

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-346/V1/27022025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de maralixibat (Livmarli®) en el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad

Fecha de publicación: 27 de febrero de 2025

## Índice

Introducción .....	1
Maralixibat (Livmarli®)(16) .....	3
Farmacología (16) .....	4
Eficacia (15,16,) .....	4
Estudio de apoyo MRX-503 .....	10
Estudio de apoyo MRX-801 .....	12
Seguridad .....	13
Discusión .....	15
Conclusión .....	18
Grupo de expertos .....	19
Anexo .....	20
Referencias .....	21

## Introducción

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es una enfermedad rara que engloba un grupo heterogéneo de alteraciones hepáticas autosómicas recesivas de los transportadores de los ácidos biliares de la membrana de los hepatocitos (1). Se caracteriza por colestasis que se inicia durante la infancia temprana con ictericia, con concentraciones séricas elevadas de ácidos biliares, con prurito, el cual afecta directamente a la calidad de vida, y con un cuadro de malabsorción. La CIFP puede progresar rápidamente a un cuadro de fallo hepático (2). Sin cirugía derivativa y sin trasplante hepático sólo un 50% de los pacientes alcanzan los 10 años de edad, y ninguno sobrevive a los 20 años (2).

Afecta a 1 entre 50.000-100.000 nacimientos y a ambos sexos por igual. La prevalencia en Europa se estima en 0,07/10.000 personas. Teniendo en cuenta una población de 520 millones en Europa, unos 4.000 individuos podrían estar afectados de CIFP (3). Se estima que, del total de colestasis observadas en la edad pediátrica, entre el 10 y el 15% son CIFP, y el 10% de los trasplantes hepáticos infantiles tienen como causa la CIFP (4).



La CIFP se clasifica en función de la alteración genética, la presentación clínica, los hallazgos de las pruebas de laboratorio y la histología hepática. Así se han descrito hasta 6 tipos de CIFP, desde la CIFP1 hasta la CIFP6, aunque la CIFP1, CIFP2 y la CIFP3 se consideran las clásicas (4). Todos los tipos están causados por un defecto de la secreción de bilis desde el hepatocito al canalículo, pero la gravedad de la enfermedad varía ampliamente de un tipo a otro, incluyendo desde la cirrosis de inicio rápido hasta el carcinoma hepatocelular (2,4).

La CIFP1, también conocida como enfermedad de Byler, tiene la mutación en el gen ATP8B1 y causa un defecto en la proteína FIC1 (Familiar Intrahepatic Cholestasis 1 protein), que es una proteína translocadora de aminofosfolípidos de la membrana (5,6). La FIC1 se encuentra en la membrana apical de los hepatocitos y funciona transfiriendo aminofosfolípidos de la capa externa a la interna de la membrana del canalículo biliar (4,7). Esta proteína tiene como función proteger la membrana canalicular del efecto detergente de las sales biliares. El gen tiene una expresión hepática y extrahepática. Fenotípicamente abarca desde la colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB), que sería una CIFP1 de menor gravedad con episodios colestásicos intermitentes e intervalos asintomáticos, hasta las formas más graves de enfermedad. Los hallazgos clínicos y analíticos más relevantes son: una concentración plasmática de gammaglutamiltransferasa (GGT) dentro de la normalidad, ictericia causada por hiperbilirrubinemia, prurito incontrolable, hepatoesplenomegalia, diarrea, sordera progresiva, déficit de vitaminas liposolubles e insuficiencia pancreática exocrina. El tratamiento de primera línea es sintomático, pero, si es insuficiente, el siguiente paso es la cirugía de derivación biliar. El último paso es el trasplante hepático para los pacientes que desarrollan cirrosis y fallo hepático. Tras el trasplante hepático los síntomas extrahepáticos pueden persistir e incluso empeorar (1).

La CIFP2 tiene la mutación en el gen ABCB11 y causa un déficit en la proteína BSEP (Bile Salt Export Protein), que es una bomba exportadora de las sales biliares desde el hepatocito al canalículo biliar (5,6). Las mutaciones en la BSEP interrumpen el transporte de las sales biliares al interior del canalículo biliar, incrementando su concentración intracelular y consecuentemente dañando los hepatocitos. Su papel es crucial en el mantenimiento de la circulación enterohepática. El gen tiene una expresión exclusivamente hepática. Los hallazgos clínicos y analíticos más relevantes son: una concentración plasmática de GGT dentro de la normalidad, bilirrubina, transaminasas y alfa-fetoproteína elevadas, prurito y hepatomegalia. Los casos de cirrosis pueden evolucionar a carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma. El tratamiento es similar al de la CIFP1, farmacológico para control de síntomas, quirúrgico o el trasplante. El trasplante hepático puede necesitar una mayor inmunosupresión porque cabe la posibilidad de desarrollar anticuerpos alorreactivos específicos para la BSEP del injerto.

La CIFP3 tiene la mutación en el gen ABCB4 y causa un déficit de la proteína MDR3 (Multidrug resistance class 3 glycoprotein), que es una proteína translocadora de fosfolípidos desde la membrana celular a la bilis. Así se facilita el paso de fosfatidilcolina a la bilis, imprescindible para conseguir el efecto detergente de las sales biliares (5,6,8). La expresión del gen es exclusivamente hepática. Los hallazgos clínicos más relevantes son: la concentración elevada de GGT, de fosfatasa alcalina y de las transaminasas, prurito, hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, varices esofágicas y heces acólicas. El carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma se han asociado a la CIFP3. La gravedad de la enfermedad varía según la actividad residual de la MDR3, con mejores respuestas al tratamiento farmacológico a mayor actividad residual. La derivación biliar no suele ser tan efectiva, pero el trasplante hepático es curativo. Puede presentarse en la infancia y también en la edad adulta.

La CIFP4 tiene la mutación en el gen que codifica la proteína TJP2 (Tight Junction Protein 2) (5,6). En el hígado esta proteína está implicada en la formación de uniones estrechas entre las proteínas transmembrana y el citoesqueleto de actina, impidiendo que los componentes de la bilis alcancen el parénquima hepático. La enfermedad se presenta con colestasis severa y concentraciones de GGT normales. La TJP2 se expresa en muchas otras células epiteliales del organismo, por lo que no es extraño que aparezcan manifestaciones extrahepáticas, especialmente a nivel neurológico y respiratorio. Se han descrito casos de carcinoma hepatocelular.

La CIFP5 tiene la mutación en el gen NR1H4 que codifica la FXR (Farnesoid X Receptor), que es esencial para la expresión de BSEP y del MDR3 (5,6). Se presenta como colestasis neonatal con concentraciones normales de GGT y concentraciones de alfa-fetoproteína y bilirrubina sérica aumentadas. La coagulopatía no dependiente de vitamina K es un rasgo característico de la CIFP5.

La CIFP6 tiene la mutación en el gen que codifica la MYO5B (Myosin 5B), que conduce a una falta de BSEP o a una reducción de su actividad en la membrana canalicular (5,6,8). Las mutaciones en este gen se asocian a una nueva entidad denominada MVID (microvillus inclusion disease) que afecta a los enterocitos y conduce a diarrea y malabsorción. Las concentraciones de GGT son normales, las de ALT y AST pueden estar ligeramente elevadas, aparece ictericia, prurito y hepatomegalia. Estos pacientes pueden requerir nutrición parenteral de por vida.

Los tipos CIFP1 y CIFP2 son los más comunes y, generalmente, se presentan con ictericia y prurito intenso ya en los primeros meses de vida. Juntos representan dos tercios de todas la CIFP. Los tipos CIFP2, CIFP4 y CIFP5 tienen una progresión rápida, el tipo CIFP1 tiene la progresión moderada y los tipos CIFP3 y CIFP6 se diagnostican más tarde en un amplio abanico de edades, y su progresión es moderada o lenta. Hay algunos niños que comparten la sintomatología de la CIFP, pero no se ha identificado el defecto genético (3).

Tras el diagnóstico de colestasis, se deben realizar analíticas de los parámetros séricos, biopsias hepáticas y análisis genético para identificar la causa genética de la colestasis.

La primera opción farmacológica de tratamiento de todas la CIFP es el ácido ursodeoxicólico (UDCA), que revierte la hepatotoxicidad debida a la acumulación de los ácidos biliares, incrementa la integridad mitocondrial y reduce la colestasis y el prurito (4) con resultados muy dispares según el tipo de mutación. El uso UDCA es fuera de indicación (9). Otro medicamento utilizado fuera de indicación es el 4-fenilbutirato, mejora la función hepática y el prurito en determinadas mutaciones de la BSEP de la CIFP2, pero la indicación autorizada en España para las especialidades de fenilbutirato es como tratamiento adyuvante de las enfermedades del ciclo de la urea (10). La colestiramina es una resina que se une a los ácidos biliares por formación de un complejo insoluble que se elimina por las heces evitando su reabsorción intestinal. La eliminación de los ácidos biliares, al menos de manera parcial, reduce el depósito de los mismos en el tejido dérmico disminuyendo el prurito (11). La rifampicina es un inductor del metabolismo hepático y contribuye a la eliminación de pruritógenos, pero no hay que olvidar su hepatotoxicidad; su utilización también es fuera de indicación (12).

