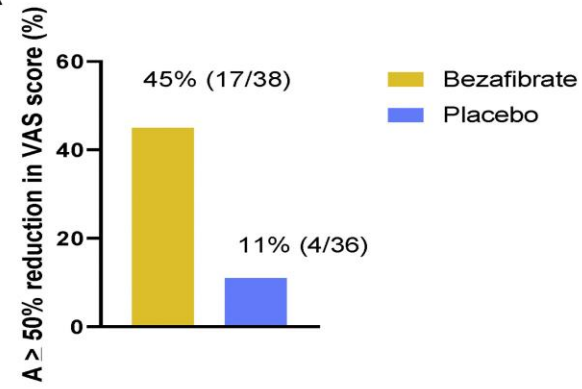
Retrospective cohort (n = 873) from the Japan PBC Study;; n=118 patients who had received UDCA monotherapy for at least 1 year followed by combination therapy with UDCA+BF for at least 1 year

Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis

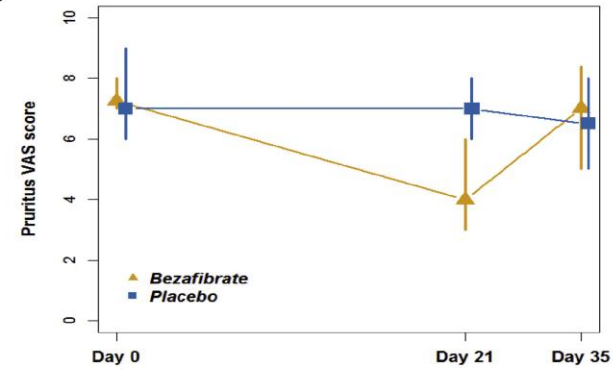


Fibratos en el manejo del prurito en las colangiopatías fibrosantes

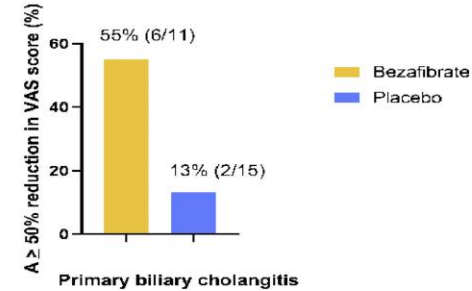
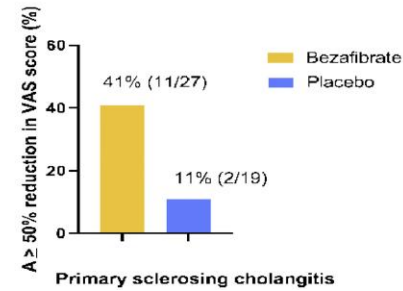
A



B



C



Data Update of IBER-PBC Leading Cooperative Group.

