

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT/228/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cloruro de maralixibat (Livmarli®) para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Cloruro de maralixibat (Livmarli®) ^[22]	3
Farmacología ^[22]	3
Eficacia ^[22 - 31]	4
Estudio LUM001-304 (ICONIC) ^[24 - 26]	4
Resultados.....	6
Estudios de apoyo ^[27 - 31]	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Evaluaciones por otros organismos.....	10
Seguridad ^[22, 23]	10
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	14
Grupo de Expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	20

Introducción

El síndrome de Alagille (SALG) es una enfermedad rara y multisistémica, de origen genético autosómico dominante, causada por mutaciones heterocigóticas en los genes JAG1 y NOTCH2. Se estima que, en un 60% de los casos, la enfermedad surge a partir de una mutación nueva ("de novo"), es decir, sin haber sido heredada de los padres [1]. Estas mutaciones afectan a la vía de señalización Notch, lo que a su vez provoca alteraciones en el desarrollo de varios órganos, como los conductos biliares, el corazón y la columna vertebral, comportando además características faciales específicas [1 - 6].

La expresividad variable del fenotipo clínico y la falta de relaciones genotipo-fenotipo suponen grandes desafíos diagnósticos y terapéuticos. La gravedad del síndrome varía mucho, incluso dentro de la misma familia. Los síntomas



van desde tan leves que pasan desapercibidos, hasta lo suficientemente graves como para requerir cirugía cardíaca y / o trasplante hepático [7, 8].

A nivel hepático, el SALG se caracteriza por presentar anomalías en los conductos biliares, como estrechez, malformaciones y una reducción en su cantidad, produciendo colestasis. Esto conduce a la acumulación de bilis en el hígado, dañando el tejido hepático normal y sustituyéndolo con tejido cicatricial, conocido como cirrosis, lo que impide un funcionamiento adecuado del hígado. Los síntomas asociados pueden incluir ictericia, prurito, hipercolesterolemia, fatiga crónica, defectos en el crecimiento y la aparición de depósitos de colesterol en la piel, conocidos como xantomas [9, 10].

Los síntomas relacionados con la colestasis en el SALG conducen a un marcado deterioro de la calidad de vida. El síntoma más debilitante es el prurito intenso, que se encuentra entre los peores de cualquier enfermedad hepática colestásica. Este prurito se relaciona con niveles elevados de sales biliares séricas y puede o no asociarse con ictericia (prurito anictérico). Suelen manifestarse signos significativos de prurito alrededor de los 6 meses de edad, provocando desfiguración de la piel por excoriaciones e interrupción del sueño. Las marcas de arañazos generalmente suelen ser visibles en las orejas, el tronco y los pies [11].

La prevalencia del SALG es de aproximadamente 1/70.000 [12]. En la Unión Europea (UE) afecta a no más de 0,3 de cada 10.000 personas. Esto equivale a un total de 15.000 personas y está por debajo del límite máximo para considerarse una enfermedad rara [13].

Las terapias que buscan reducir la carga total de ácidos biliares en el cuerpo suelen ser efectivas en el tratamiento del prurito. Sin embargo, es probable que existan otros mecanismos subyacentes, ya que los niveles séricos de ácidos biliares no siempre se correlacionan con la gravedad del prurito [14].

El tratamiento farmacológico del prurito en SALG se ha basado en el uso de medicamentos sin indicación específica, se sigue un enfoque escalonado. Para casos leves, se suelen utilizar antihistamínicos, aunque rara vez se emplean como única opción debido a su efecto de corta duración [15]. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) se utiliza en la mayoría de los niños con SALG que presentan colestasis, ya que promueve la excreción de bilis y la vuelve más hidrofílica. Otras terapias utilizadas fuera de indicación incluyen la rifampicina, agentes fijadores de sales biliares (colestiramina), antagonistas opioides (naloxona, naltrexona), antagonistas de la serotonina (ondansetron) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la sertralina o la fluoxetina [14 - 16].

La colestiramina interrumpe la circulación enterohepática y reduce los niveles totales de ácidos biliares corporales al evitar su recaptación en el íleon terminal. Sin embargo, debido a su sabor desagradable y su interferencia con la absorción de alimentos, medicamentos y vitaminas liposolubles, su uso en la práctica clínica está limitado [15]. Se cree que la rifampicina metaboliza los ácidos, reduciendo su pruritogenicidad y facilitando su excreción renal. Los datos publicados, basados en cohortes no controladas, indican que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con rifampicina informan de una mejora significativa del prurito, de duración indeterminada [15, 17].

La naltrexona, un antagonista de los receptores opioides μ (que se encuentran regulados al alza en la colestasis), ha demostrado una mejora al menos mínima en la mayoría de los niños con SALG. Sin embargo, cerca del 30% de los pacientes experimentan síntomas de abstinencia de opioides, como diarrea e irritabilidad [15].

Aunque la sertralina, un ISRS, ha sido efectiva en el tratamiento del prurito colestásico en adultos, se desconoce su mecanismo de acción. La evidencia pediátrica que respalda su uso como terapia adicional para el prurito es limitada [18, 19].

En el caso de pacientes con SALG que presentan prurito resistente al tratamiento farmacológico, es necesario considerar procedimientos quirúrgicos que interrumpan la circulación enterohepática, con proporciones variables de éxito. Las indicaciones para el trasplante hepático en el contexto del SALG suelen ser multifactoriales; sin embargo, en

términos generales, se pueden clasificar como enfermedad hepática en etapa terminal debido a una colestasis persistente o a complicaciones derivadas de la misma (con desnutrición refractaria a la terapia nutricional, prurito intratable y fracturas óseas), y/o enfermedad hepática en etapa terminal con hipertensión portal y complicaciones asociadas, como ascitis y sangrado por varices.

Recientemente, odevixibat ha obtenido una opinión positiva del CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para una extensión de indicación en la que se añade el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG de 6 meses de edad y mayores [20]. El titular de la autorización decidió retirar la solicitud de comercialización para la extensión de indicación relacionada con el SALG [21].

Maralixibat es el primer medicamento autorizado en la UE para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG [22].

Cloruro de maralixibat (Livmarli®) [22]

El cloruro de maralixibat (maralixibat) está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de los dos meses.

Se presenta como solución oral (9,5 mg/ml).

La dosis diana recomendada es de 380 µg/kg/día. La dosis inicial es de 190 µg/kg/día y se debe aumentar a 380 µg/kg/día después de una semana. En caso de baja tolerabilidad, se puede considerar una reducción de la dosis de 380 µg/kg/día a 190 µg/kg/día o la interrupción del tratamiento. Se puede intentar un nuevo aumento gradual de la dosis según la tolerancia. La dosis diaria máxima recomendada para los pacientes que pesan más de 70 kg es de 3 ml (28,5 mg).

La absorción de maralixibat es relativamente superior cuando se administra en ayunas, aunque no es necesario ningún ajuste de dosis por los efectos de los alimentos. Maralixibat se puede tomar antes (con hasta 30 minutos de antelación) o durante el transcurso de una comida, por la mañana. No se ha estudiado si la solución oral de maralixibat puede mezclarse directamente con alimentos o líquidos antes de la administración, por lo que esto debe evitarse.

Debido a su absorción mínima, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No obstante, se recomienda una monitorización estrecha en enfermedad hepática terminal o progresión a la descompensación.

Este medicamento se ha autorizado en circunstancias excepcionales. Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y su ficha técnica o resumen de las características del producto se actualizará cuando sea necesario.

Se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes para los que no se pueda establecer un beneficio terapéutico después de 3 meses de tratamiento diario continuo con maralixibat.

Farmacología [22]

Maralixibat es un inhibidor selectivo y reversible del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés). Actúa localmente, en la sección distal del íleon, reduciendo la recaptación de ácidos biliares y aumentando su aclaramiento a través del colon. Esto hace que se elimine del organismo un exceso de ácidos biliares, con lo que se alivian los síntomas del prurito colestásico.

Cualquier enfermedad, medicamento o intervención quirúrgica que pueda afectar a la movilidad gastrointestinal o circulación enterohepática de los ácidos biliares tiene el potencial de afectar a la eficacia de maralixibat.

Eficacia [22 - 31]

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de maralixibat en el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG se evaluó en el estudio LUM001-304, de fase IIb, internacional, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo durante cuatro semanas, seguido de un periodo abierto de extensión.