El prurito intratable, resistente a tratamientos médicos convencionales, puede llegar a ser incapacitante y afectar gravemente la calidad de vida del paciente. En estos casos, se justifica la cirugía de derivación biliar, interna o externa, con el objetivo de interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares y reducir su acumulación hepática, mejorando así los síntomas.

Sin embargo, aunque estas intervenciones pueden aliviar el prurito y retrasar la progresión de la enfermedad, no modifican el curso subyacente del daño hepático. A medida que la disfunción hepatocelular avanza, con el desarrollo de cirrosis y fallo hepático, el trasplante hepático se convierte en la única opción terapéutica curativa.

El primer medicamento con indicación específica para CIFP fue odeixibat, se trata de un inhibidor del transportador ileal del ácido biliar (IBAT ileal bile acid transporter) que interrumpe la circulación enterohepática de las sales biliares (13,14). Posteriormente se ha autorizado maralixibat, objeto de este informe (15,16). Las características diferenciales de ambos se muestran en la tabla A1 del anexo.

## **Maralixibat (Livmarli®) (16)**

Maralixibat está indicado en el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad.

Además, está indicado para el prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 2 meses de edad.

En el caso de la CIFP, la dosis inicial es de 285 µg/kg una vez al día (UVD) y se puede aumentar a 285 µg/kg dos veces al día (DVD, mañana y noche) después de 1-2 semanas. A partir de entonces, la dosis se puede aumentar a 570 µg/kg dos veces al día, si está clínicamente indicado, según la tolerancia. En caso de baja tolerabilidad, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se puede intentar un nuevo aumento gradual de la dosis según la tolerancia. El volumen de dosis diario máximo para los pacientes que pesan más de 50 kg es de 6 ml (57 mg).

Se presenta en solución oral de 9,5 mg/ml.

## Farmacología (16)

Maralixibat es un inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés) selectivo, potente, reversible y que se absorbe en cantidades mínimas.

Maralixibat actúa localmente en el íleon distal para reducir la recaptación de ácidos biliares y aumentar la eliminación de ácidos biliares a través del colon, lo que disminuye la concentración de ácidos biliares en el suero.

## Eficacia (15,16,17,18)

La eficacia y seguridad de maralixibat se evaluaron principalmente en el estudio MARCH-PFIC (MRX-502), un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Este estudio se centró en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) de entre 12 meses y 18 años de edad.

El diseño del estudio incluyó un período de preinclusión de 4 a 6 semanas, durante el cual se ajustó gradualmente la dosis de maralixibat. Posteriormente, los pacientes participaron en un período de tratamiento de 26 semanas. Fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir maralixibat a una dosis de 600 µg/kg al día (administrada dos veces al día) o un placebo. Durante la fase de dosificación estable, se administró la dosis máxima tolerada de maralixibat sin modificaciones. El medicamento debía tomarse 30 minutos antes de las comidas principales, por la mañana y por la noche.

Al finalizar el estudio MRX-502, los pacientes tuvieron la oportunidad de participar en un estudio de extensión abierto, MRX-503, en el que todos recibieron tratamiento con maralixibat.

Los principales criterios de inclusión del estudio MRX-502 fueron los siguientes:

- Tener entre 12 meses y 18 años de edad.
- Peso corporal  $\geq 5,0$  kg.
- Colestasis manifestada por ácidos biliares séricos (ABS) total  $\geq 3$  veces el límite superior normal (LSN) (solo para la cohorte primaria).
- Prurito persistente, definido como  $> 6$  meses con una puntuación media en la escala ItchRO (Obs)  $\geq 1,5$  en las 4 semanas previas a la visita 1.
- Para la cohorte principal: se incluyeron participantes con resultados de pruebas genéticas que confirmaran la presencia de una variación bialélica causante de enfermedad en el gen ABCB11 (PFIC2, también conocida como deficiencia de BSEP), según genotipificación estándar. Sin embargo, se excluyeron de esta cohorte los siguientes casos:
  - Pacientes con una ausencia completa predicha de la función de BSEP, determinada por el tipo de mutación en ABCB11.

- Pacientes con colestasis intrahepática recurrente, evidenciada por antecedentes de niveles de ABS menores a 3 LSN o prurito intermitente.
- Pacientes con antecedentes de interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática.
- Para la cohorte suplementaria (cohorte de CIFP):
  - Participantes con resultados genéticos: Aquellos con pruebas que confirmen la presencia de una variación bialélica causante de enfermedad en los genes ATP8B1 (PFIC1), ABCB4 (PFIC3) o TJP2 (PFIC4), según genotipificación estándar.
  - Participantes con fenotipo de CIFP: Incluye pacientes sin mutaciones conocidas, con mutaciones no descritas previamente o con colestasis intermitente caracterizada por fluctuaciones en los niveles de ABS.
  - Participantes con CIFP tras cirugía: Pacientes con diagnóstico de CIFP posterior a una intervención quirúrgica, ya sea interna o externa.

Los principales criterios de exclusión del estudio MRX-502 fueron:

- Enfermedades asociadas al prurito: Historia actual o reciente (menos de 1 año) de dermatitis atópica u otras enfermedades no colestáticas que cursen con prurito.
- Diarrea crónica: Episodios que requieran intervención intravenosa de líquidos o soporte nutricional debido a la diarrea y/o sus secuelas, ya sea durante la selección o en los 6 meses previos.
- Complicaciones hepáticas graves:
  - Antecedentes o necesidad inminente de trasplante hepático.
  - Cirrosis descompensada (INR >1,5 y/o albúmina <30 g/L, presencia o historia de ascitis significativa, hemorragia variceal o encefalopatía).
  - Niveles de ALT o bilirrubina total superiores a 15 LSN en el momento de la selección.
  - Presencia de otras enfermedades hepáticas.
- Presencia de cualquier otra enfermedad o condición conocida que interfiera con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de medicamentos, incluida la metabolización de sales biliares en el intestino (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal), a discreción del investigador.

El estudio evaluó como variable principal el cambio promedio en la puntuación media de gravedad del prurito matutino, medida con la escala ItchRO (Obs), entre el inicio del estudio y las semanas 15 a 26. El ItchRO (Obs) es una escala validada que permite a los cuidadores evaluar la gravedad del prurito mediante observación. Para este análisis, se utilizaron promedios de 4 semanas. La evaluación se centró en la cohorte primaria, compuesta por participantes con PFIC2 no truncada (nt-PFIC2).

Variables secundarias de eficacia:

El estudio MRX-502 incluyó varias variables secundarias diseñadas para evaluar la eficacia de maralixibat en distintos aspectos de la CIFP. Estas variables se clasificaron en dos grupos principales:

- En la cohorte primaria (nt-PFIC2):
  - Cambio medio en el nivel de ABS total entre el valor inicial y el promedio de las semanas 18, 22 y 26. Esta variable se considera la variable secundaria clave.
  - Proporción de pacientes respondedores desde la semana 15 o 18 hasta la semana 26 en:

- ItchRO (Obs).
- ABS.
- En la cohorte de CIFP (todos los tipos de PFIC excepto t-PFIC2):
  - Cambio en la puntuación de ItchRO (Obs): Variación promedio en la puntuación media de gravedad del prurito matutino entre el inicio del estudio y las semanas 15 a 26.
  - Cambio en el nivel de ABS total: Variación promedio en el nivel de ABS entre el valor inicial y el promedio de las semanas 18, 22 y 26.
  - Proporción de respuestas: Porcentaje de participantes que mostraron respuesta desde la semana 15 o 18 hasta la semana 26 en:
    - Puntuaciones de ItchRO (Obs).
    - Niveles de ABS.

Definición de respondedor:

- ItchRO (Obs): Pacientes con una puntuación promedio  $\leq 1$  O BIEN un cambio con respecto al valor inicial  $\leq -1,0$ .
- ABS: Pacientes con un nivel promedio de ABS  $< 102 \mu\text{mol/l}$  (solo válido si el nivel inicial de ABS era  $\geq 102 \mu\text{mol/l}$ ), o bien una reducción promedio  $\geq 75\%$  con respecto al valor inicial.

Cohortes analizadas:

- Cohorte primaria (n=31):
  - Compuesta por pacientes con CIFP2 no truncada (nt-PFIC2), es decir, aquellos con mutaciones en el gen ABCB11 que no causan una ausencia completa de la función de la proteína BSEP.
  - Utilizada para el análisis principal de eficacia del estudio, enfocado en el cambio en la puntuación de gravedad del prurito mediante ItchRO (Obs).
- Cohorte de CIFP (n=64):
  - Incluyó pacientes con todos los tipos de CIFP, excepto aquellos nt-PFIC2.
  - Utilizada para análisis secundarios de eficacia, evaluando:
    - El cambio en la puntuación de ItchRO (Obs).
    - El cambio en los niveles de ácidos biliares séricos (ABS) totales.
    - La proporción de respondedores según ItchRO (Obs) y ABS.
- Cohorte completa:
  - Incluyó a todos los participantes inscritos en el estudio, independientemente del tipo de CIFP.
  - Utilizada para análisis exploratorios de eficacia.