Received: 17 July 2020



First decision: 2 September 2020

Accepted: 10 November 2020

DOI: 10.1111/apt.16181

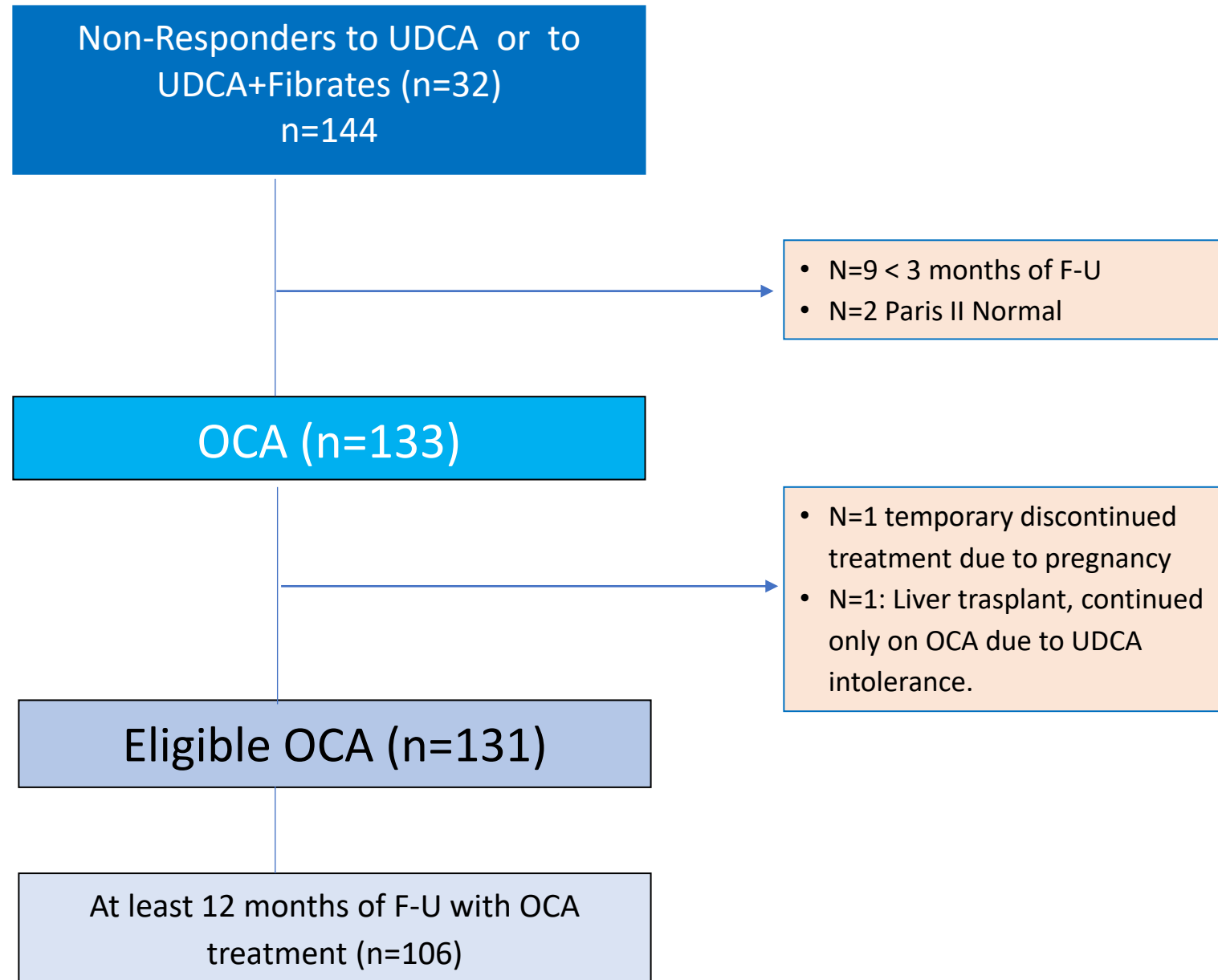
AP&T Alimentary Pharmacology & Therapeutics WILEY

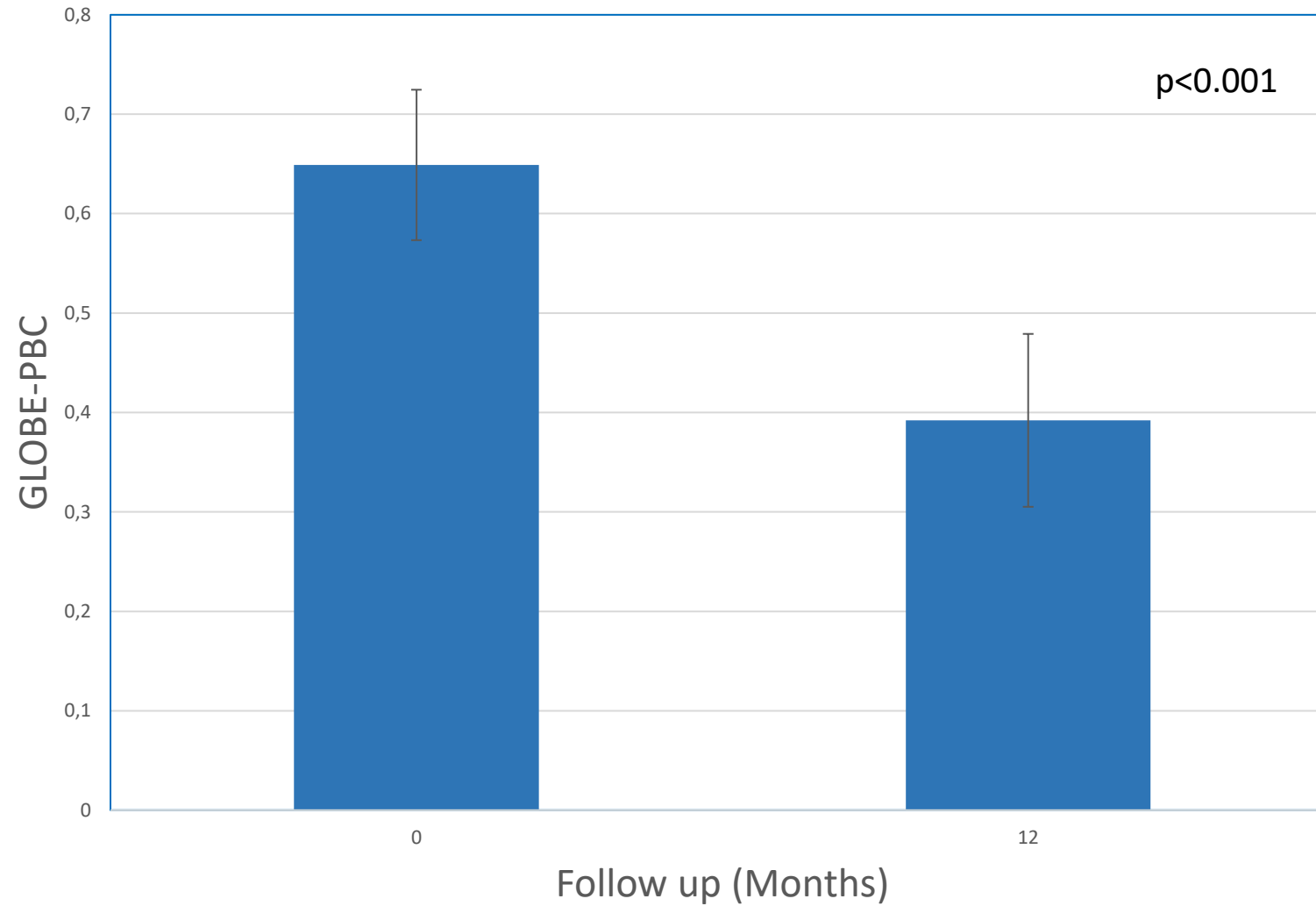
Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicentre cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid

Elena Gomez¹ | Luisa Garcia Buey¹ | Esther Molina² | Marta Casado³ | Isabel Conde⁴ | Marina Berenguer⁴ | Francisco Jorquera⁵ | Miguel-Angel Simón⁶ | Antonio Oliveira¹ | Manuel Hernández-Guerra⁷ | Monica Mesquita⁸ | Jose Presa⁸ | Pedro Costa-Moreira⁹ | Guilherme Macedo⁹ | Juan I. Arenas¹⁰ | Jose Manuel Sousa¹¹ | Javier Ampuero¹¹  | Rosa M. Morillas¹² | Arsenio Santos¹³ | Armando De Carvalho¹³ | Javier Uriz¹⁴ | Jose A. Carrión¹² | Maria Luisa Gutiérrez¹ | Elia Pérez-Fernández¹ | Conrado M. Fernández-Rodríguez¹  | on behalf of the IBER-PBC leading Cooperative Group



IBER-PBC leading Cooperative Group (17 centros de España y Portugal)





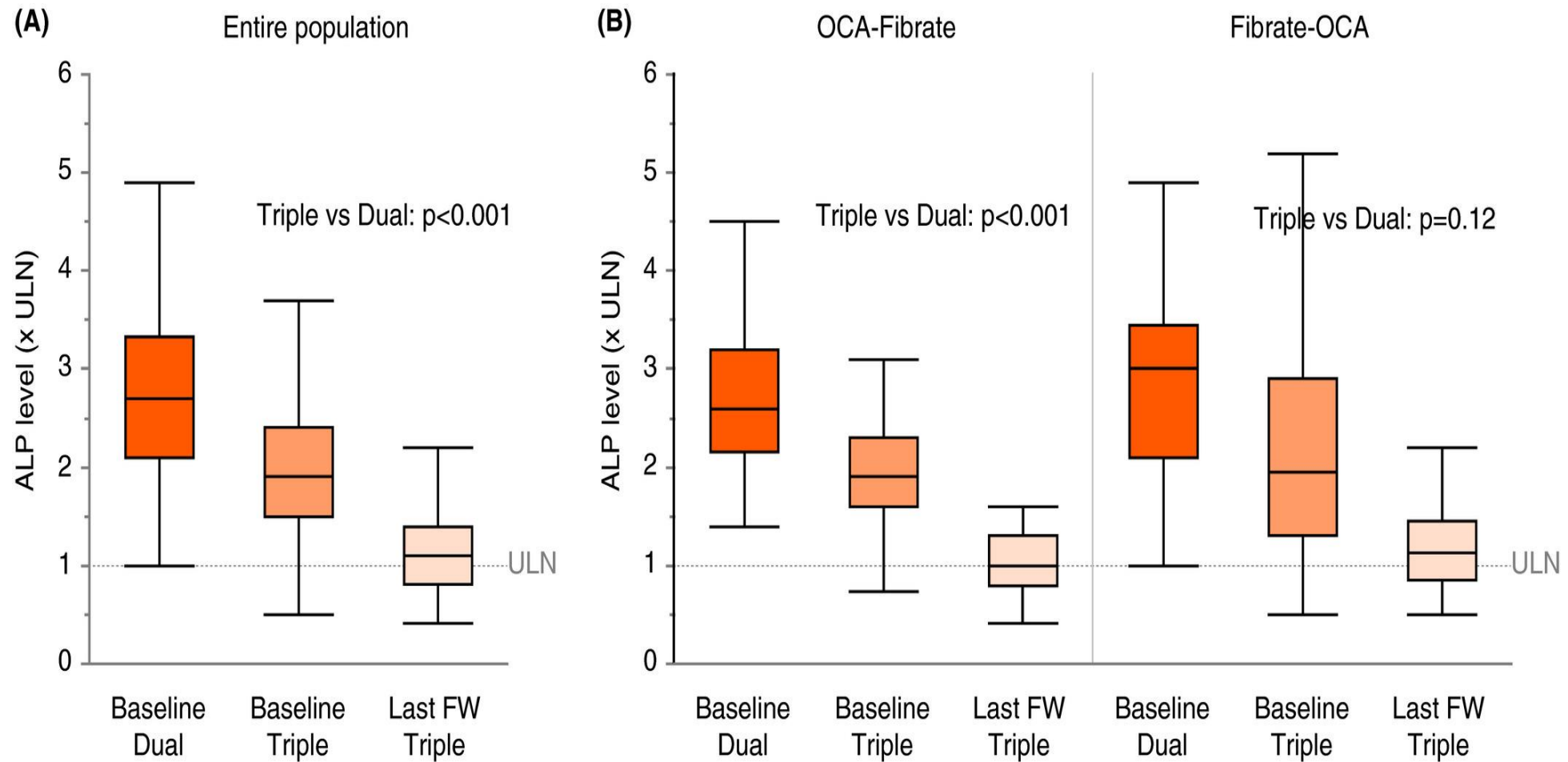
IBER-PBC Cohort. Adverse Events.