Además, se dispone de dos estudios de apoyo: LUM001-301 y LUM001-302 controlados con placebo, empleando dosis más bajas de maralixibat, y dos estudios de extensión a largo plazo LUM001-303 (extensión de LUM 001-302) y LUM001-305 (extensión de LUM001-301).

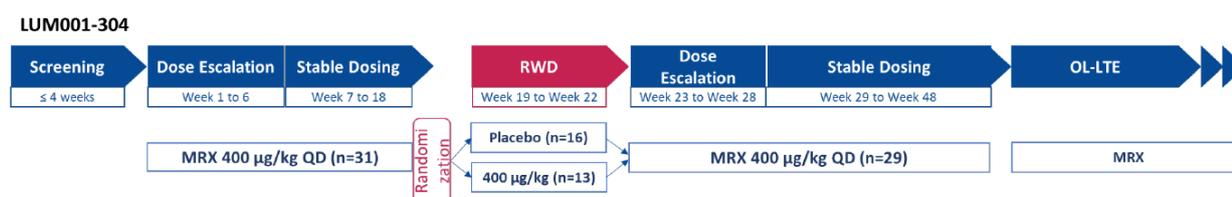
Finalmente, también se analiza el estudio MRX-801 de fase II, multicéntrico, abierto, cuyo objetivo fue evaluar la tolerancia y seguridad de maralixibat en niños menores de 12 meses con diagnóstico de SALG.

Estudio LUM001-304 (ICONIC) [24 - 26]

El estudio constaba de los siguientes cuatro periodos (ver figura 1).

- Preinclusión (n=31): abierto, de 18 semanas de duración (6 semanas de escalada de dosis). Todos los participantes recibieron hasta 380 µg/kg de maralixibat una vez al día (QD) (equivalente a maralixibat clorhidrato 400 µg/kg).
- Periodo de retirada aleatorizado (n=29): doble ciego de 4 semanas (semanas 19-22) de duración en la que los pacientes fueron aleatorizados en un esquema 1:1: para continuar el tratamiento con maralixibat o recibir placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat).
- Periodo abierto: todos recibieron maralixibat en régimen abierto a una dosis de 380 µg/kg una vez al día hasta la semana 48. Los pacientes a los que se cambió desde el tratamiento previo con placebo tuvieron que recibir una pauta de aumento de la dosis, durante 6 semanas, similar a la pauta inicial.
- Periodo extendido abierto opcional (OLE) (n=23): a partir de la semana 100 se pudo aumentar la dosis de maralixibat hasta un máximo de 800 µg/kg/día (400 µg/kg dos veces al día [BID]), en función de las evaluaciones de eficacia (niveles de ácidos biliares séricos (ABS) y puntuación ItchRO(Obs)) y de la seguridad.

Figura 1. Diseño estudio LUM001-304.



Se incluyeron pacientes de 12 meses a 18 años con diagnóstico de SALG y evidencia de colestasis con al menos uno de los siguientes criterios:

- Ácido biliar sérico total > 3 veces el límite superior normal (LSN) para la edad.
- Bilirrubina conjugada > 1 mg/dL.
- Deficiencia de vitaminas liposolubles no explicables por otras causas.
- GGT > 3 veces LSN para la edad.
- Prurito intratable explicable sólo por enfermedad hepática, con una puntuación media diaria > 2 en la escala ItchRO en dos semanas consecutivas durante el periodo de preselección, previo a la dosificación.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Diarrea crónica que requiere fluidos intravenosos continuos o intervención nutricional.
- Interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática.
- Trasplante hepático previo.
- Cirrosis descompensada ([ALT] >15 veces LSN, INR >1,5 [que no responde a la terapia con vitamina K], albúmina <3,0 g/dl, antecedentes o presencia de ascitis clínicamente significativa, hemorragia varicosa y/o encefalopatía).
- Historia o presencia de otra enfermedad hepática concomitante.
- Antecedentes o presencia de cualquier otra enfermedad o afección conocida que interfiere con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos, incluido el metabolismo de las sales biliares en el intestino (p. ej. enfermedad inflamatoria intestinal).
- Antecedentes o presencia de cálculos biliares o cálculos renales.
- Peso corporal > 50 kg.

Respecto a las características basales de los participantes, todos los pacientes presentaron mutaciones en el gen JAG1, padecían de colestasis crónica, tenían retraso en el crecimiento, tanto en altura como en peso (z-scores -1,70 (1,34) y -1,70 (1,18) respectivamente). Los valores medios basales de ABS y parámetros hepáticos eran elevados, aunque 9 pacientes tenían valores normales o solo levemente elevados en el momento inicial. La media (DE) de la edad fue 5,4 años (4,25) y la mediana 5,0 años. El 61,3% eran varones, el 25,8% tenían antecedentes familiares de SALG. Un 93,5% habían recibido algún tratamiento para el prurito previo a ser incluidos en el ensayo. El prurito medido por la puntuación matutina promedio semanal ItchRO(Obs) (DE) fue de 2,909 (0,5480) y para ItchRO(Pt) (DE) 2,903 (0,6616). La media de los niveles ABS (DE) fue de 283,43 (210,569) ($\mu\text{mol/L}$). Un 90,3% de los pacientes recibieron al menos un medicamento para tratar el prurito al inicio del ensayo (74,2% y 80,6% de los pacientes recibieron rifampicina y ácido ursodesoxicólico, respectivamente). En todo momento, la coadministración de resinas secuestradoras de ácidos biliares estaba prohibida. Desde el inicio hasta la semana 22, no se permitieron nuevos medicamentos antipruriginosos, y los medicamentos preexistentes tuvieron que permanecer estables. En general, las características en ambos grupos estuvieron equilibradas, aunque en el grupo asignado a maralixibat en el periodo controlado con placebo los niveles medios de ABS fueron más elevados que los del grupo placebo, 317,97 $\mu\text{mol/L}$ vs. 249,56 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente.

La variable principal de eficacia fue el cambio medio en los niveles séricos de ácidos biliares en ayunas (ABS) durante el periodo de ensayo comparativo con placebo (semanas 19-22) en aquellos pacientes tratados con maralixibat en el periodo de preinclusión que habían logrado una reducción de los niveles de ABS de al menos el 50% desde el nivel basal hasta la semana 12 o la semana 18 (población por intención de tratar modificada, en adelante ITTm). Cinco participantes en el grupo maralixibat y diez participantes en el grupo placebo cumplieron con los criterios de reducción de niveles de ABS preespecificados.

Las principales variables secundarias fueron:

- el cambio desde la semana 18 a la semana 22 en los niveles de ABS en ayunas, el prurito evaluado con la escala ItchRO (ItchRO[Obs] e ItchRO[Pt]), y función hepática (ALP, ALT, bilirrubina total y directa) en la población por intención de tratar,
- el cambio desde el inicio hasta la semana 18 en los niveles de ABS en ayunas, el prurito evaluado con la escala ItchRO (ItchRO[Obs] e ItchRO[Pt]), y función hepática (ALP, ALT, bilirrubina total y directa) en la población por intención de tratar.

Otras variables adicionales incluyeron:

- el análisis de respondedores en las semanas 18, 48, 60, 72, 84, 96 y 100 en el prurito evaluado con la escala ItchRO (ItchRO[Obs] e ItchRO[Pt]), y la escala de rascado clínico (CSS, por sus siglas en inglés),
- el cambio desde el inicio hasta las semanas 18, 22, 48 y posteriormente cada 12 semanas en los niveles de ABS en ayunas, el prurito evaluado con la escala ItchRO (ItchRO[Obs] e ItchRO[Pt]), y función hepática (ALP, ALT, bilirrubina total y directa) y otros biomarcadores de colestasis,
- el cambio desde el inicio en las escalas PedsQL, escala de xantoma, desarrollo físico (peso, altura) durante todo el periodo de tratamiento.

Respecto al prurito, el ItchRO es una escala validada de 0 a 4, donde 0 significa "ninguna", 1 "leve", 2 "moderada", 3 "grave" y 4 "muy grave". Se ha demostrado que los cambios en la puntuación del ItchRO de 1,0 o más puntos tienen un significado clínico. El ItchRO(Obs) fue completado por cuidadores y fue la base de la variable de prurito. El ItchRO(Pt) evaluado por el paciente fue completado de forma independiente por participantes de 9 años o más y con la ayuda de un cuidador para participantes de 5 a 8 años.