El estudio incluyó a 93 pacientes con CIFP, de los cuales 64 formaron parte de la cohorte principal para el análisis de eficacia. De estos 64 pacientes, 34 (53,1%) eran mujeres y 30 (46,9%) hombres. La edad media ( $\pm$ DE) de los participantes fue de  $4,6 \pm 3,85$  años, con un rango de 1 a 15 años. La mayoría de los pacientes (64,1 %) tenía entre 1 y 6 años de edad.

En cuanto a la distribución racial, el 67,2% de los participantes eran blancos y el 51,6% no hispanos ni latinos.

Respecto a las características de la enfermedad, la mayoría de los pacientes (89,1%) recibían tratamiento estable con ácido UDCA al inicio del estudio, mientras que el 51,6% también utilizaba rifampicina. El tiempo promedio desde el diagnóstico inicial fue de  $34,3 \pm 34,21$  meses en el grupo tratado con maralixibat y de  $27,5 \pm 31,28$  meses en el grupo placebo.

El uso basal de UDCA fue menor en el grupo de maralixibat (81,8%) en comparación con el grupo placebo (96,8 %). Por el contrario, el uso basal de rifampicina fue mayor en el grupo de maralixibat (54,5%) frente al grupo placebo (48,4%).

Los niveles medios de ABS al inicio del estudio fueron de  $263 \mu\text{mol/l}$ , lo que confirma la presencia de colestasis. Otros parámetros de la función hepática, como AST, ALT y bilirrubina total, también estaban elevados al inicio del estudio.

La puntuación media basal de la gravedad promedio matutina de 4 semanas en el ItchRO (Obs) fue similar entre los grupos (2,850 para maralixibat y 2,732 para placebo). Las concentraciones basales medias de ABS también fueron comparables entre los grupos ( $254,327 \mu\text{mol/L}$  para maralixibat y  $272,297 \mu\text{mol/L}$  para placebo).

Los niveles basales de transaminasas (ALT y AST) fueron más altos en el grupo placebo. En cuanto a los valores de bilirrubina total y directa, estos fueron similares entre ambos grupos de tratamiento ( $4,1 \text{ mg/dl}$  frente a  $4,0 \text{ mg/dl}$  y  $3,0 \text{ mg/dl}$  frente a  $3,0 \text{ mg/dl}$  para maralixibat y placebo, respectivamente).

Para la cohorte de CIFP, las características basales fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento, con las siguientes excepciones: hubo un mayor porcentaje de mujeres en el grupo placebo (58,1% frente a 48,5% en el grupo maralixibat), y los participantes del grupo placebo eran ligeramente más jóvenes (edad media de 4,4 años frente a 4,9 años en el grupo maralixibat).

El peso promedio y las puntuaciones z de índice de masa corporal (IMC) fueron más bajos en los participantes del grupo maralixibat en comparación con el grupo placebo (puntuación z de peso: -1,752 frente a -1,283, respectivamente; puntuación z de IMC: -0,451 frente a 0,142, respectivamente). Además, la puntuación z mediana de la talla fue más baja en el grupo placebo (mediana de -2,335 frente a -1,961 en el grupo maralixibat).

Las características demográficas y basales de la cohorte completa y de la cohorte primaria fueron similares a las de la cohorte de CIFP.

## Resultados

Dado que las variables secundarias clave de eficacia (ItchRO (Obs) y ABS), así como todas las variables exploratorias, fueron planificadas de manera similar para la cohorte primaria (nt-PFIC2) y la cohorte de CIFP, y considerando que la cohorte de CIFP se asemeja más a la población objetivo, la presentación de los resultados clave de eficacia se limitó a la cohorte de CIFP, salvo en el caso del criterio de valoración principal o cuando se indique lo contrario.

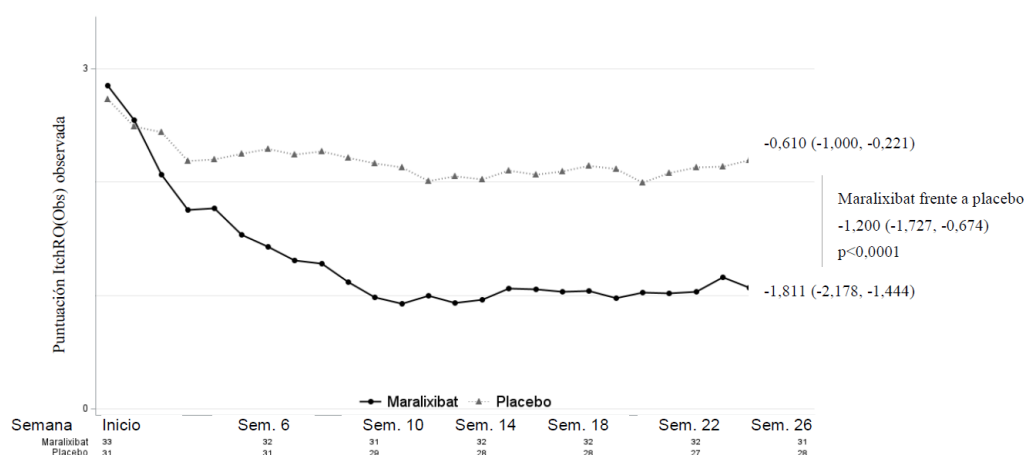
Las variables de eficacia se evaluaron en los pacientes con resultados de pruebas genéticas compatibles con variantes bialélicas causantes de CIFP (n = 64): ABCB1/BSEP (CIFP2) n = 31; ATP8B1/FIC1 (CIFP1) n = 13; ABCB4/MDR3 (CIFP3) n = 9; TJP2 (CIFP4) n = 7; MYO5B (CIFP6) n = 4.

En cuanto al prurito, se alcanzó la variable principal. En la cohorte principal, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con maralixibat y placebo en el cambio promedio en la puntuación de gravedad ItchRO (Obs) del prurito matutino entre el inicio del estudio y las semanas 15-26. El cambio medio ajustado (media de mínimos cuadrados) respecto al placebo fue de -1,089 [IC95%: -1,845; -0,334], p = 0,0063.

Resultados similares fueron observados en la cohorte de CIFP (variable secundaria; N = 64, compuesta por PFIC1 n = 13, nt-PFIC2 n = 31, PFIC3 n = 9, PFIC4 n = 7 y PFIC6 n = 4), con un cambio medio ajustado (media de mínimos cuadrados) respecto al placebo de -1,200 (IC95%: -1,727; -0,674; p < 0,0001). En ambas cohortes, se observó una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de prurito en ambos grupos de tratamiento, siendo la reducción menor en el grupo placebo. La disminución en la puntuación de ItchRO (Obs) fue significativa con maralixibat.

Además, se observó una mejora estadísticamente significativa en la puntuación promedio de gravedad del prurito matutino (ItchRO (Obs)) en el grupo de maralixibat en comparación con el grupo placebo desde las semanas 1 a 6 (fase de titulación; cohorte de CIFP). El tamaño del efecto aumentó aún más hasta las semanas 11 a 14 y se mantuvo durante todo el período de seguimiento (semanas 23 a 26), como se muestra en la figura 1.

**Figura 1.** Promedio semanal observado de la puntuación del prurito matutino diario a lo largo del tiempo en la CIFP 1, 2, 3, 4 y 6 (estudio MRX-502)



Sem. = Semana. Se muestran los valores observados. Las estadísticas presentadas son los promedios de los periodos de tiempo correspondientes a las semanas 15-18, 19-22 y 23-26 utilizando un promedio igualmente ponderado de 3 estimaciones específicas de visitas individuales obtenidas a partir de un modelo mixto de mediciones repetidas (MMMR) con el cambio con respecto al valor inicial como variable dependiente y efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, el tipo de CIFP, la visita del análisis y la interacción tratamiento por visita, así como las covariables continuas fijas de puntuación inicial y de interacción puntuación basal por visita. Se presentan la estimación media mediante el análisis de mínimos cuadrados y el intervalo de confianza del 95 %.

En la cohorte principal, se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la solidez del efecto del tratamiento. El cambio desde el valor basal en la puntuación de gravedad promedio semanal matutina de ItchRO(Obs) se analizó en subgrupos definidos por región, edad al inicio del estudio, sexo, raza, niveles basales de ABS, uso basal de UDCA y uso basal de rifampicina. No se observaron diferencias significativas entre los distintos subgrupos de la cohorte principal.

Los análisis exploratorios por subgrupos mostraron una mejora significativa en la gravedad matutina de ItchRO (Obs) con maralixibat en comparación con placebo en los participantes con nt-PFIC2 (N = 31; cohorte principal), así como en la cohorte de PFIC excluyendo nt-PFIC2 (PFIC1, PFIC3, PFIC4 y PFIC6), y en los 8 pacientes con PFIC no definido. Los participantes con PFIC1 y PFIC3 también mostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante; sin embargo, la diferencia frente al placebo no alcanzó significación estadística, probablemente debido al tamaño reducido de las muestras (PFIC1 N = 13, PFIC3 N = 9).