Total; n=131

Adverse Events	53 (40.5%)
Serious adverse event (including transplantation) (n, %)	5 (3.8%)
Discontinuation OCA	13 (9.9%)
Pruritus	44 (33.6%)
Other	7 (5.3%)
Fatigue	5 (3.8%)
Headache	3 (2.3%)
Diarrhea	2 (1.5%)
Nausea	1 (0.8%)
Arthralgia	1 (0.8%)
Nasopharyngitis	1 (0.8%)
Decompensation	7 (5.3%)
Liver Transplant	3 (2.3%)



Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis

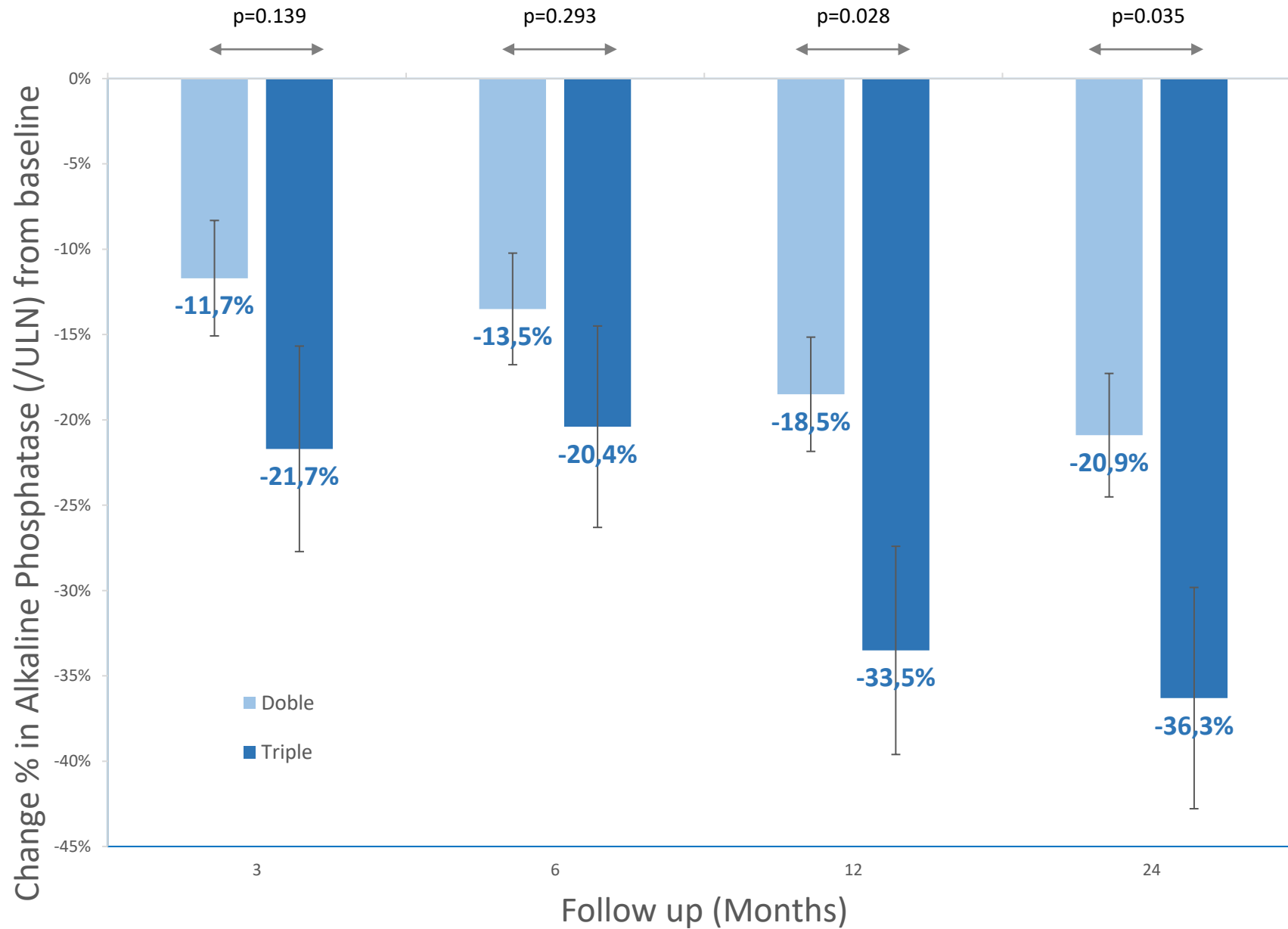


	Total	Dual Therapy (UDCA+OCA)	Triple therapy (UDCA+OCA+Fibrates)	p-value
	N = 131	n=102	n=29	
Age. years (Media. SD)	56.4 ± 10.5	57.7 ± 10.1	52.1 ± 11	0,012
Time since diagnosis. years (Median. IQR)	9.4 (4 - 13.8)	10.9 (4.1 - 15.4)	7.9 (3.9 - 11.3)	0,100
Females (n. %)	124 (94.7%)	97 (95.1%)	27 (93.1%)	0,650
AMA+ (n. %)	108 (82.4%)	83 (81.4%)	25 (86.2%)	0,546
ANA + (n. %)	76 (58%)	39 (38.2%)	16 (55.2%)	0,103
Cirrhosis (n. %)	37 (28.2%)	29 (28.4%)	8 (27.6%)	0,929
CPT A5-A6 (n)	30	23	7	
CPT B7-B8 (n.)	7	7		
Oesophageal varices (n. %)	19 (14.5%)	14 (13.7%)	5 (17.2%)	0,765
Other autoimmune diseases (n. %)	29 (22.1%)	23 (22.5%)	6 (20.7%)	0,831
Previous fibrates therapy (n. %)	32 (24.4%)	17 (16.7%)	15 (51.7%)	<0.001
Concomitant fibrates (n. %)	29 (22.1%)		29	
Liver biopsy (n. %)	84 (64.1%)	63 (61.8%)	21 (72.4%)	0,291
Baseline OCA dosage, years (Median, IQR)	5 (5 - 5)	5 (5 - 5)	5 (5 - 5)	0,423