Resultados

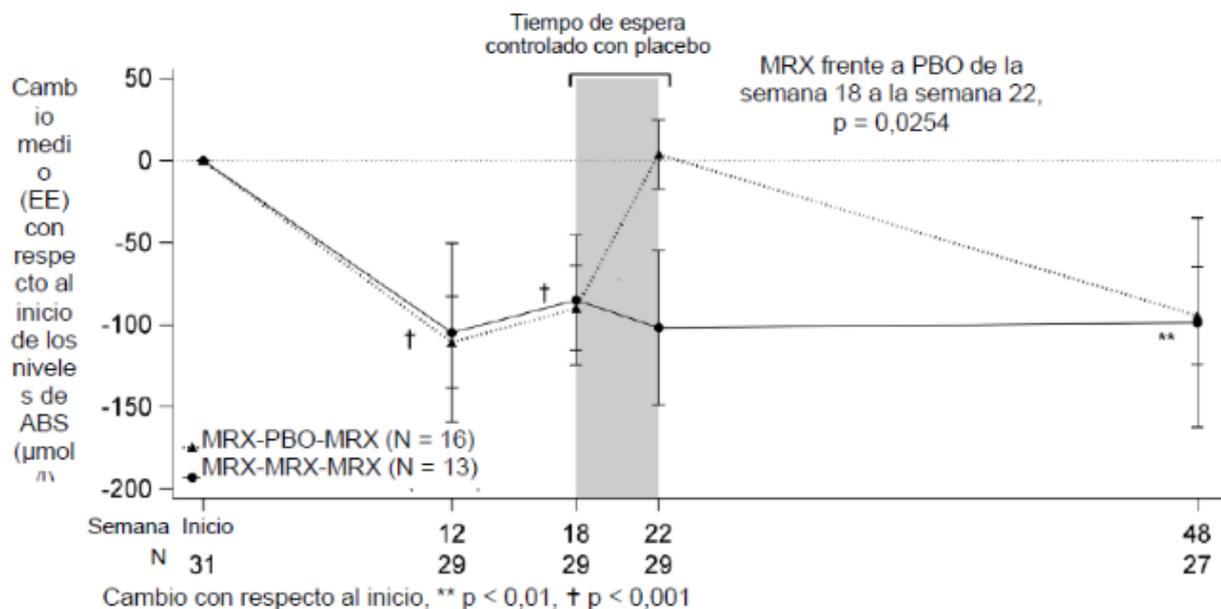
Tras un periodo inicial de aumento de la dosis de 5 semanas, los pacientes recibieron tratamiento abierto con maralixibat 380 µg/kg una vez al día durante 13 semanas; dos pacientes interrumpieron el tratamiento durante las primeras 18 semanas del tratamiento inicial abierto. Los 29 pacientes que completaron la fase de preinclusión abierta fueron posteriormente aleatorizados para continuar el tratamiento con maralixibat o recibir el placebo (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) durante el tiempo de espera aleatorizado y doble ciego de 4 semanas en las semanas 19-22. Los 29 pacientes en su totalidad completaron el tiempo de espera ciego y aleatorizado; posteriormente, todos recibieron maralixibat en régimen abierto a una dosis de 380 µg/kg una vez al día durante un máximo de 48 semanas. Los pacientes a los que se cambió desde el tratamiento previo con placebo tuvieron que recibir una pauta de aumento de la dosis similar al aumento inicial; 23 pacientes continuaron en el periodo extendido abierto opcional, discontinuando el tratamiento 8 pacientes por distintas razones. Se dispone de datos de 15 pacientes hasta la semana 204.

La población para el análisis principal de eficacia fue la población ITTm (sujetos que recibieron el fármaco de estudio hasta la semana 18, y tuvieron una reducción de al menos un 50% de ABS en la determinación a la semana 12 o semana 18), aunque los análisis para las variables de eficacia primaria y secundarias se llevaron a cabo también en la población ITT.

Respecto a los niveles de ABS, al final del periodo controlado con placebo se demostró una diferencia en la media por mínimos cuadrados (EE) estadísticamente significativa entre maralixibat y placebo con respecto al cambio en los ABS desde la semana 18 hasta la semana 22: -117,28 (52,828) µmol/l; p = 0,0464 en la población ITTm; y -113,95 (48,032) µmol/l; p = 0,0254) en la población ITT.

Respecto a las variables secundarias, cuando el grupo de placebo reanudó el tratamiento con maralixibat al final del tiempo de espera, los ABS se redujeron a niveles previamente observados durante el tratamiento con maralixibat (ver Figura 2). Además, se observó una reducción media (DE) estadísticamente significativa en los niveles de ABS en comparación con los valores iniciales de -87,73 (22,280) y -96,44 (32,068) µmol/l en las semanas 18 y 48, respectivamente, tras la administración de maralixibat a los pacientes en el análisis de la población ITT.

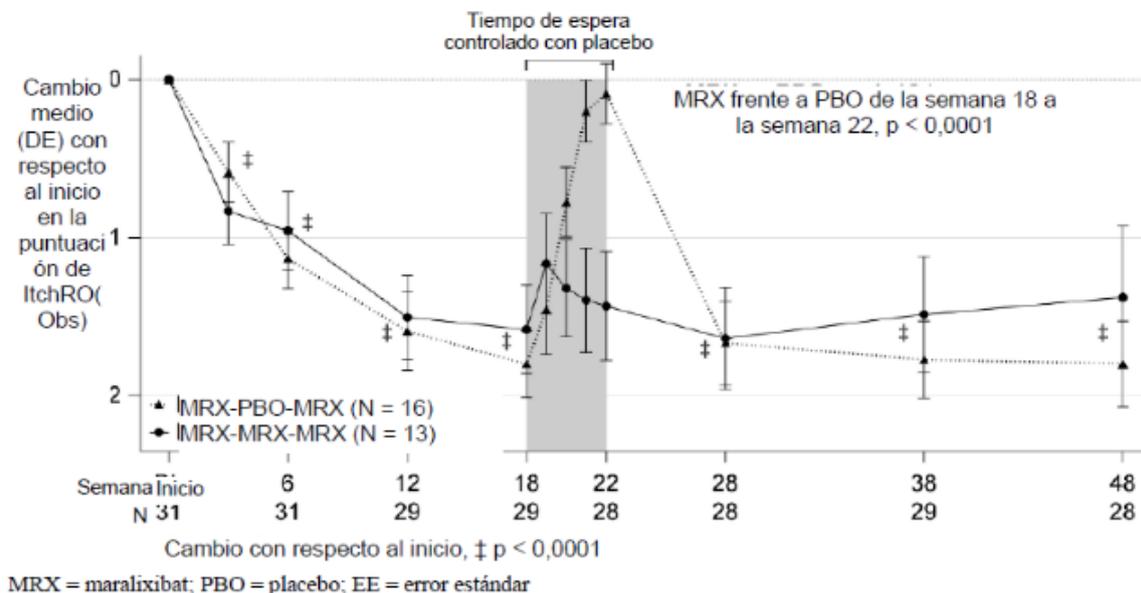
Figura 2. Cambio medio (\pm EE) con respecto al inicio de los niveles de ABS, hasta la semana 48, en todos los pacientes.



MRX = maralixibat; PBO = placebo; EE = error estándar

En lo que se refiere al prurito, la puntuación media en la escala ItchRO(Obs) al inicio fue 2,9. Se observó que los pacientes asignados al grupo placebo en el periodo doble ciego empeoraban su prurito a la semana 22 con respecto a la semana 18 (1,700; IC95%: 1,282 a 2,119), mientras que no se observó cambio relevante en el grupo de maralixibat (0,217; IC95%: -0,266 a 0,700) en la población de ITT. Durante el periodo aleatorizado y controlado con placebo, los pacientes que recibieron maralixibat mantuvieron la reducción del prurito, mientras que los del grupo de placebo volvieron a las puntuaciones de prurito iniciales. La diferencia entre maralixibat y placebo en el cambio de la media por mínimos cuadrados (EE) con respecto al prurito desde la semana 18 hasta la semana 22 (-1,483 [0,3103]; IC95%: -2,122 a -0,844; $p < 0,0001$; ver Figura 3) fue estadísticamente significativa. Tras reanudar el tratamiento con maralixibat, los pacientes del grupo de placebo recuperaron una mejoría del prurito en la semana 28. Los pacientes que recibieron maralixibat demostraron una reducción sostenida del prurito de hasta 48 semanas. Los pacientes que recibieron maralixibat presentaron un cambio clínicamente significativo y reducciones estadísticamente significativas en la escala ItchRO(Obs) de -1,7 (IC95%: -2,1 a -1,4) y -1,6 (IC95%: -2,1 a -1,1) puntos con respecto al inicio en las semanas 18 y 48, respectivamente. En los 15 pacientes que continuaron hasta la semana 204 se observó un mantenimiento de la eficacia respecto a la escala ItchRO(Obs) de -2,3 (IC95%: -2,9 a -1,7; $p < 0,0001$).