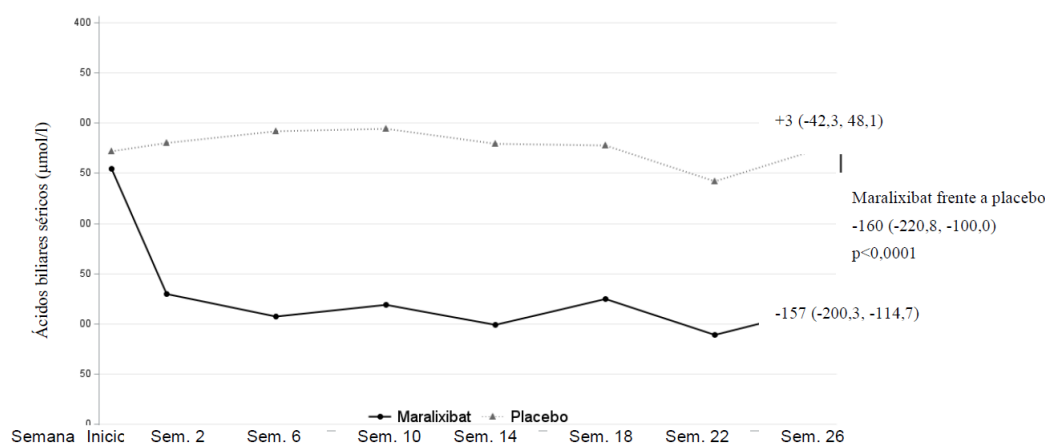
No se observó mejora en el prurito en los participantes con deficiencia de BSEP y variantes con truncamiento de proteína predicho, que no presentan función residual de BSEP (t-PFIC2; N = 5 con maralixibat y N = 4 con placebo).

En relación con la variable secundaria clave, se observó una reducción significativa en los niveles de ABS en los participantes con CIFP (incluyendo PFIC1, nt-PFIC2, PFIC3, PFIC4 y PFIC6) tratados con maralixibat. Este efecto fue evidente desde la semana 2 (primer punto de medición con la mitad de la dosis recomendada), mostró una mejora adicional en la semana 6 (con la dosis recomendada) y se mantuvo estable durante las semanas 11-14, así como a lo largo del período de seguimiento del estudio MRX-502 (6 meses).



El análisis de mínimos cuadrados (MC) reveló un cambio medio total estadísticamente significativo en los niveles de ABS entre los grupos de maralixibat y placebo desde el inicio hasta los promedios de las semanas 18, 22 y 26, con una diferencia de  $-160 \mu\text{mol/l}$  (IC95%:  $-220,8$ ;  $-100,0$ ), como se muestra en la figura 2.

**Figura 2.** Niveles promedio de ácidos biliares séricos observados a lo largo del tiempo en la CIFP 1, 2, 3, 4 y 6 (estudio MRX-502)



Sem. = Semana. Se muestran los valores observados. Las estadísticas presentadas son los promedios correspondientes a las semanas 18, 22 y 26 utilizando un promedio igualmente ponderado de 3 estimaciones específicas de visitas individuales obtenidas a partir de un modelo mixto de mediciones repetidas (MMMR) con el cambio con respecto al valor inicial como variable dependiente y efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, el tipo de CIFP, la visita del análisis y la interacción tratamiento por visita, así como las covariables continuas fijas de puntuación inicial y de interacción puntuación basal por visita. Se presentan la estimación media mediante el análisis de mínimos cuadrados y el intervalo de confianza del 95 %.

Los análisis exploratorios por subgrupos mostraron una reducción significativa en los niveles totales de ABS con maralixibat en comparación con placebo en los participantes con nt-PFIC2 (N = 31; cohorte principal), en la cohorte de CIFP excluyendo nt-PFIC2 (PFIC1, PFIC3, PFIC4, PFIC6) y en los participantes con PFIC1. Los participantes con PFIC3 tratados con maralixibat también mostraron una reducción estadísticamente significativa desde el valor basal, aunque no en comparación con placebo, probablemente debido al tamaño reducido de la muestra (PFIC3 N = 9).

En los pacientes sin una variante de CIFP definida, la disminución de los niveles totales de ABS en el grupo tratado con maralixibat no alcanzó significación estadística, mostrando solo una diferencia numérica frente al placebo. No se realizaron análisis por subgrupos en PFIC4 y PFIC6.

No se observaron reducciones en los niveles de ABS en los participantes con deficiencia de BSEP y variantes con truncamiento de proteína predicho, que no presentan función residual de BSEP (t-PFIC2).

Los resultados de otras variables secundarias relacionadas con parámetros hepáticos y de crecimiento se muestran en la tabla A2 del anexo.

Respecto a las variables reportadas por los pacientes, en la cohorte de CIFP se observó una reducción estadísticamente significativa en la CIS (Impresión del Cuidador sobre la Gravedad) entre el inicio del estudio y el promedio de las semanas 18, 22 y 26 en el grupo tratado con maralixibat (población ITT). La reducción promedio ajustada fue de  $-1,897$  (IC95%:  $-2,276$ ;  $-1,519$ ),  $p < 0,0001$ . En el grupo placebo, la reducción fue menor, con un cambio de  $-0,657$  (IC95%:  $-1,068$ ;  $-0,247$ ),  $p = 0,0022$ . La diferencia entre los grupos de tratamiento con maralixibat y placebo fue estadísticamente significativa, con una reducción de  $-1,240$  (IC95%:  $-1,792$ ;  $-0,688$ ),  $p < 0,0001$ .

La reducción en la CIS fue rápida, con un cambio estadísticamente significativo desde el inicio observado en el grupo tratado con maralixibat ya en la semana 4.

En cuanto a las puntuaciones de trastornos del sueño (EDQ[Obs]), se observó una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de trastornos del sueño matutino entre el inicio del estudio y el promedio de las semanas 18, 22 y 26 en el grupo tratado con maralixibat. La reducción promedio ajustada fue de -1,741 (IC95%: -2,149; -1,333),  $p < 0,0001$ . En el grupo placebo, la reducción fue de -0,550 (IC95%: -0,990; -0,111),  $p = 0,0151$ . La diferencia entre los grupos de tratamiento con maralixibat y placebo fue estadísticamente significativa, con una reducción de -1,190 (IC95%: -1,783; -0,597),  $p = 0,0002$ .

La reducción en el puntaje de trastornos del sueño matutino fue rápida, con un cambio estadísticamente significativo desde el inicio observado entre las semanas 1 y 6.

En cuanto a la fatiga y el sueño, se observó una reducción estadísticamente significativa en el puntaje de trastornos del sueño matutino entre el inicio del estudio y el promedio de las semanas 15-26, así como en el puntaje de la escala multidimensional de fatiga PedsQL (padres) entre el inicio del estudio y el promedio de las semanas 18, 22 y 26 en el grupo tratado con maralixibat en comparación con el grupo placebo (cohorte CIFP;  $p = 0,0002$  y  $p = 0,0208$ , respectivamente).

Respecto a la calidad de vida pediátrica (PedsQL), ambos grupos de tratamiento mostraron una mejora significativa en la calidad de vida (evaluada por la puntuación total de la escala PedsQL [padres]) entre el inicio del estudio y el promedio de las semanas 18, 22 y 26. Las mejoras fueron ligeramente mayores en el grupo de maralixibat en comparación con el grupo placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

## Estudio de apoyo MRX-503 (19)

El estudio MRX-503 es un estudio de extensión abierto en curso, en el que los participantes que completaron el tratamiento de 6 meses en el estudio MRX-502 tuvieron la opción de continuar el tratamiento en el estudio abierto de extensión a largo plazo (LTE) MRX-503. Todos los participantes recibieron maralixibat a la dosis propuesta de 600 µg/kg DVD. Los objetivos clave del estudio son: 1) evaluar el mantenimiento de la eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo de maralixibat en los participantes más allá de los 6 meses de tratamiento, y 2) corroborar la eficacia y seguridad del tratamiento a corto plazo en los participantes que inicialmente recibieron placebo en el estudio MRX-502.

Al final del estudio MRX-502, 86 participantes (92%) completaron el tratamiento: 44 en el grupo de maralixibat y 42 en el grupo placebo. En el corte de datos (análisis intermedio planificado) para el estudio MRX-503, realizado el 23 de junio de 2022, 74 participantes continuaron del estudio MRX-502 al estudio MRX-503: 36 del grupo tratado con maralixibat y 38 del grupo tratado con placebo. Diez participantes seguían participando en el estudio MRX-502 en el momento del corte de datos.

El grupo de análisis MRX-MRX incluye a los 47 participantes que recibieron maralixibat en el estudio MRX-502. El grupo de análisis PBO-MRX incluye a los 38 participantes que se inscribieron en el estudio MRX-503 hasta la fecha de corte de los datos y que recibieron placebo en el estudio MRX-502.