Alkaline Phosphatase xULN (Median, IQR)	2.1 (1.8 - 2.9)	2 (1.8 - 2.8)	2.4 (2 - 4.2)	0,036
ALTxULN (Median, IQR)	1.2 (0.8 - 2.1)	1.3 (0.8 - 2)	1.1 (1 - 2.3)	0,675
ASTxULN (Median, IQR)	1.3 (1 - 1.9)	1.3 (1 - 1.9)	1.3 (1 - 2)	0,502
Bilirubin x ULN (Median, IQR)	0.62 (0.48 - 0.92)	0.6 (0.5 - 0.8)	0.9 (0.6 - 1.1)	0,004
Platelet count, x10 ⁹ cells/ml (Median, IQR)	224 (142 - 297)	221 (131.5 - 290.5)	267.5 (150.5 - 326)	0,187
INR (Median, IQR)	1 (0.9 - 1)	1 (1 - 1)	1 (0.9 - 1.1)	0,764
Albumin, g/dL (Median, IQR)	4.2 (3.9 - 4.4)	4.2 (3.9 - 4.4)	4.2 (4 - 4.5)	0,424
IgG, mg/dL (Median, IQR)	1311 (1111.5 - 1544.5)	1290 (1074.3 - 1542.3)	1343 (1150 - 1750)	0,472
IgM, mg/dL (Median, IQR)	323 (194 - 442)	323 (191.5 - 426)	303 (193 - 626.8)	0,869
Cholesterol, mg/dL (Median, IQR)	224 (194 - 258)	225 (192.5 - 259.5)	216 (195 - 256)	0,974
Triglycerides, mg/dL (Median, IQR)	92.5 (69.8 - 126)	91 (70 - 123)	94 (68 - 158)	0,571
Transient elastography, kPa (Median, IQR)	8 (6.4 - 13.7)	7.9 (6.2 - 12.8)	9.2 (7 - 19.9)	0,271
MELD (Median, IQR)	6 (6 - 7)	6 (6 - 7)	6.5 (6 - 8)	0,329
APRI (Median, IQR)	0.6 (0.4 - 1.1)	0.6 (0.4 - 1.1)	0.7 (0.4 - 1.2)	0,939
FIB-4 (Median, IQR)	1.7 (1.1 - 2.7)	1.7 (1.1 - 2.8)	1.2 (0.9 - 2.6)	0,085
Follow up months (Median, IQR)	18.43 (12.2 - 26.13)	18.3 (12.2 - 26.6)	21 (11.6 - 24.3)	0,686