Figura 3. Cambio en la puntuación de gravedad media semanal del ItchRO(Obs) de la mañana con respecto al inicio en el grupo de tratamiento aleatorizado a lo largo del tiempo, hasta la semana 48, en todos los pacientes.



La tabla 1 del anexo muestra los resultados de la variable principal y las distintas variables secundarias hasta la semana 204.

Estudios de apoyo [27 - 31]

En el estudio MRX-801 de fase II, multicéntrico, abierto cuyo objetivo fue evaluar la tolerancia y seguridad del uso de maralixibat en niños menores de 12 meses con diagnóstico de SALG, se observó evidencia de eficacia en 8 pacientes con un rango de edad de 2 a 10 meses. El cambio en el prurito, evaluado mediante CSS (donde 0 = nada y 4 = datos manifiestos de mutilación cutánea, hemorragia y cicatrización) en la semana 13, fue de una media (DE; mediana; intervalo) de -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 a 3,0). El cambio en los niveles de ABS, fue de una media (DE; mediana; intervalo) de -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 a 14,4). Se observó que 2 de los 8 pacientes mostraron efectos positivos con el tratamiento con maralixibat, como la disminución de los niveles de ABS y del prurito. En uno de los pacientes estos efectos positivos también se acompañaron de mejoras en las pruebas de función hepática, como los niveles de ALT y bilirrubina total.

Los estudios de apoyo LUM001-301 y LUM001-302 fueron estudios controlados con placebo, empleando dosis más bajas de maralixibat (70 a 280 $\mu\text{g/kg}$ una vez al día). Se seleccionaron la variación en los niveles de ABS y el prurito como variables de eficacia. Estos estudios no mostraron una diferencia significativa frente al placebo en estas dos variables. Se observaron diferencias numéricas con el placebo en dosis más bajas (70 $\mu\text{g/kg/día}$ y 140 $\mu\text{g/kg/día}$). Dentro de los estudios LUM001-301 y LUM001-302, no se mostró una relación dosis-respuesta; esto se atribuyó al tamaño de la muestra relativamente pequeño, el efecto placebo, el reclutamiento de grupos de tratamiento escalonados, la dosificación subóptima y el impacto de los valores atípicos.

La tabla 2 del anexo muestra los resultados a corto plazo comparados de los estudios LUM001-304, LUM001-301 y LUM001-302.

Los estudios de extensión a largo plazo LUM001-303 (extensión de LUM 001-302) y LUM001-305 (extensión de LUM001-301) utilizaron dosis de 280 $\mu\text{g/kg}$ una vez al día con un aumento a 280 $\mu\text{g/kg}$ dos veces al día después de la semana 124,

permitida para los participantes en el estudio LUM001-303. Estos estudios abiertos a largo plazo demostraron mejoras estadísticamente significativas en el prurito (IrchRO(obs) media (DE) -1,095 (0,7173); $p < 0,0001$ y -1,578 (0,9801); $p < 0,0001$) y en los niveles de ABS (media (DE) -94,40 $\mu\text{mol/ml}$ (98,915); $p = 0,0012$ y -61,40 $\mu\text{mol/ml}$ (144,799); $p = 0,0187$) para LUM01-303 y LUM01-305, respectivamente, en la mayoría de los puntos temporales en la población general de maralixibat, con mejoras asociadas en la calidad de vida y la puntuación z de la altura a lo largo del tiempo.

La tabla 3 del anexo muestra los resultados a largo plazo comparados de los estudios LUM001-304, LUM001-303 y LUM001-305.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La evidencia de eficacia se basa principalmente en el estudio LUM001-304. Es un estudio pequeño, que consta de un periodo inicial abierto en el que todos los participantes recibieron maralixibat, seguido de un periodo doble ciego, aleatorizado controlado con placebo de 4 semanas de duración, al que siguió un periodo de seguimiento adicional de hasta 5 años. La principal limitación de este estudio es la duración del periodo ciego y controlado.

También se cuenta con datos a corto plazo del periodo de preselección y acceso expandido a las 18 y 48 semanas sobre los niveles de ABS y el prurito, así como un segundo estudio con un conjunto limitado de datos en menores de 12 meses. Como resultado, la eficacia del tratamiento se demostró en un tamaño de muestra relativamente pequeño. No se realizó cálculo de dosis. Este estudio, junto con el LUM001-301 y el LUM001-302, se plantearon para medir efectos a corto plazo. Además, la falta de un control con placebo durante la mayor parte del periodo de observación agrega incertidumbre a la magnitud real del efecto. La duración del estudio controlado es corta para concluir sobre si los efectos de la retirada se mantienen a largo plazo, siendo este un factor limitante en la evaluación de la eficacia del fármaco. De acuerdo con los datos, la eficacia ha demostrado mantenerse hasta la semana 48. Además, se reconoce como una limitación la ausencia de un control con placebo específicamente para el síntoma subjetivo y variable del prurito. No está claro si el régimen de dosificación propuesto es el óptimo, ya que proviene de un estudio exploratorio, controlado con placebo, de solo 4 semanas de duración. A pesar de esto, el impacto en los niveles de ABS y en el prurito es lo suficientemente significativo como para concluir que existe un beneficio clínico relevante.

Las variables ABS, prurito, enzimas hepáticas, xantomas, crecimiento y calidad de vidas se consideran parámetros adecuados y relevantes para evaluar la eficacia de los efectos de maralixibat.

La variable principal de eficacia del estudio fue el nivel de ABS, el cual se cree que desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad, el desarrollo del prurito y la progresión de la insuficiencia hepática. El prurito es uno de los síntomas más molestos y difíciles de tratar en el SALG, y a menudo requiere tratamientos invasivos como el trasplante de hígado. Tanto el nivel de ABS como el prurito fueron seleccionados como criterios de evaluación primarios o secundarios en los estudios para evaluar la eficacia a corto y largo plazo del fármaco. Existe una conexión entre los efectos en el nivel de ABS y los efectos en el prurito colestásico.

La indicación en niños menores de 12 meses se basa el estudio MRX-801, cuyos datos tienen carácter exploratorio y se consideran limitados, debido a la falta de un grupo de comparación y el hecho de que la muestra de pacientes fue muy pequeña. Sin embargo, en la población vulnerable incluida en el estudio, no sería ético realizar un estudio controlado con placebo. Además, el tamaño reducido de la muestra se justifica debido a la rareza de la enfermedad.

Los pacientes con un prurito de intensidad leve, con peso superior a los 50 Kg, que habían recibido un trasplante de hígado o que habían tenido una interrupción quirúrgica del ciclo enterohepático no estaban representados en el estudio, por lo que no se dispone de evidencia para su empleo en dichas poblaciones.

Evaluaciones por otros organismos

En el momento de la elaboración de este informe de posicionamiento terapéutico, se han encontrado evaluaciones del G-BA y del IQWiG de Alemania sobre el uso de maralixibat para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG, pero en las que no se posiciona el medicamento [32, 33].

La HAS de Francia ha dictaminado positivamente sobre maralixibat considerándolo como tratamiento de primera elección para el prurito colestásico en los pacientes con SALG a partir de 2 meses de edad. Recomienda que la prescripción inicial y subsiguientes se realice en el medio hospitalario, en un centro de referencia o con competencias sobre la enfermedad [34].