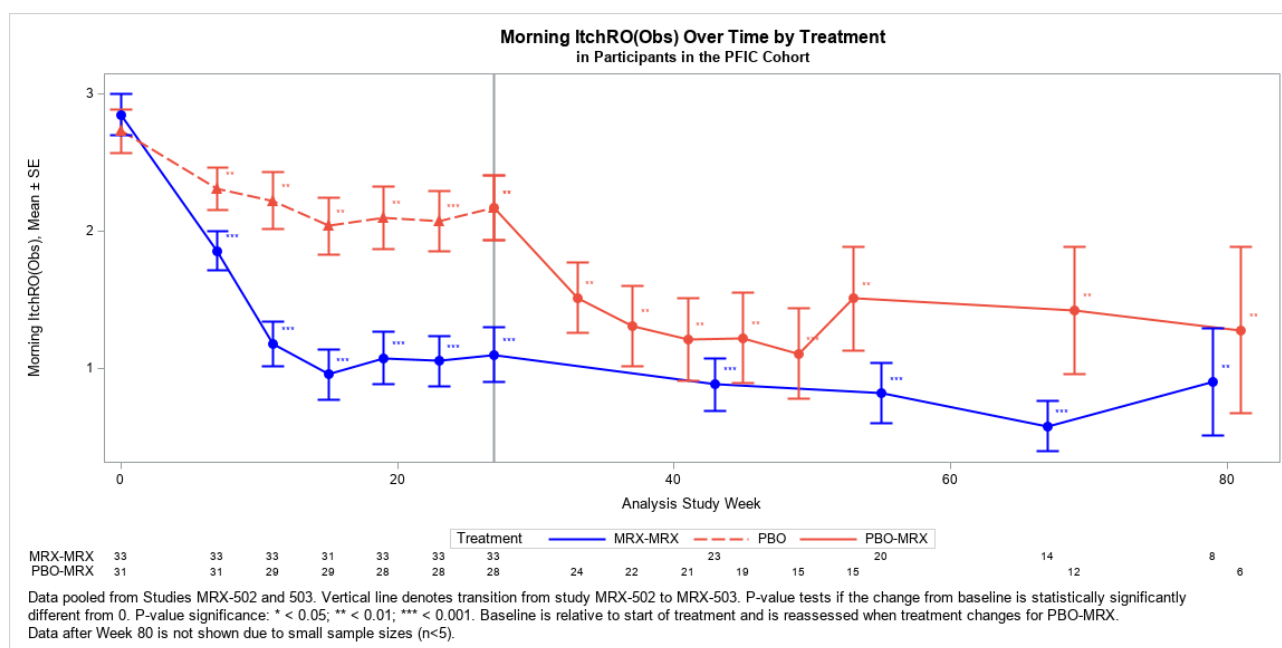
El grupo de análisis general (N=85) incluye a todos los participantes que se inscribieron en el estudio MRX-502, excepto aquellos que recibieron placebo en el estudio MRX-502 y no se habían inscrito aún en el estudio MRX-503 (N=3), o aquellos que recibieron placebo en el estudio MRX-502 y abandonaron de manera temprana (N=4) hasta la fecha de corte para el análisis intermedio.

En los resultados del análisis intermedio planificado, se observó que los cambios medios desde el inicio a lo largo del tiempo en la puntuación promedio de gravedad matutina de ItchRO (Obs) en el estudio MRX-503 mostraron: 1) el mantenimiento del efecto del tratamiento en los participantes previamente expuestos a maralixibat en el estudio MRX-502 (MRX-MRX), y 2) mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la puntuación de prurito en los participantes previamente expuestos a placebo en el estudio MRX-502 (PBO-MRX)

En general, se observaron reducciones (mejoras) estadísticamente y clínicamente significativas (disminución media  $\geq 1$  punto en la puntuación de ItchRO [Obs] desde el inicio) en las puntuaciones promedio de gravedad matutina de ItchRO (Obs) a lo largo del tiempo durante las primeras 26 semanas con maralixibat. Estas mejoras fueron consistentes tanto en los grupos MRX-MRX como PBO-MRX en los estudios MRX-502 y MRX-503, respectivamente.

Los cambios desde el inicio con maralixibat a lo largo del tiempo, combinando los grupos MRX-MRX y PBO-MRX (grupo All MRX), mostraron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones promedio de gravedad matutina de ItchRO (Obs) durante el seguimiento de hasta 75-78 semanas, hasta que el número de participantes con evaluaciones en ese momento fue de 9 (cohorte de CIFP). Véase la figura 3.

**Figura 3.** Promedio semanal observado de la puntuación del prurito matutino diario a lo largo del tiempo *ItchRO (Obs)* (estudio MRX-502 y MRX-503) (ITT – Cohorte CIFP)

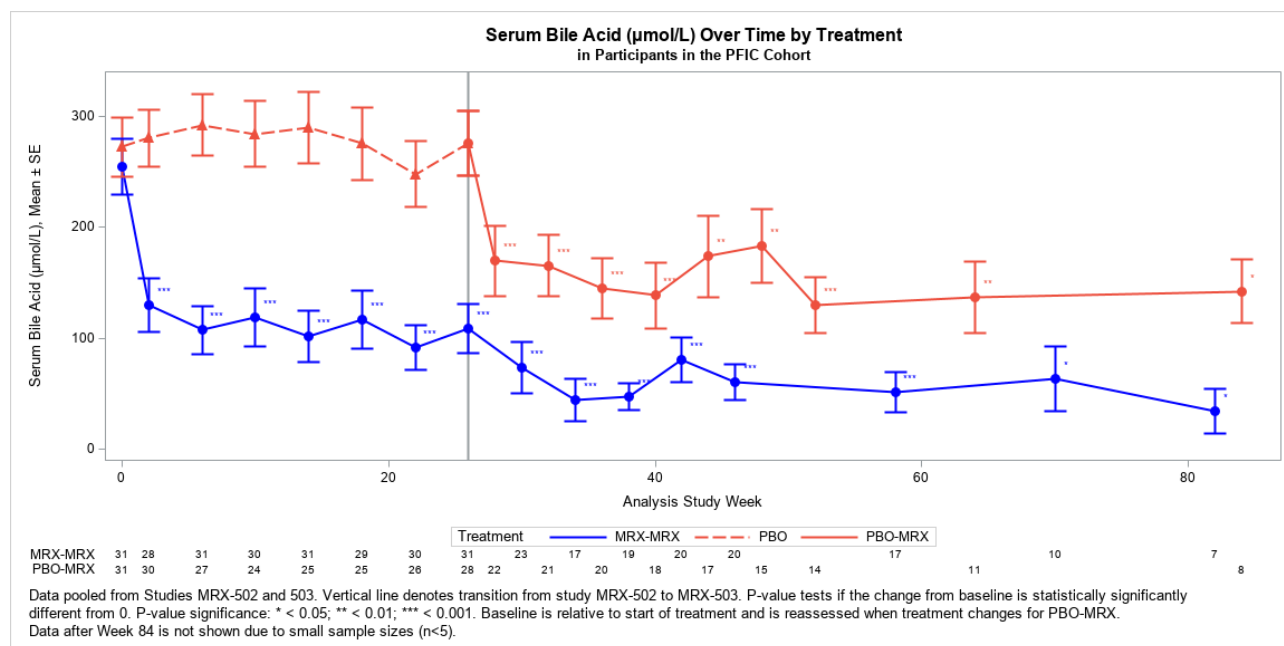


En cuanto a los niveles de ABS, el cambio medio desde el inicio a lo largo del tiempo en los niveles totales de ABS en el estudio MRX-503 mostró: 1) el mantenimiento del efecto del tratamiento en los participantes previamente expuestos a maralixibat en el estudio MRX-502 (MRX-MRX), y 2) una disminución estadísticamente significativa (mejora) en los niveles totales de ABS en los participantes previamente expuestos a placebo en el estudio MRX-502 (PBO-MRX).

En general, se observaron reducciones estadísticamente significativas en los niveles totales de ABS desde el inicio a lo largo del tiempo durante las primeras 26 semanas de tratamiento con maralixibat en los grupos MRX-MRX y PBO-MRX en los estudios MRX-502 y MRX-503, respectivamente.

Los cambios desde la línea base de maralixibat a lo largo del tiempo, combinando los grupos MRX-MRX y PBO-MRX (grupo All MRX), mostraron mejoras significativas en los niveles totales de ABS durante el seguimiento de hasta 94 semanas en la cohorte de CIFP. Sin embargo, después de este punto, el número de participantes con evaluaciones fue de solo 4. Véase la figura 4.

**Figura 4.** Media de niveles ABS a lo largo del tiempo (ITT- cohorte CIFP)



## Estudio de apoyo MRX-801 (20)

Este es un estudio en curso, abierto, multicéntrico y de fase 2, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de maralixibat en el tratamiento de lactantes (<12 meses) con enfermedad hepática colestásica, específicamente en aquellos con síndrome de Alagille o CIFP.

Inicialmente, los participantes con CIFP recibieron una dosis de 300 μg/kg de maralixibat una vez al día durante al menos 1 semana. Posteriormente, la dosis se aumentó a 300 μg/kg DVD durante al menos 1 semana, y finalmente se alcanzó la dosis objetivo de 600 μg/kg DVD.

El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad de maralixibat. Como objetivo secundario, se evalúa el efecto del tratamiento con maralixibat sobre los niveles de ABS, medido por el cambio desde el inicio hasta la semana 13.

Hasta la fecha de corte de datos (28 de junio de 2023), un total de 10 participantes (conjunto de seguridad) fueron incluidos en el estudio. De estos, 9 completaron el período principal de 13 semanas y pasaron al período extendido, mientras que 1 participante interrumpió el estudio antes de ingresar al período extendido debido a un evento adverso (EA). Los 9 participantes que continuaron en el período extendido siguen participando en el estudio hasta la fecha de corte.

La edad media (DE) al momento de la inclusión en el estudio fue de 6,6 (3,89) meses, con un rango de 1 a 11 meses. Siete participantes (70%) eran hombres y tres (30%) eran mujeres. El z-score medio (DE) de peso y talla fue de -1,55 (1,134) y -1,49 (0,946), respectivamente.

La población presentó parámetros hepáticos anormales, con valores elevados en: ALT (media [DE]: 149,0 [110,11] U/L), AST (media [DE]: 159,1 [97,03] U/L) y bilirrubina total (media [DE]: 41,02 [23,651] μ mol/L). Los niveles iniciales de ABS fueron de 228,317 (107,5249) μ mol/L, con un rango de 60,91 a 391,65 μ mol/L.

En cuanto a los genotipos, siete participantes (70%) presentaron ABCB11, dos (20%) ATP8B1 y uno (10%) TJP2.

Todos los participantes del estudio con CIFP (100%) experimentaron al menos un EA emergente del tratamiento (TEAE), de los cuales 3 participantes (30%) presentaron eventos relacionados con el fármaco en estudio y 1 participante (10%)

experimentó un TEAE de Grado  $\geq 3$  (influenza y apendicitis, ambos considerados no relacionados con el fármaco en estudio).

El TEAE más frecuente (según la Clasificación de Sistemas de Órganos de MedDRA y el Término Preferido) fue vómitos, observado en 5 participantes (50%), seguido de nasofaringitis en 4 participantes (40%) y diarrea, fiebre (pirexia), tos y rinorrea en 3 participantes cada uno (30%). La mayoría de los TEAEs fueron de Grado 1 en cuanto a gravedad.

En general, no se observaron cambios clínicamente relevantes en los parámetros clave de bioquímica clínica y hematología de laboratorio desde la línea base hasta después de la línea base con maralixibat.

El cambio medio (DE) en los niveles de ABS desde el inicio hasta la semana 13 fue de -107,965 (146,7659,  $p=0,0760$ )  $\mu$  mol/L, y a la semana 33 fue de -37,521 (158,8534)  $\mu$  mol/L. El cambio mediano desde el inicio hasta la semana 13 fue de -72,344 (Q1, Q3: -215,843; -18,490)  $\mu$  mol/L, y a la semana 33 fue de -6,484 (Q1, Q3: -146,783; 87,177)  $\mu$  mol/L.

## Seguridad (15,17)

La evaluación de la seguridad de maralixibat se basa en los datos obtenidos de varios estudios, incluyendo el estudio pivotal doble ciego controlado con placebo (MRX-502), el estudio abierto de fase 2 (LUM001-501), y los estudios de extensión MRX-503 y MRX-800, que ofrecen información sobre la seguridad a largo plazo en participantes con CIFP. Además, el estudio en curso MRX-801 está diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de maralixibat en lactantes menores de 12 meses con CIFP.

La información de seguridad presentada en este informe de posicionamiento terapéutico se enfoca principalmente en los datos de seguridad de los participantes pediátricos con CIFP que recibieron maralixibat en el estudio MRX-502 (un estudio multicéntrico de fase 3 completado) y en el estudio MRX-503 (un estudio de extensión a largo plazo en curso con participantes que completaron el estudio MRX-502). A menos que se indique lo contrario, la discusión sobre los datos de seguridad del estudio MRX-502 en este documento se basa en la cohorte completa de participantes (N total = 93).

En el estudio MRX-502, la cohorte completa de participantes tratados con maralixibat tuvo una duración media (DE) del tratamiento de 177,1 (36,57) días, con un rango de 12 a 256 días. De los 47 participantes que recibieron maralixibat, 45 (95,7%) aumentaron la dosis hasta la dosis máxima de 600  $\mu$ g /kg DVD.

En la cohorte específica de CIFP, la duración media (DE) del tratamiento fue de 184,4 (18,77) días, con un rango de 108 a 256 días.

Hasta la fecha de corte de los datos (23 de junio de 2022) para el estudio MRX-503, un total de 74 participantes habían transitado del estudio MRX-502 al estudio MRX-503. De estos, 36 participantes habían recibido maralixibat en el estudio MRX-502, y 38 participantes habían recibido placebo en el estudio MRX-502. Este diseño permitió evaluar la continuación del tratamiento con maralixibat en los participantes que previamente habían recibido el placebo, así como el mantenimiento del tratamiento en aquellos que ya habían sido tratados con maralixibat.

En todos los participantes tratados con maralixibat en el estudio MRX-503, la dosis diaria promedio fue de 980,51 (182,494)  $\mu$ g/kg/día, con una exposición media de 340,2 (204,91) días. Un total de 68 de 74 participantes (91,89%) aumentaron la dosis hasta la dosis máxima de 600  $\mu$ g/kg DVD.

En el grupo MRX-MRX, que incluyó a los participantes que continuaron con maralixibat desde el estudio MRX-502, la exposición media fue de 385,5 (204,95) días, de los cuales 177,1 (36,57) días correspondieron al tratamiento en el estudio MRX-502 anterior.

Hasta la fecha de corte de datos del 23 de junio de 2022, había 4 participantes con CIFP inscritos en el estudio MRX-801, quienes recibieron 600 µg/kg de maralixibat DVD. En estos 4 participantes, la duración media (DE) del tratamiento fue de 121,0 (34,03) días, con un rango de 93 a 162 días.

Con el análisis intermedio actualizado, correspondiente a la fecha de corte de datos del 28 de junio de 2023, se incluyeron datos de otros 6 pacientes. La duración mediana de la exposición en este conjunto de datos actualizado fue de aproximadamente 8,5 meses. Estos datos proporcionan información adicional sobre la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con maralixibat en lactantes con CIFP.

En el estudio MRX-502, solo 1 participante suspendió permanentemente el tratamiento debido a un EA relacionado con el tratamiento, que fue diarrea leve. Ningún participante tratado con placebo tuvo un EA relacionado con el tratamiento que causara la suspensión permanente.

En el estudio MRX-503, de todos los participantes, 3 experimentaron EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión permanente del fármaco. Uno de estos eventos ocurrió durante el estudio MRX-502 y fue también diarrea.

Durante el estudio MRX-503, se presentaron dos EA graves que llevaron a la suspensión del tratamiento:

- Un aumento en los niveles de ALT y bilirrubina sanguínea en un participante, lo que condujo a la suspensión del tratamiento.
- Un caso de cirrosis hepática/descompensada en otro participante, que también resultó en la suspensión del tratamiento. Este segundo evento tuvo un desenlace fatal 90 días después de la suspensión del tratamiento con maralixibat.

Ambos eventos ocurrieron en el grupo MRX-MRX.

En el estudio MRX-801, un participante experimentó un aumento de grado 2 en ALT, lo que también llevó a la suspensión del tratamiento.

En el estudio MRX-502, los TEAE en lo que se observó una diferencia >5% entre el grupo de maralixibat y placebo, fueron: trastornos gastrointestinales, diarrea, elevación de la bilirrubina y exploraciones complementarias. Los porcentajes de incidencia de estos se muestran en la siguiente tabla 1.

**Tabla 1.** Eventos adversos con una diferencia >5% entre los grupos de tratamiento en el estudio MRX-502

Evento Adverso	Cohorte	Maralixibat (%)	Placebo (%)	Diferencia (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Cohorte primaria	28,6	11,8	16,8
	Cohorte completa	29,8	4,3	25,5
<b>Diarrea</b>	Cohorte CIFP	24,2	3,2	21,0
	Cohorte completa	27,7	2,2	25,5
<b>Elevación de la bilirrubina</b>	Cohorte primaria	14,3	0,0	14,3
	Cohorte CIFP	6,1	0,0	6,1
	Cohorte completa	6,4	0,0	6,4
<b>Exploraciones complementarias</b>	Cohorte CIFP	1,1	0,0	12,1
	Cohorte completa	10,6	0,0	10,6

No se observaron cambios clínicamente relevantes ni diferencias entre los grupos de tratamiento en los parámetros de bioquímica de laboratorio a lo largo del estudio.

En cuanto a los EA graves, en la cohorte CIFP, 5 participantes del grupo tratado con maralixibat (10,6%) y 3 participantes del grupo placebo (6,5%) experimentaron EA graves emergentes del tratamiento. En el grupo de maralixibat, el EA grave más frecuente fue la infección del tracto urinario, que afectó a 2 participantes (4,3%). En el grupo placebo, no se registró ningún EA grave que afectara a más de un participante

La mayoría de los EA graves no se consideraron relacionados con el tratamiento. Solo un EA grave, un aumento leve de bilirrubina en sangre, se consideró relacionado con el tratamiento y ocurrió en un participante de la cohorte primaria tratado con maralixibat. La mayoría de los EA graves fueron de gravedad moderada. En la mayoría de los casos, no fue necesario realizar ajustes en la dosis del medicamento del estudio, y todos los EA graves se resolvieron satisfactoriamente.

En el estudio MRX-503, en los participantes del grupo MRX-MRX, que tuvieron una exposición media más prolongada a maralixibat, el EA grave más común fue la infección del tracto urinario, que afectó a 2 participantes (4,3%)

En los participantes del grupo PBO-MRX, quienes recibieron su primera exposición a maralixibat en el estudio MRX-503, el EA grave más común fue la gastroenteritis, que afectó a 2 participantes (5,3%). En general, 1 participante presentó un EA grave considerado relacionado con el tratamiento (aumento de bilirrubina en sangre) durante el estudio MRX-503. Este evento ocurrió mientras el participante estaba inscrito en el estudio MRX-502 y no continuó en el estudio MRX-503.

En cuanto a la seguridad en pacientes de 3 a 12 meses de edad (estudio MRX-801, n=10), la frecuencia global de los EA fue mayor en comparación con los pacientes de mayor edad, destacándose una proporción significativa de infecciones entre los EA notificados.

La mayoría de los EA son consistentes con el perfil de seguridad conocido de maralixibat en las poblaciones de SALG y CIFP, así como en pacientes de mayor edad. Sin embargo, el vómito (no relacionado con el tratamiento) se notificó con mayor frecuencia en este estudio. No se puede determinar si esto se debió a una tolerabilidad reducida al medicamento en estudio o a otros factores, como la enfermedad subyacente, debido a la falta de un control con placebo y al tamaño reducido de la muestra en el estudio MRX-801. Un paciente de 1 mes de edad fue retirado del estudio debido a un EA de Grado 2 relacionado con un aumento de ALT. La narrativa detallada de este caso sugiere que el evento estuvo probablemente relacionado con infecciones recurrentes en el paciente.

No se han notificado fallecimientos.

## Discusión

Maralixibat está autorizado para el tratamiento de la CIFP en pacientes a partir de los 3 meses de edad. En junio de 2024, mantuvo su designación como medicamento huérfano otorgada por el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA, de conformidad con el Reglamento 141/2000 (21).

La autorización y la evidencia de seguridad y eficacia para la indicación evaluada en este informe de posicionamiento terapéutico se basan principalmente en el estudio pivotal MRX-502. Este es un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con una duración de 6 meses, realizado en pacientes con CIFP (incluyendo todos los tipos) de entre 1 y 18 años de edad. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia a corto y medio plazo de maralixibat en el tratamiento del prurito (incluyendo variable principal, secundarias y exploratorias). Además, se evaluaron la reducción de los ácidos biliares séricos (ABS, como variables secundarias clave y exploratorias), otros parámetros hepáticos, el crecimiento, la calidad de vida, el sueño, los biomarcadores de síntesis de ácidos biliares, la fibrosis hepática y el prurito, entre otros.

Adicionalmente, se dispone de dos estudios de apoyo:



- MRX-503: Este estudio es una extensión abierta y de un solo brazo del MRX-502, que se encuentra en curso. Su objetivo es demostrar efectos similares en los pacientes que fueron cambiados de placebo (en MRX-502) a tratamiento con maralixibat (en MRX-503), tal como se observó en el estudio pivotal. Asimismo, busca confirmar el mantenimiento de los efectos a largo plazo del tratamiento con maralixibat. Se esperaba que este estudio permitiera observar algunos efectos a largo plazo que no pudieron evaluarse en el MRX-502 debido a su duración limitada.
- MRX-801: Este es un estudio abierto en curso, enfocado en pacientes con CIFP menores de 12 meses de edad. Su propósito es generar evidencia suficiente sobre los efectos en el biomarcador farmacodinámico (ABS) y los parámetros de eficacia en una población limitada, lo que permitirá extrapolar los datos de eficacia y seguridad obtenidos en pacientes mayores con CIFP para respaldar la indicación en un rango de edad más amplio, desde los 3 meses en adelante.

El estudio pivotal MRX-502 analizó como variable principal el cambio promedio en la puntuación de gravedad del prurito matutino, evaluada con la escala ItchRO (Obs), entre el inicio y las semanas 15 a 26. Esta escala, validada para uso por cuidadores, mide la gravedad del prurito mediante observación. Los datos de eficacia se analizaron en dos cohortes de pacientes: la cohorte principal (nt-PFIC2) y la cohorte CIFP (todos los tipos de CIFP excepto nt-PFIC2). Dado que la cohorte CIFP se considera representativa de la indicación objetivo, la evidencia de eficacia en esta cohorte fue el enfoque principal de esta evaluación.

La cohorte CIFP es representativa de la indicación en términos de la enfermedad, aunque adolescentes y adultos estuvieron subrepresentados o no representados. Además, no se dispone de suficientes datos en pacientes menores de 3 meses y solo se incluyó un paciente de 1 mes de edad. La extrapolación de datos de eficacia de niños a estos grupos subrepresentados, basada en la similitud de la fisiopatología y el mecanismo de acción de maralixibat, fue aceptada por el CHMP de la EMA.

En la cohorte principal, el tratamiento con maralixibat mostró una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de gravedad del prurito matutino ItchRO (Obs) entre el inicio y las semanas 15-26, en comparación con el placebo. El cambio medio ajustado (media de mínimos cuadrados) fue de -1,089 [IC95%: -1,845; -0,334], con una  $p = 0,0063$ .

Además de la variable principal, las variables secundarias clave (prurito evaluado con ItchRO (Obs) y reducción de ABS) mostraron mejoras significativas con maralixibat frente al placebo y al valor basal en las cohortes principal y CIFP.

En la cohorte de CIFP, con un cambio medio prurito evaluado con ItchRO (Obs) ajustado (media de mínimos cuadrados) respecto al placebo fue de -1,200 (IC95%: -1,727; -0,674;  $p < 0,0001$ ).

Los análisis de variables exploratorias fueron consistentes con estos resultados, también evidenciaron diferencias frente al placebo. Las mejoras fueron evidentes desde el inicio, alcanzaron relevancia clínica en la semana 6 y se mantuvieron estables durante los 6 meses de tratamiento.

La ausencia de un efecto significativo en la calidad de vida, a pesar de la mejora en la gravedad del prurito, puede explicarse en parte por los puntajes basales más bajos en el grupo de maralixibat en comparación con el grupo placebo, así como por el fuerte efecto placebo en las medidas informadas por pacientes y cuidadores. Es importante destacar que, aunque el PedsQL es un instrumento comúnmente utilizado para medir la calidad de vida en la población pediátrica saludable, no ha sido optimizado para pacientes pediátricos con enfermedades colestásicas.

No se incluyeron participantes con PFIC5 en el estudio, por lo que no se pudo evaluar el efecto del tratamiento con maralixibat en este tipo de enfermedad. Sin embargo, los datos obtenidos en PFIC1, PFIC2, PFIC3, PFIC4 y PFIC6 pueden extrapolarse a la población general de pacientes con PFIC, incluido PFIC5. Cabe destacar que se observó una respuesta



al tratamiento en participantes con PFIC clínicamente diagnosticada, pero sin una variante específica identificada, lo que sugiere el beneficio de maralixibat en la población más amplia de PFIC, independientemente del tipo.

Es necesario recopilar más datos sobre la eficacia en relación con los resultados clínicos a largo plazo, como el trasplante hepático, la progresión de la enfermedad, la descompensación hepática y la mortalidad, entre otros, durante la fase post-comercialización. Además, los estudios en curso en esta fase proporcionarán datos adicionales sobre el prurito, el crecimiento y otros aspectos relevantes.

En general, el perfil de seguridad de maralixibat ya fue caracterizado durante el procedimiento de autorización inicial para el SALG, y los nuevos datos no detectaron señales de seguridad adicionales en la población de CIFP. La exposición sistémica a maralixibat es nula o mínima en ambas condiciones, lo que hace poco probable la aparición de efectos adversos sistémicos del medicamento.

Según el perfil de seguridad conocido de los IBAT, los eventos gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal, fueron los EA más comunes observados con maralixibat en la población durante los estudios.

El producto contiene propilenglicol como excipiente, el cual se considera generalmente seguro y bien tolerado. Según la guía de la EMA (EMA/CHMP/334655/2013) y su apéndice sobre excipientes (EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 2\*), el umbral aceptado como seguro en pacientes de 1 mes a 5 años sin enfermedades renales o hepáticas es de 50 mg/kg/día (22).

Cabe destacar que, en los estudios clínicos en CIFP, la exposición al propilenglicol se restringió a una dosis máxima de 26 mg/kg/día. Sin embargo, con la formulación y la concentración de dosis propuestas, la exposición esperada de propilenglicol con la dosis máxima recomendada de maralixibat alcanzará los 50 mg/kg/día.

Esta exposición de hasta 50 mg/kg/día genera preocupaciones en poblaciones vulnerables, como pacientes menores de 5 años (debido a la inmadurez fisiológica del hígado y la función de la alcohol deshidrogenasa, lo que limita su capacidad para metabolizar el propilenglicol de manera rápida), en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes con insuficiencia renal.

Para abordar esta preocupación, se recomienda una dosis restringida de 300 µg/kg BID de maralixibat, limitando la exposición diaria de propilenglicol a un máximo de 26 mg/kg/día. Además, maralixibat está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

El primer tratamiento autorizado para la indicación específica de CIFP fue odeixibat, con indicación a partir de los 6 meses de edad. Posteriormente, maralixibat fue autorizado, con indicación en pacientes a partir de los 3 meses. Ambos medicamentos son inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares (13,14).

La eficacia de odeixibat en pacientes con CIFP se evaluó en dos ensayos de fase 3. El Ensayo 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas, realizado en 62 pacientes con diagnóstico confirmado de CIFP tipo 1 o 2. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir placebo o 40 o 120 µg/kg/día de odeixibat, y se estratificaron según el tipo de CIFP y la edad (6 meses a 5 años, 6 a 12 años, y 13 a ≤ 18 años)(13,14).

Los pacientes que completaron el Ensayo 1 pudieron participar en el Ensayo 2, un estudio de extensión abierto de 72 semanas. La variable principal del Ensayo 1 fue la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 70 % de las concentraciones séricas de ácidos biliares en ayunas o que alcanzaron una concentración  $\leq 70 \mu \text{mol/l}$  en la semana 24. Una variable secundaria fue la proporción de evaluaciones positivas del prurito, basadas en la escala ItchRO (Obs), definida como una puntuación  $\leq 1$  o una mejora de al menos 1 punto respecto al valor basal. Las evaluaciones del prurito se realizaron por la mañana y por la noche utilizando una escala de 5 puntos. Otras variables secundarias incluyeron variaciones en el crecimiento, parámetros del sueño y ALT entre el valor basal y el final del tratamiento (13,14).

Después de 24 semanas de tratamiento del Ensayo 1, hubo un 33,3% (n=14) de pacientes respondedores a odeixibat (IC95% 19,57;49,55) (43,5% (n=10) y 21,1% (n=4) de los grupos de odeixibat 40 µg/kg y 120 µg/kg respectivamente) frente a 0% de respondedores del grupo placebo.

Maralixibat y odeixibat comparten el mismo mecanismo de acción. Aunque los estudios pivotaes presentados para sus respectivas autorizaciones comparten algunas similitudes, también presentan diferencias significativas, especialmente en la variable principal de eficacia. Además, aunque sus indicaciones no son idénticas, se solapan parcialmente. Maralixibat está autorizado a partir de los 3 meses de edad, mientras que odeixibat lo está a partir de los 6 meses. No se han identificado comparaciones, ni directas ni indirectas, entre ambos medicamentos.

Maralixibat 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 (15).

## Conclusión

Maralixibat está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad.

En la cohorte de CIFP del estudio pivotal MRX-502, maralixibat demostró una diferencia entre los grupos tratados con maralixibat y con placebo para el cambio promedio en la puntuación de gravedad ItchRO (Obs) del prurito matutino entre el inicio del estudio y las semanas 15-26, con un cambio medio MC con respecto al placebo de -1,200 (IC95%: -1,727; -0,674). A su vez, el cambio medio en el nivel total de ABS entre los grupos tratados con maralixibat y con placebo desde el inicio del estudio hasta los promedios correspondientes a las semanas 18, 22 y 26 fue estadísticamente significativo.

En cuanto al perfil de seguridad, los datos disponibles sobre el uso de maralixibat en pacientes con CIFP son limitados. El perfil de seguridad a corto plazo, evaluado en tratamientos de hasta seis meses, parece ser manejable. Sin embargo, el perfil de seguridad a largo plazo sigue siendo desconocido. Los eventos gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal, fueron los EA más frecuentes asociados con maralixibat en la población estudiada durante los ensayos.

Actualmente, odeixibat y maralixibat son los únicos medicamentos autorizados específicamente para el tratamiento de la CIFP, con eficacia en la reducción tanto de los ácidos biliares séricos como del prurito. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estos inhibidores de IBAT.

Maralixibat se considera una opción de tratamiento en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva a partir de 3 meses de edad. No se dispone de comparaciones directas ni indirectas que permitan establecer la superioridad entre odeixibat y maralixibat, por lo que no es posible determinar la superioridad de uno sobre el otro.

## 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, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) y la Asociación Española de Ayuda a Niños con Enfermedades Hepáticas y Trasplantes Hepáticos (Asociación HEPA) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento.

Nombre	Maralixibat	Odevixibat
Presentación	Solución oral 9,5 mg/ml	Cápsula dura de 200, 400, 600 y 1.200 µg
Posología	La dosis inicial es de 285 µg/kg una vez al día y se puede aumentar a 285 µg/kg dos veces al día después de 1-2 semanas. A partir de entonces, la dosis se puede aumentar a 570 µg/kg dos veces al día.	La dosis recomendada de odevixibat es de 40 µg /kg administrados por vía oral una vez al día por la mañana
Indicación aprobada en FT o no	Indicado para el tratamiento de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• El prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 2 meses de edad.</li> <li>• La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes a partir de 3 meses de edad.</li> </ul>	Indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores
Efectos adversos	<b>Muy frecuentes:</b> Diarrea, dolor abdominal  <b>Frecuentes:</b> Aumento de la ALT y de la AST	<b>Frecuentes:</b> Diarrea, dolor abdominal, diarrea hemorrágica, heces blandas, hepatomegalia
Otras características diferenciales	Indicado a partir de los 3 meses de edad	Indicado a partir de los 6 meses de edad

**Tabla A2.** Variables secundarias: pruebas de función hepática y parámetros de crecimiento para maralixibat frente a placebo durante el período de tratamiento de 26 semanas en participantes con PFIC en el ensayo pivotal MRX-502 (Población ITT)

Variable	Placebo (n=31)	Maralixibat (n=33)	Cambio promedio ajustado por MC [DE] semanas 18-26 (Placebo)	Cambio promedio ajustado por MC [DE] semanas 18-26 (Maralixibat)	Diferencia promedio ajustada por MC vs. placebo (IC95%); valor p
Alanina aminotransferasa (U/L)	127,3 (18,68)	87,8 (10,77)	-7,0 (11,13)	10,0 (10,36)	16,6 (-13,31, 46,60); 0,2707
Aspartato aminotransferasa (U/L)	129,8 (18,12)	96,9 (9,57)	-0,4 (14,91)	13,6 (14,05)	14,1 (-26,57, 54,69); 0,4914
Bilirrubina total µmol/L)	69,1 (13,69)	70,4 (11,32)	15,9 (12,37)	-18,3 (11,65)	-34,3 (-68,06, -0,05); 0,0471
Bilirrubina directa µmol/L)	50,2 (10,28)	50,9 (8,40)	13,5 (9,52)	-12,9 (8,97)	-26,4 (-52,46, -0,26); 0,0480
Puntuación z de altura	-2,06 (0,27)	-2,08 (0,23)	-0,131 (0,0909)	0,078 (0,0851)	0,208 (-0,036, 0,453); 0,0939
Puntuación z de peso	-1,28 (0,24)	-1,75 (0,23)	0,120 (0,0779)	0,347 (0,0738)	0,227 (0,012, 0,442); 0,0391

DE = error estándar; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza. Los valores basales son los valores observados. Los valores promedio de MC son los promedios de las semanas 18, 22 y 26, utilizando un promedio ponderado de los 3 estimados individuales específicos de cada visita obtenidos a partir de un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM), con el cambio desde el valor basal como variable dependiente y efectos fijos categóricos del grupo de tratamiento, tipo de CIFP, visita de análisis e interacción tratamiento-visita, así como las covariables continuas fijas del puntaje basal y la interacción puntaje basal-por-visita.

## Referencias

- 1 Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutiérrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (47): 7470-84.
- 2 Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 255. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01884-4>.
- 3 Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jan 8;4:1.
- 4 Siddiqi I, Tadi P. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Sep 29.
- 5 Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. *Eur J Med Genet* 2021; 64(11): 104317.
- 6 Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 657-69.
- 7 De la Vega A, Frauca Remacha E. Síndrome colestásico. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral* 2015;19(3): 168-70.
- 8 Bosma PJ, Wits M, Oude-Elferink RPJ. Gene Therapy for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Current Progress and Future Prospects. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 273.
- 9 Ficha técnica Ursobilane. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65732/FT\\_65732.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65732/FT_65732.html) [Acceso noviembre 2024]
- 10 Ficha técnica Ravicti. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151062001/FT\\_1151062001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151062001/FT_1151062001.html) [Acceso noviembre 2024]
- 11 Ficha técnica Resincolestiramina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49340/FT\\_49340.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49340/FT_49340.html) [Acceso noviembre 2024]
- 12 Ficha técnica Rifaldin. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46028/FT\\_46028.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46028/FT_46028.html) [Acceso noviembre 2024]
- 13 EPAR odevixibat (Bylvay) Procedure No. EMEA/H/C/004691/0000. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Acceso noviembre 2024]
- 14 Ficha técnica odevixibat (Bylvay). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/bylvay-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_es.pdf) [Acceso noviembre 2024]
- 15 EPAR maralixibat (Livmarli) Procedure No. EMEA/H/C/005857/II/0003/G. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/livmarli-h-c-005857-ii-0003-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/livmarli-h-c-005857-ii-0003-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Acceso noviembre 2024]
- 16 Ficha técnica maralixibat (Livmarli). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_es.pdf) [Acceso noviembre 2024]
- 17 MRX-502: Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maralixibat in the Treatment of Subjects With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) - MARCH-PFIC. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03905330> [Acceso noviembre 2024]
- 18 Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, Et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul;9(7):620-631. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00080-3. Epub 2024 May 6. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul;9(7):e10. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00169-9. PMID: 38723644.
- 19 An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04185363> [Acceso diciembre 2024]
- 20 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/study/NCT04729751> [Acceso diciembre 2024]

- 21 Orphan Maintenance Assessment Report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) [Acceso diciembre 2024]
- 22 Propylene glycol used as an excipient. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/propylene-glycol-used-excipient-report-published-support-questions-and-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/propylene-glycol-used-excipient-report-published-support-questions-and-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf) [Acceso febrero 2025]