Baseline Characteristics.

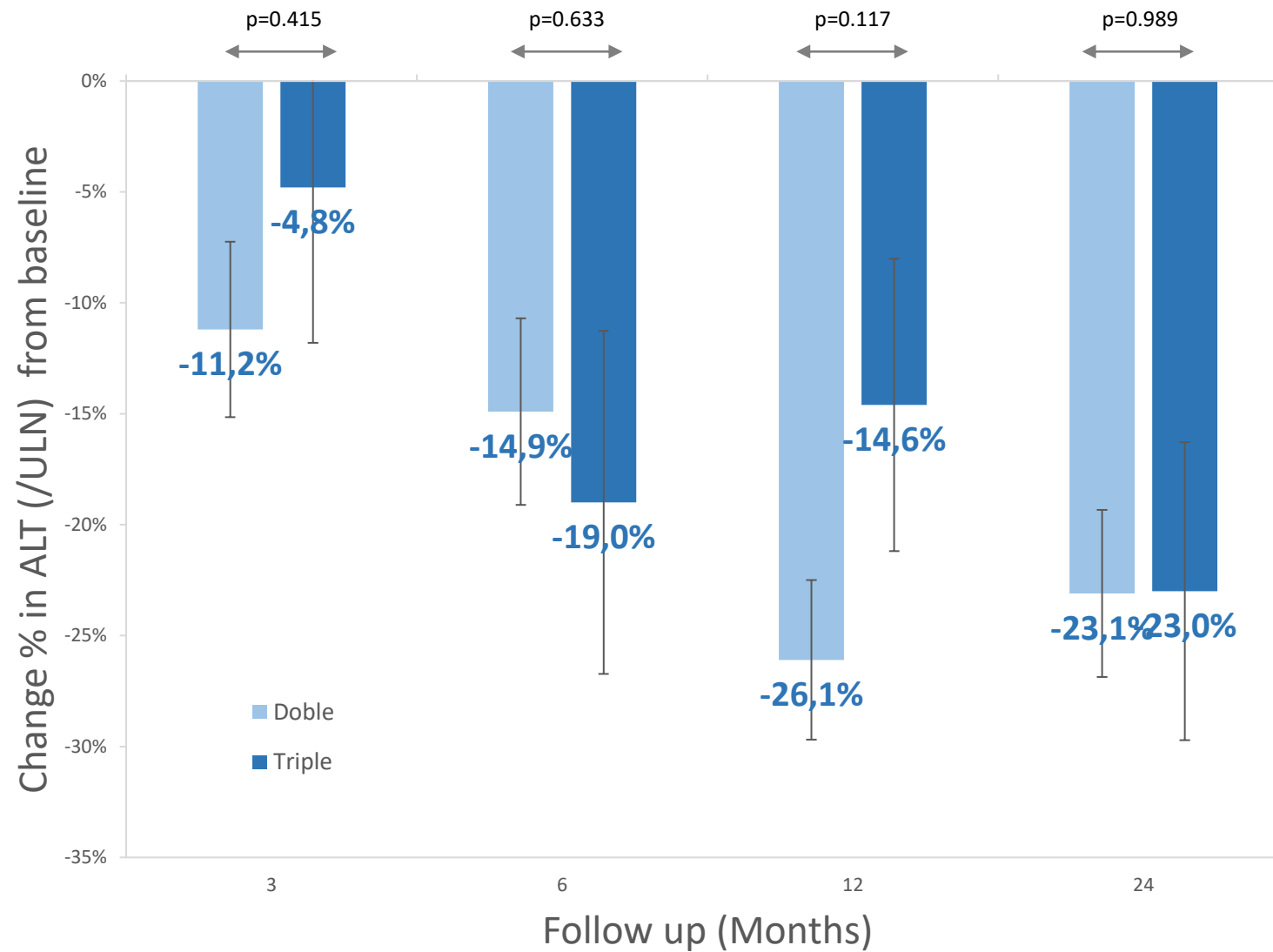
Actualización de la Cohorte Iber-PBC. Datos no publicados