Seguridad [22, 23]

El perfil de seguridad de maralixibat se basa en un análisis del conjunto de datos procedentes de 5 estudios clínicos (LUM001-301, -302, -303, -304, -305) en pacientes de 1 a 17 años (mediana de edad de 5 años) con SALG (n=86). Además, se disponen de los datos preliminares del estudio MRX-801 en niños menores de un año y del programa de acceso temprano. La mediana de duración de la exposición de los 5 ensayos LUM001 fue de 2,5 años (intervalo: de 1 día a 5,5 años). El estudio pivotal LUM001-304 se considera la principal fuente de datos de seguridad (exposición media de 536 días a la dosis de 400 µg/kg/día), ya que el resto de los estudios usan dosis inferiores a la dosis indicada para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG.

Teniendo en cuenta todos los periodos del estudio pivotal LUM001-304, los eventos adversos (EA) notificados con mayor frecuencia fueron diarrea y dolor abdominal, con un 41,9% y 41,4%, respectivamente. Durante el periodo aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, se notificó un EA gastrointestinal en cada grupo: maralixibat (7,7%) y placebo (6,3%).

En los estudios controlados con placebo de 13 semanas de duración (LUM001-301 y LUM001-302), se notificaron EA de diarrea en el 43,6% vs. 44,4% en los grupos maralixibat y placebo, respectivamente. Los EA de dolor abdominal fueron notificados en el 25,6% vs. 16,7% en los grupos maralixibat y placebo, respectivamente. La mayoría de estos EA fueron de gravedad leve a moderada, de naturaleza transitoria y se resolvieron con el paso del tiempo. La mediana de tiempo de aparición de diarrea y dolor abdominal se produjo a los 30 y 61 días de tratamiento, respectivamente. La mediana de duración de la diarrea y el dolor abdominal fue de 2 y 1 día, respectivamente. No se observó ninguna relación dosis-respuesta para el acontecimiento de diarrea. El tratamiento se interrumpió o se redujo su dosis debido a EA gastrointestinales en 4 (4,7%) pacientes, lo que derivó en una mejora o resolución de los EA. Ningún paciente suspendió el tratamiento con maralixibat por dichos EA.

En el estudio MRX-801 en menores de un año, los EA relacionados con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) más frecuentes fueron nasofaringitis (50,0%) y dolor abdominal, diarrea y fiebre (37,5% cada uno). En general, 7 participantes con SALG (87,5%) tuvieron al menos un TEAE, 2 participantes (25,0%) tuvieron un TEAE relacionado con el fármaco del estudio y 4 participantes (50,0%) tuvieron un TEAE de grado ≥ 3 . Los TEAE de grado ≥ 3 fueron diarrea, cólico infantil, fiebre, llanto, infección por coronavirus, varicela e infección vírica. Un paciente tuvo dos TEAE relacionados con anomalías de laboratorio (aumento de ALT y GOT); ambos fueron de grado 1 en severidad y no relacionados con el fármaco del estudio. La relación causal de estos EA con el tratamiento con maralixibat es difícil de establecer. Ningún EA condujo a la interrupción del tratamiento con maralixibat.

La incidencia de EA graves (SAE, por sus siglas en inglés) en los estudios de extensión abiertos a largo plazo analizados de manera global fue de 25/84 participantes (29,8%) para el maralixibat. Las infecciones e infestaciones fueron notificadas por el 9,5%, los trastornos gastrointestinales por el 8,3% y las lesiones, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos por el 7,1% de los pacientes tratados con maralixibat que experimentaron al menos un SAE. Solo 3 (3,6%)

pacientes tratados con maralixibat experimentaron SAE relacionados con el tratamiento; 2 recibieron maralixibat 280 QD [1 (2,6%) con hepatitis autoinmune y 1 (2,6%) con aumento de ALT] y 1 (10,0%) paciente con maralixibat \leq 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ una vez al día, que experimentó un SAE de hematoquecia. En el estudio MRX-801 hubo 4 participantes (50,0%) que experimentaron SAE, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el fármaco del estudio. Ningún TEAE provocó la interrupción del fármaco del estudio.

En la población global de pacientes con SALG, los cambios medios desde el inicio en la mayoría de los parámetros de laboratorio son mínimos y no muestran patrones de cambio aparente a lo largo del tiempo. No obstante, los datos de los estudios de extensión a largo plazo mostraron un aumento en la ALT media que debe evaluarse más a fondo en el futuro.

Respecto a los EA que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento, de los 39 participantes en los estudios doble ciego comparados con placebo de 13 semanas de duración, 2 pacientes experimentaron EA que condujeron a la discontinuación del tratamiento; un paciente (4,0%) en el grupo de maralixibat \leq 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tuvo un EA de aumento de ALT y un paciente (5,6%) en el grupo de placebo tuvo un EA de comportamiento anormal. De los 84 participantes en los estudios abiertos de extensión a largo plazo, un total de 13 participantes (15,5%) tuvieron un EA que condujo a la discontinuación.

El aumento de ALT fue el EA con mayor frecuencia que condujo a la discontinuación del tratamiento con maralixibat, que incluyó a 6 participantes (7,1%) de los estudios de extensión a largo plazo. Los EA parecen explicarse más bien por la historia natural del SALG y la progresión de la enfermedad subyacente, a partir de la evaluación de los detalles en la respuesta.

Durante el desarrollo clínico, no se notificó ninguna muerte o EA de especial interés en la población pediátrica.

Los datos de seguridad aportados por el titular de autorización de comercialización (TAC) de aproximadamente 1200 adultos, principalmente con hipercolesterolemia, confirman los riesgos identificados en la población pediátrica con SALG. No se han identificado nuevas señales de seguridad.

Valoración del beneficio clínico

Los resultados del estudio pivotal LUM001-304 en el periodo controlado aleatorizado con placebo muestran que maralixibat tiene un efecto estadísticamente significativo en los niveles de ABS en comparación con el placebo. En este periodo, se observó una diferencia media estadísticamente significativa en el cambio de los ABS desde la semana 18 hasta la semana 22 entre el grupo que recibió maralixibat y el grupo que recibió placebo: (-113,95 [48,0] $\mu\text{mol}/\text{l}$; $p = 0,0254$ en la población ITT, -117,28 [52,828] $\mu\text{mol}/\text{l}$; $p = 0,0464$ en la población ITTm).

Respecto al prurito, la diferencia de 1 o más puntos en la escala ItchRO se considera clínicamente relevante.

Por otro lado, se observó que los pacientes asignados al grupo placebo en el periodo doble ciego empeoraban su prurito a la semana 22 con respecto a la semana 18 en la escala ItchRO(Obs), con un aumento de 1,7 puntos (IC95%: 1,2 a 2,2) en la escala ItchRO(Obs), mientras que no se observó cambio relevante en el grupo de maralixibat en la población por ITT. Los resultados del estudio indican que maralixibat produce reducciones clínica y estadísticamente significativas en la puntuación de prurito medida en la escala ItchRO(Obs). Por otro lado, el grupo placebo mostró un empeoramiento del prurito en comparación con el inicio del estudio.

Discusión

Maralixibat está autorizado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG a partir de los 2 meses de edad. En octubre 2022 mantuvo su designación de medicamento huérfano por el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA de conformidad con el reglamento 141/2000 [13].

La autorización y evidencia de su eficacia y seguridad se basó principalmente en el estudio pivotal LUM001-304, que incluyó pacientes con SALG, colestasis confirmada y prurito, con edades comprendidas entre los 12 meses y los 18 años [25].

El estudio LUM001-304 es un estudio de fase IIb, multicéntrico, que consta de varios periodos: un periodo de preinclusión abierto con escalada de dosis de maralixibat, seguido de un periodo aleatorizado doble ciego comparado con placebo (con interrupción del tratamiento en el grupo placebo), y finalmente un periodo de extensión abierto a largo plazo. Se incluyeron 31 pacientes en el estudio, y se evaluaron distintas variables de eficacia, como los niveles de ABS en ayunas, el prurito, el desarrollo físico, los xantomas, y la función hepática.

La comparación aleatorizada y controlada realizada en la fase de retirada aleatorizado solo incluyó a personas previamente tratadas que aún estaban en el estudio en la semana 18.

Ninguno de los participantes tenía una mutación en la vía de señalización NOTCH2, cuya prevalencia es significativamente menor en comparación con la mutación JAG1, presente en todos los participantes del estudio. En el estudio LUM001-304, la población de estudio se limitó a personas con prurito, al menos, moderado (definido como un valor promedio diario >2 en ItchRO) y un peso máximo de 50 kg en el momento inicial. No se dispone de una justificación para la limitación del peso y no está claro si el maralixibat es eficaz para el prurito leve.

En el periodo aleatorizado doble ciego, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de maralixibat o al grupo de placebo. La diferencia en la media por mínimos cuadrados (EE) fue estadísticamente significativa entre maralixibat y placebo con respecto al cambio en los niveles de ABS desde la semana 18 hasta la semana 22 ($-117,28$ [52,828] $\mu\text{mol/l}$; $p=0,0464$). Cuando el grupo de placebo reanudó el tratamiento con maralixibat al final del tiempo de espera, los ABS se redujeron a niveles previamente observados durante el tratamiento con maralixibat en el periodo de preinclusión.

En el estudio LUM001-304 el prurito se evaluó en la población global ($n=31$), utilizando la escala ItchRO(Obs), cuyos valores oscilan de 0 a 4 (donde 0 es nada y 4 es muy grave). Los cambios $\geq 1,0$ en esta escala se consideran clínicamente significativos. Se compararon los cambios en la gravedad del prurito entre los participantes tratados con maralixibat y los tratados con placebo a lo largo del tiempo, incluyendo el periodo controlado con placebo entre las semanas 18 y 22, así como desde el inicio hasta la semana 18 y la semana 48. Al inicio del estudio, la puntuación media en la escala ItchRO(Obs) era de 2,9.

Se observó que los pacientes que recibieron maralixibat experimentaron cambios clínicamente significativos, con reducciones estadísticamente significativas de -1,7 y -1,6 puntos en la escala ItchRO(Obs) con respecto al inicio en las semanas 18 y 48, respectivamente. Esto indica que el tratamiento con maralixibat tuvo un efecto positivo en la reducción de la gravedad del prurito en los pacientes. Durante el periodo aleatorizado y controlado con placebo, los pacientes que recibieron maralixibat mantuvieron una reducción en el prurito similares a las iniciales, mientras que aquellos que recibieron placebo volvieron a tener puntuaciones de prurito similares a las iniciales. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre maralixibat y placebo en el cambio de la media por mínimos cuadrados con respecto al prurito desde la semana 18 hasta la semana 22. Esta diferencia mostró una reducción del prurito de -1,5 (0,3; IC95%: -2,1 a -0,8; $p < 0,0001$). Cuando los pacientes del grupo de placebo retomaron el tratamiento con maralixibat, experimentaron una mejoría en el prurito en la semana 28. En general, los pacientes que tomaron maralixibat mostraron una reducción sostenida del prurito hasta las 48 semanas.

Es importante tener en cuenta que el número de pacientes en el estudio fue pequeño y la duración del periodo aleatorizado doble ciego, único periodo que ofrece comparación con placebo para la dosis terapéutica propuesta de maralixibat, fue breve (4 semanas). Debido a estas limitaciones del estudio, sería conveniente futuras investigaciones para obtener conclusiones definitivas sobre los efectos del tratamiento con maralixibat en personas con SALG.

Se realizó una modificación a posteriori de los criterios de inclusión en el periodo aleatorizado comparado con placebo; inicialmente se planificó incluir aquellos pacientes del periodo de preselección que habían superado un 50% de reducción de ABS y escala de prurito (5/10 pacientes ITTm) pero finalmente en el análisis se incluyen los 29 pacientes sin tener en cuenta estos criterios (ITT), lo que limita las conclusiones del estudio.

El estudio abierto MRX-801 evaluó la seguridad y tolerabilidad de maralixibat en niños menores de 12 meses con enfermedades hepáticas colestáticas. Este estudio sirvió para respaldar la extensión de la indicación a los bebés. Se presentaron datos provisionales de tratamiento a corto plazo (hasta la semana 13) sobre el prurito y los niveles ABS en 8 pacientes (de 2 meses de edad y mayores). Se observó que 2 de los 8 pacientes mostraron efectos positivos con el tratamiento con maralixibat, como la disminución de los niveles de ABS y del prurito (evaluado con la escala de rascado clínico - CSS). En uno de los pacientes, estos efectos positivos también se acompañaron de mejoras en las pruebas de función hepática, como los niveles de ALT y bilirrubina total. Estos datos tienen carácter exploratorio y se consideran limitados debido a la falta de un grupo de comparación y el hecho de que la muestra de pacientes fue muy pequeña. Sin embargo, en la población vulnerable incluida en el estudio, no sería ético realizar un estudio con control de placebo. Además, el tamaño reducido de la muestra se justifica debido a la rareza de la enfermedad. Teniendo en cuenta los efectos similares sobre los niveles de ABS y el prurito en la población de mayor edad, el CHMP aceptó la extrapolación a la población de niños menores de 12 meses.

En cuanto a la población de estudio, tanto en el estudio LUM001-304 como en el estudio MRX-801, se excluyeron los pacientes que habían recibido un trasplante de hígado o que habían tenido una interrupción quirúrgica del ciclo enterohepático; por lo tanto, no se dispone de datos clínicos y se desconoce si se beneficiarían en la misma medida de un tratamiento con maralixibat.

La eficacia a largo plazo se evaluó en el OLE del estudio LUM001-304, en el estudio LUM001-305 y en el LUM001-303. Las variables de eficacia principales [ABS y la escala ItchRO(Obs)] mostraron efectos sostenidos durante un tiempo prolongado (más de 5 años), aunque los datos presentan múltiples factores de confusión, como fluctuaciones en los niveles de ABS, uso de tratamientos concomitantes y la utilización de dosis no terapéuticas de maralixibat. Se realizaron análisis de sensibilidad para tener en cuenta los abandonos, y factores de confusión, indicando que los efectos sobre ABS y ItchRO(Obs) se mantenían durante los primeros dos años de tratamiento en parte de la población tratada. Solo una pequeña proporción de los pacientes completaron el seguimiento a largo plazo.

Se plantean dudas sobre los beneficios del tratamiento en cuanto a la preservación de la función hepática a largo plazo, porque no observaron cambios en las mismas, siendo los valores basales elevados. Por lo tanto, los datos respaldan el uso de maralixibat para el tratamiento del prurito colestásico, pero no para el tratamiento de la colestasis en sí misma.

No se disponen de datos a largo plazo sobre el prurito en la población infantil menor de 12 meses con SALG, pero no hay razón para creer que los efectos a largo plazo puedan diferir de los observados en niños mayores.

Respecto al perfil de seguridad, en el ensayo LUM001-304, los EA más frecuentemente notificados (>40% en general) fueron principalmente dolor abdominal y diarrea; y en un ligero menor porcentaje vómitos, fiebre, tos y nasofaringitis.

Los datos de seguridad en la población pediátrica con SALG obtenidos de los estudios controlados con placebo de 13 semanas de duración (LUM001-301 y LUM001-302) mostraron una incidencia similar de eventos de diarrea en el grupo de maralixibat y en el grupo de placebo (43,6% frente a 44,4%, respectivamente), mientras que los eventos de dolor abdominal fueron notificados en menor frecuencia 25,6% frente a 16,7% respectivamente. Esto demuestra que los

síntomas gastrointestinales también es probable que estén presentes en la población de pacientes pediátricos con colestasis como complicación de la enfermedad.

La mayoría de estos EA se describieron como leves a moderados, de naturaleza transitoria y se resolvieron sin necesidad de tomar medidas con maralixibat. El tiempo medio hasta la aparición del primer EA de diarrea fue de 30 días, mientras que para el dolor abdominal fue de 61 días. La duración de los EA gastrointestinales fue breve, reflejada en una duración media de 2 días para la diarrea y 1 día para el dolor abdominal. En cuanto a los síntomas de infección del tracto respiratorio superior, como nasofaringitis, tos y fiebre, se debe tener en cuenta que estos EA son frecuentes en general en la población pediátrica (infecciones simples durante los primeros 3 años de vida).

Conclusión

Maralixibat ha sido autorizado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de los 2 meses de edad.

En el periodo doble ciego y controlado con placebo del estudio pivotal de fase IIb, LUM001-304, se observó una diferencia media estadísticamente significativa en el cambio de los niveles de ABS desde la semana 18 hasta la semana 22 entre el grupo que recibió maralixibat y el grupo que recibió placebo ($-117,28 [52,828] \mu\text{mol/l}$; $p = 0,0464$), en la población ITTm.

En cuanto al prurito, aquellos pacientes que recibieron maralixibat experimentaron disminuciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la escala ItchRO(Obs), tanto en la semana 18 como en la semana 48: $-1,7$ y $-1,6$ puntos, respectivamente, en comparación con el inicio. Se observó que los pacientes asignados al grupo placebo en el periodo doble ciego empeoraban su prurito a la semana 22 con respecto a la semana 18 en la escala ItchRO(Obs), mientras que no se observó cambio relevante en el grupo de maralixibat, en la población ITT. Los pacientes de este estudio tenían una edad entre 12 meses y 18 años. A pesar de existir heterogeneidad, los dos grupos de tratamiento estuvieron, en general, balanceados. El nivel basal de prurito según la escala ItchRO(Obs) fue $2,9$ (rango de la escala: de 0 a 4), por lo que no se disponen de datos de eficacia en aquellos pacientes con prurito leve.

En el estudio MRX-801 abierto de pacientes entre 2 y 10 meses, se observó que 2 de los 8 pacientes mostraron efectos positivos tanto en los niveles de ABS como en el prurito (evaluado por CSS). Las principales limitaciones son el pequeño número de participantes y la falta de un brazo control. Debido a esto, hay incertidumbre sobre la eficacia en los pacientes de esta franja de edad. No obstante, el CHMP aceptó la extrapolación de los datos de eficacia obtenidos en pacientes mayores de 1 año del estudio LUM001-304 a la población de menos de 1 año.

Se realizaron estudios para evaluar el tratamiento a largo plazo (estudio OLE LUM001-304, LUM001-305 y LUM001-303). Los niveles de ABS y el prurito según la escala ItchRO(Obs) mostraron eficacia sostenida durante un período de más de 5 años. Existen algunas incertidumbres con respecto al mantenimiento de la eficacia. Se recopilarán más datos de eficacia después de la autorización a través de un estudio a largo plazo, como requisito específico de esta autorización de comercialización. Además, el solicitante ha acordado recopilar datos completos de tratamiento durante 1 año en niños menores de 12 meses con SALG (estudio MRX-801).

Maralixibat demostró, en general, una buena tolerabilidad y, considerando su baja absorción, parece tener un perfil de seguridad aceptable en pacientes pediátricos. No obstante, aún existe una incertidumbre, especialmente en relación con la posible hepatotoxicidad intrínseca, sobre todo en pacientes menores de 1 año, debido a la limitada exposición y al reducido tamaño de la base de datos disponible. El titular de la autorización de comercialización se comprometió a proporcionar datos adicionales sobre la seguridad a largo plazo, centrándose especialmente en la hepatotoxicidad potencial, mediante estudios de eficacia y seguridad a largo plazo, y a ofrecer actualizaciones anuales sobre cualquier nueva información emergente relacionada con la seguridad y la eficacia de maralixibat en el marco de las reevaluaciones anuales.

Actualmente se utilizan otros tratamientos para reducir el prurito, aunque sin indicación específica en la ficha técnica: UDCA, antihistamínicos, colestiramina, rifampicina, ISRS, ondansetron y antagonistas opioides. Algunos de estos tratamientos fueron concomitantes durante el estudio LUM001-304.

En conclusión, la evidencia de eficacia se fundamenta principalmente en un pequeño ensayo clínico, en su mayoría no controlado y abierto. Todos los pacientes del estudio principal tenían una puntuación media diaria > 2 en la escala ItchRO en las dos semanas consecutivas previas al tratamiento con maralixibat. Este ensayo incluyó una fase de retirada aleatorizada y controlada con placebo que se llevó a cabo durante 4 semanas en pacientes de 1 año o más. Además, se dispone de un conjunto limitado de datos en niños menores de 12 meses de edad. El efecto del tratamiento se demostró en un tamaño de muestra relativamente pequeño, la ausencia de un control con placebo durante la mayor parte del período de observación agrega incertidumbre, no obstante, el impacto en los niveles de ABS y en el prurito es lo suficientemente significativo como para concluir que existe un beneficio clínico relevante. Se ha demostrado que el efecto se mantiene hasta la semana 48, lo que se puede considerar un período suficiente para evaluar la eficacia a largo plazo. No obstante, se reconoce como una limitación la ausencia de un grupo de control con placebo específicamente para el síntoma subjetivo y variable del prurito. Los resultados positivos relacionados con la reducción del nivel de ABS y del prurito, y la falta de opciones terapéuticas específicas para esta enfermedad rara, respaldan la consideración del maralixibat como una opción de tratamiento para el manejo del prurito colestático en pacientes con SALG mayores de 2 meses. Se debe tener en cuenta la posibilidad de buscar un tratamiento alternativo para aquellos pacientes en los que no se observe un beneficio terapéutico después de 3 meses de tratamiento diario continuo con maralixibat.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (FAPap) y la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Principales resultados del estudio LUM001-304

Variable principal			
	Cambio en el periodo controlado con placebo (Semanas 18-22)		Comparación Maralixibat -Placebo (Semanas 18-22)
	Maralixibat (n=5)	Placebo (n=10)	N/A
ABS $\mu\text{mol/L}$ (ITTm)	-21,73 IC95% (-115,69 a 72,23) Error estándar 43,125	95,55 IC95% (29,12 a 161,97) Error estándar 30,488	-117,28 IC95% (-232,38 a -2,18) p= 0,0464

Variables secundarias						
	Cambio desde el inicio en semana 18	Cambio en el periodo controlado con placebo. (Semanas 18-22)		Comparación Maralixibat - Placebo (Semanas 18-22)	Cambio desde el inicio en semana 48	Cambio desde el inicio en semana 204
	Maralixibat	Maralixibat	Placebo	N/A	Maralixibat (n=27)	Maralixibat (n=15)
ABS, $\mu\text{mol/L}$ (ITT) N (13/16)	-87,73 (-133,37 a -42,09) P=0,0005	-18,74 (-91,20 a 53,72) EE: 35,251	95,21 (30,08 a 160,34) EE: 31,686	-113,95 (-212,68 a -15,21) p=0,0254 EE: 48,032	-96,44 (-162 a -31) P=0,0058	-180,84 (-283 a -79) P=0,0020
Media semanal ItchRO(Obs) (ITT) N (12/16)	-1,704 (-2,051 a -1,357) p< 0,0001	0,217 (-0,266 a 0,700)	1,700 (1,282 a 2,119)	-1,483 (-2,122 a -0,844) p<0,0001	-1,6 (-2,1 a -1,1)	-2,3 (-2,9 a -1,7)
Media semanal ItchRO(Pt) N (5/9)	-2,072 (-2,645 a -1,498) p<0,0001	-0,149 (-0,968 a 0,669)	1,839 (1,229 a 2,448)	-1,988 (-3,009 a -0,967) P=0,0013	-2,3 (-2,8 a -1,7)	-2,4 (-3,5 a -1,3)
Escala CSS	-1,8 (-2,3 a -1,2)	0,4 (-0,4 a 1,1)	1,6 (0,7 a 2,4)	-0,9 (-1,8 a -0,1)	-1,8 (-2,3 a -1,3)	-2,3 (-3,0 a -1,7)
Cambio en Fosfatasa alcalina (ALP), U/L * (ITT) N (13/16)	-27,8 (-72,8 a 17,2) p=0,2163	2,8 (-43,6 a 49,1)	-7,2 (-49,0 a 34,6)	10 (-52,6 a 72,6) P=0,7455	18 (-15 a 50)	71 (-4 a 147)

Cambio en Alanina aminotransferasa (ALT), U/L * (ITT) N (13/16)	-1,3 (-33,4 a 30,9) P=0,9358	34,5 (5,6 a 63,4)	19,4 (-6,4 a 45,2)	15,1 (-25,1 a 55,2) P=0,4472	14 (-7 a 35)	43 (-3 a 88)
Gamma glutamil transferasa, U/L *	29 (-36 a 93)	32 (-46 a 109)	-34 (-146 a 78)	-	25 (-42 a 92)	-7 (-123 a 109)
Cambio en Bilirrubina total, µmol/L * N (13/16)	-0,47 (-1,01 a 0,08) P=0,0893	0,32 (-0,23 a 0,86)	0,46 (-0,03 a 0,95)	-0,14 (-0,88 a 0,60) p=0,700	0,5 (-11,9 a 13,0)	-18,1 (-37,9 a 1,6)

*Media (IC95%)

ABS: ácidos biliares séricos

Tabla 2. Estudios LUM001-304, 301 y 302 en pacientes con SALG - de eficacia a corto plazo. Cambio desde el inicio.

Parámetro Estadístico	LUM001-304a	LUM001-301a	LUM001-302a
	(N=31)	(N=25)	(N=14)
	Semana 12	Semana 13	Semana 13
Media (DE)		LS Media (DE)	LS Media (DE)
p-valor		p-valor	p-valor
Niveles ABS (µmol/L)	-107,91 (152,613) 0,0007	-61,732 (23,9476) 0,0149	-66,126 (33,1208) 0,0644
ItchRO(Obs)	-1,555 (0,9615)c <0,0001	-1,192 (0,1766)d <0,0001	-0,610 (0,1776)d 0,0037
ItchRO(Pt)	-2,085 (0,8909)c <0,0001	-1,282 (0,2831)d 0,0003	-0,883 (0,3484)d 0,0522
PedsQL Total Score	10,73 (16,237)e 0,0016	8,432 (3,4646) 0,0216	0,0020
CSS	-1,6 (1,38) <0,0001	-1,29 (0,026) <0,0001	-0,48 (0,26) 0,0858

a población ITT para el estudio LUM001-304; Población ITT modificada para los estudios LUM001-301 y -302; Dosis de 70-280 µg/kg de maralixibat.

b media (SD) para LUM001-304 y la media LS (SE) para LUM001-301 y LUM001-302 según las estadísticas disponibles para cada estudio.

c Puntaje de severidad matutino promedio semanal.

d Puntaje promedio semanal (máximo diario).

e Los resultados son de la semana 18, el punto de tiempo más cercano a la semana 12 donde se recolectaron los datos.

ABS: ácidos biliares séricos; CSS: escala de rascado clínico; ItchRO: escala de evaluación del prurito

Tabla 3. Estudios LUM001-304, 303 y 305 en pacientes con SALG - de eficacia a largo plazo. Cambio desde el inicio hasta la semana 48

Parámetro Estadístico	LUM001-304	LUM001-305	LUM001-303
	(N=31)	(N=34)	(N=19)
	Semana 48	Semana 48	Semana 48
Niveles ABS ($\mu\text{mol/L}$), media (DE)	-96,44 (166,631) p=0,0058	-61,40 (144,799) p=0,0187	-94,40 (98,915) p=0,0012
ItchRO(Obs), media (DE)	-1,579 (1,3023) p <0,0001	-1,578 (0,9801) p <0,0001	-1,095 (0,7173) p <0,0001
CSS, media (DE)	-1,7 (1,31) p <0,0001	-1,6 (1,50) p <0,0001	-0,7 (0,99) p=0,0093
PedsQL Total, media (DE)	8,40 (18,268) p=0,0196	9,20 (18,050) p=0,0119	11,48 (12,113) p=0,0018
Clinician Xanthoma Scale Score, media (DE)	-0,4 (0,69) p=0,0095	-0,3 (0,53) p=0,0046	NA
Colesterol total(mg/dL), media (DE)	-62,9 (107,08) p=0,0052	-35,3 (213,12) p=0,3412	-27,1 (34,19) p=0,0082
Altura z-score, media (DE)	0,192 (0,4976) p=0,0470	0,121 (0,3021) p=0,0254	0,248 (0,3887) p=0,0181
Peso z-score, media (DE)	0,019 (0,4146) p=0,8020	0,075 (0,5343) p=0,4161	0,091 (0,5382) p=0,4979

ABS: ácidos biliares séricos; CSS: escala de rascado clínico; ItchRO: escala de evaluación del prurito

Referencias

1. Gilbert MA, Spinner NB. Alagille syndrome: Genetics and Functional Models. *Curr Pathobiol Rep*. 2017 Sep;5(3):233-241.
2. Kindler J.M., Mitchell E.L., Piccoli D.A., Grimberg A., Leonard M.B., Loomes K.M., Zemel B.S. Bone geometry and microarchitecture deficits in children with Alagille syndrome. *Bone*. 2020;115576. doi: 10.1016/j.bone.2020.115576. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Youngstrom D., Dishowitz M., Bales C., Carr E., Mutyaba P., Kozloff K., Shitaye H., Hankenson K., Loomes K. Jagged1 expression by osteoblast-lineage cells regulates trabecular bone mass and periosteal expansion in mice. *Bone*. 2016;91:64–74.
4. Romero R. Alagille Syndrome. Springer; Cham, Switzerland: 2018. The renal sequelae of Alagille Syndrome as a Product of Altered Notch Signaling During Kidney Development; pp. 103–120.
5. Kamath B.M., Yin W., Miller H., Anand R., Rand E.B., Alonso E., Bucuvalas J., Studies of Pediatric Liver T. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: The studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl*. 2012;18:940–948.
6. Kamath B.M., Spinner N.B., Emerick K.M., Chudley A.E., Booth C., Piccoli D.A., Krantz I.D. Vascular anomalies in Alagille syndrome: A significant cause of morbidity and mortality. *Circulation*. 2004;109:1354–1358.
7. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 6;10(11):907.
8. Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, Krantz ID. Alagille Syndrome. 2000 May 19 [updated 2019 Dec 12]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023
9. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018 Nov;22(4):625-641
10. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis*. 2021 Nov;41(4):525-537.
11. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jan;52(1):84-9.
12. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Síndrome de Alagille. disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=es&Expert=52 [Acceso mayo 2023]
13. Orphan Maintenance Assessment Report. Livmarli (maralixibat chloride) Treatment of Alagille síndrome EU/3/13/1214. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Acceso junio 2023]
14. Kriegermeier A, Wehrman A, Kamath B.M., Loomes K.M. Alagille Syndrome. Springer; Cham, Switzerland: 2018. Liver disease in alagille syndrome; pp. 49–65.
15. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Aug;57(2):149-54.
16. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jun;50(6):580-6.
17. Wietholtz, H.; Marschall, H.-U.; Jan, S.; Matern, S. Stimulation of bile acid 6 α -hydroxylation by rifampin. *J. Hepatol*. 1996, 24, 713–718.
18. Mayo, M.J.; Handem, I.; Saldana, S.; Jacobe, H.; Getachew, Y.; Rush, A.J. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007, 45, 666–674.
19. Thebaut, A.; Habes, D.; Gottrand, F.; Rivet, C.; Cohen, J.; Debray, D.; Jacquemin, E.; Gonzales, E. Sertraline as an Additional Treatment for Cholestatic Pruritus in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017, 64, 431–435.
20. Opinión positiva CHMP de la EMA para odevixibat (Bylvay®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-bylvay-ii-11_en.pdf [Acceso noviembre 2023]
21. Carta de solicitud de retirada de solicitud de autorización de comercialización de Bylvay para SLAG. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-bylvay-ii-11_en.pdf [Acceso noviembre 2023]

22. Ficha técnica de maralixibat (Livmarli®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_es.pdf [Acceso mayo 2023]
23. Livmarli: EPAR – Public assesment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso mayo 2023]
24. Long-Term, Open-Label Study With a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients With Alagille Syndrome. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782> [Acceso mayo 2023]
25. Long-Term, Open-Label Study with a Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients with Alagille Syndrome. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005373-43/ES> [Acceso mayo 2023]
26. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592.
27. Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in the Treatment of Infants With Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Alagille Syndrome. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04729751> [Acceso mayo 2023]
28. Long-Term, Open-Label Study With a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Drug Withdrawal Period of LUM001 (Maralixibat), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in Patients With Alagille Syndrome Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782> [Acceso mayo 2023]
29. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LUM001, an Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Paediatric Patients With Alagille Syndrome Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903460> [Acceso mayo 2023]
30. A Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of the Therapeutic Effect of LUM001 Also Known as Maralixibat (MRX), an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02047318> [Acceso mayo 2023]
31. A Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of the Therapeutic Effect of LUM001, an Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inhibitor (ASBTi), in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117713> [Acceso mayo 2023]
32. Evaluación del G-BA para Maraxilabat. Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/916/#nutzenbewertung> [Acceso junio 2023]
33. Evaluación del IQWIG para Maraxilabat. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/g23-02.html> [Acceso junio 2023]
34. Evaluación del HAS para Maraxilabat. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421134/fr/livmarli-maralixibat-syndrome-d-alagille-sag [Acceso agosto 2023]