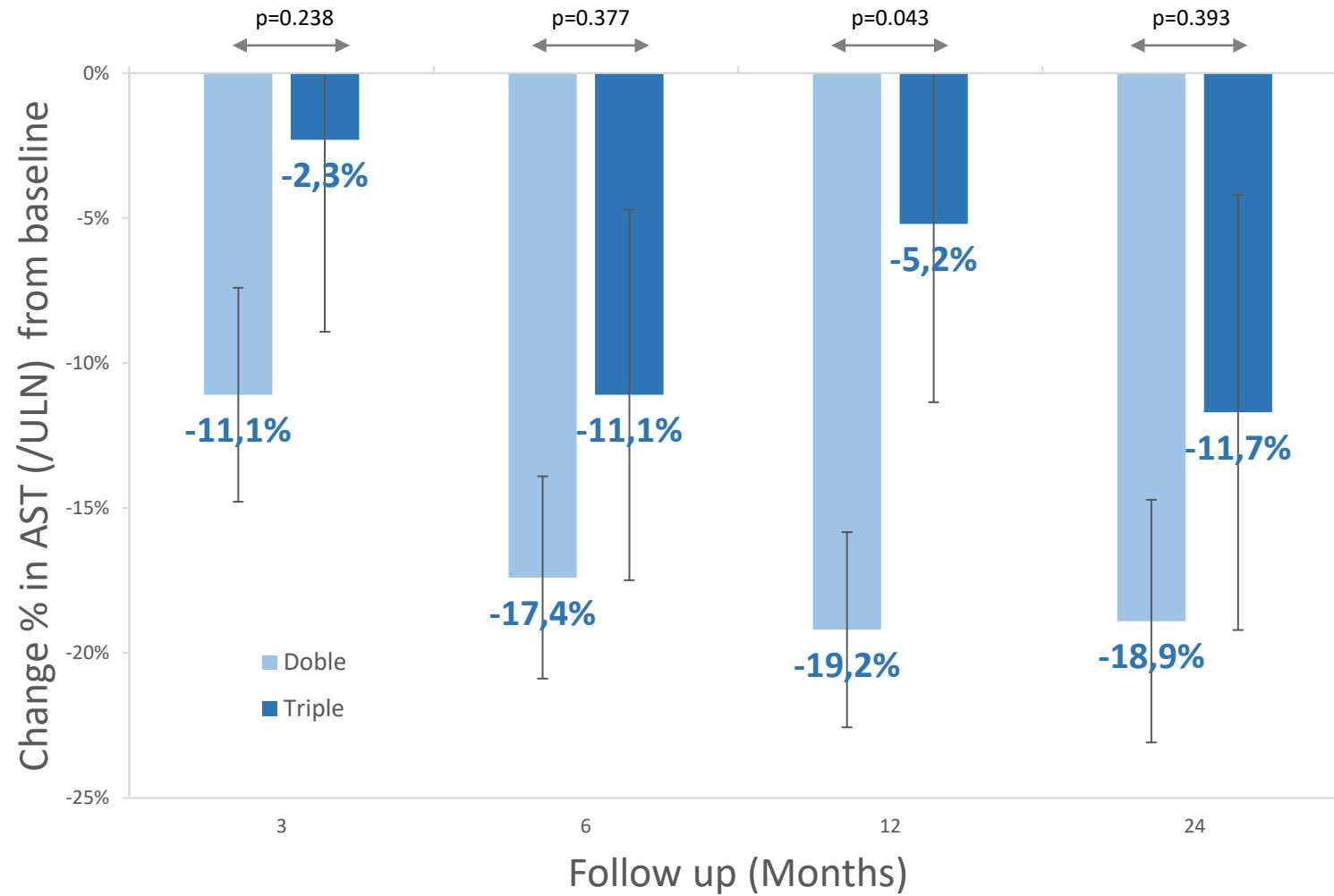


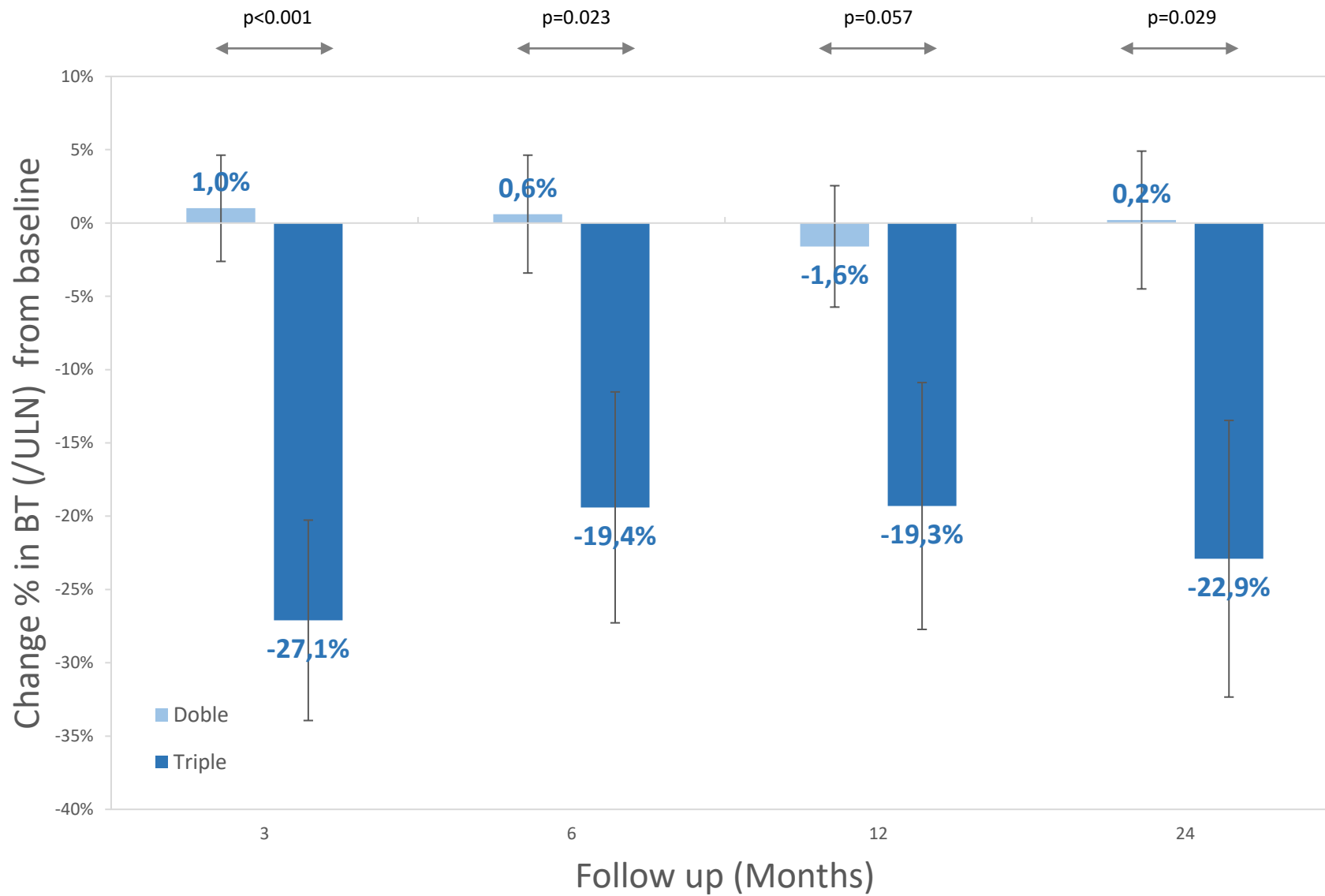
Actualización de la Cohorte Iber-PBC. Datos no publicados





Actualización de la Cohorte Iber-PBC. Datos no publicados





Tratamientos de segunda línea en la CBP (Guía AASLD 2021) (Cambios respecto a la del 2018)

- Valorar el uso de fibratos como tratamiento fuera de FT en CBP y respuesta inadecuada al AUDC. Su uso se desaconseja en pacientes con hepatopatía descompensada.
- OCA está contraindicado en pacientes con cirrosis avanzada. Descompensación actual o previa (Ej. encefalopatía, coagulopatía, ascitis, VVEE, o trombocitopenia persistente). Además, recomendamos monitorizar cuidadosamente cualquier paciente con cirrosis incluso si no tiene hepatopatía avanzada.

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;00:1–2. <https://doi.org/10.1002/hep.32117>

Sumario.

1. En pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia al AUCD sin cirrosis descompensada, se recomienda ácido obéticoico (OCA) cuando esté disponible, utilizado en combinación con el AUCD o como monoterapia (Grado 2C).
2. En pacientes con respuesta inadecuada al UDCA y sin acceso al OCA, con prurito utilizar bezafibrato en combinación con el UDCA.
3. Precaución con los fibratos en pacientes con cirrosis descompensada, con disfunción renal o si precisan estatinas por otro motivo.
4. Posiblemente la triple terapia, cuando no este contraindicada, será el estándar de tratamiento, si los ensayos clínicos o estudios de practica clínica grandes, confirman su superioridad.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá