

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-420/VI/22122025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de odevixibat (Kayfanda®) en el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille a partir de 6 meses de edad

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Odevixibat (Kayfanda®) [21] .....	3
Farmacología [21].....	3
Eficacia [21,22].....	3
Estudio ASSERT (n=52) [23,24].....	4
Resultados .....	6
Estudio ASSERT-EXT (n=50) [25] .....	7
Resultados .....	8
Seguridad.....	8
Discusión .....	10
Conclusión.....	14
Grupo de expertos .....	15
Anexo.....	16
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 global 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  $\mu$  (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.

Maralixibat fue el primer medicamento autorizado en la UE para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG [20].

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 [21, 22].

La tabla 1 del anexo muestra las características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

## Odevixibat (Kayfanda®) [21]

Odevixibat está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 6 meses de edad. También está indicado para el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores.

Su forma farmacéutica es cápsula, encontrándose en dosis de 200, 400, 600 y 1200 µg.

La dosis recomendada de odevixibat es de 120 µg/kg administrados por vía oral una vez al día por la mañana. Odevixibat se puede tomar con o sin alimentos o mezclado con líquidos. La dosis máxima diaria de 7.200 µg al día.

Se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis a 40 µg/kg/día si se producen problemas de tolerabilidad, es decir, diarrea que dure  $\geq 3$  días, se considere grave, o que requiera hidratación intravenosa (IV), ocurrida en ausencia de otras causas. Una vez que se estabilicen los problemas de tolerabilidad, se debe aumentar la dosis a 120 µg/kg/día.

Este medicamento se ha autorizado bajo 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.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes en los que no se pueda demostrar un beneficio del tratamiento después de 6 meses de tratamiento diario continuo con odevixibat.

## Farmacología [21]

Odevixibat es un inhibidor reversible, potente y selectivo del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés).

Odevixibat actúa localmente en la porción distal del íleon para reducir la recaptación de ácidos biliares y aumentar la depuración de ácidos biliares a través del colon, disminuyendo así la concentración de ácidos biliares en el suero. El grado de reducción de los ácidos biliares séricos no se correlaciona con la farmacocinética sistémica.

## Eficacia [21,22]

La evidencia, respecto a la seguridad y eficacia, de odevixibat en el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG se fundamenta principalmente en un ensayo pivotal de fase 3 (ASSERT, A4250-012). Este estudio se complementó con un ensayo de extensión abierto a largo plazo (ASSERT-EXT, A4250-015).

### Estudio ASSERT (n=52) [23,24]

El estudio ASSERT fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 24 semanas, en el que participaron 52 pacientes con diagnóstico confirmado de SALG. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir odevixibat 120 µg/kg/día o placebo durante 24 semanas, con estratificación por edad al momento de la aleatorización (< 10 años y entre ≥ 10 y < 18 años). Se permitió la reducción de la dosis a 40 µg/kg/día en caso de problemas de tolerabilidad, así como el uso concomitante de medicación antiprurítica (ácido ursodesoxicólico, rifampicina, antihistamínicos), siempre que se mantuviera una dosificación estable durante al menos 4 semanas antes de la inclusión y sin cambios previstos durante el período de tratamiento. No se establecieron restricciones para el uso de tratamientos tópicos.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Paciente masculino o femenino (de cualquier edad) con diagnóstico confirmado genéticamente con mutación en JAG1 o NOTCH2 de SALG.
- El paciente debía presentar antecedentes de prurito significativo y, además, un registro de rascado observado por el cuidador o una puntuación de prurito reportada por el propio paciente ≥ 2 (en una escala de 0 a 4), medida mediante el instrumento PRUCISION ObsRO en los 14 días previos a la aleatorización.
- El paciente debía presentar un nivel sérico basal de ácidos biliares elevado. Cada una de las determinaciones séricas de ácidos biliares obtenidas en la visita de selección 1 y en la visita de selección 2 debía ser superior al límite superior de la normalidad (> LSN).

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Paciente con antecedentes médicos o presencia actual de otros tipos de enfermedad hepática, incluyendo, entre otras, las siguientes: atresia biliar de cualquier tipo, colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), colestasis intrahepática benigna recurrente, sospecha o confirmación de cáncer hepático o metástasis hepáticas mediante pruebas de imagen.
- Antecedentes médicos o presencia actual de cualquier otra enfermedad o condición conocida por interferir con la absorción, distribución, metabolismo (especialmente el metabolismo de los ácidos biliares) o excreción intestinal de fármacos, incluyendo, entre otras, la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Antecedentes quirúrgicos de alteración de la circulación enterohepática (cirugía de derivación biliar) en los 6 meses previos al inicio del período de selección.
- Paciente sometido a trasplante hepático, o con un trasplante hepático planificado dentro de los 6 meses posteriores a la aleatorización.
- Enfermedad hepática descompensada, con antecedentes o presencia de ascitis clínicamente significativa, hemorragia variceal y/o encefalopatía.
- Paciente con INR > 1,4 (a menos que se corrigiera con vitamina K durante el cribado), ALT > 10 LSN y bilirrubina total > 15× LSN.

La variable principal del estudio fue la variación de la puntuación de intensidad del rascado entre el momento basal y el mes 6 (semanas 21 a 24) basada en la puntuación peor de rascado utilizando el instrumento de resultados

comunicados por el observador PRUCISION ObsRO. El raspado se evaluó una vez por la mañana y una vez por la noche utilizando una escala de 5 puntos (0-4).

El instrumento PRUCISION ObsRO constituye una herramienta de evaluación reportada por el observador/cuidador específicamente desarrollada y validada para la cuantificación del prurito en pacientes pediátricos con enfermedades colestásicas. El instrumento emplea una escala ordinal de 5 puntos (0 a 4) donde las puntuaciones superiores indican mayor gravedad del raspado. La escala se define como: 0 = ausencia de raspado, 1 = raspado leve y ocasional, 2 = raspado que requiere intervención del cuidador, 3 = raspado frecuente e intenso que interfiere con las actividades diarias, y 4 = raspado grave y constante con lesiones cutáneas evidentes. En ASSERT, el criterio de respondedores ( $\geq 1,5$  puntos) se estableció prospectivamente mediante un análisis psicométrico ciego, aportando un mayor rigor y consistencia a la definición de respuesta clínica.

La variable secundaria clave fue la variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares entre el momento basal y el promedio de las semanas 20 y 24.

Las variables de eficacia secundarias incluyeron: el cambio desde el inicio en la puntuación de prurito hasta el mes 6 (semanas 21 a 24), evaluado mediante el instrumento PRUCISION PRO; el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción clínicamente significativa del prurito (respondedores), determinado con los instrumentos PRUCISION ObsRO/PRO; el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en las puntuaciones de gravedad de prurito y raspado, reportadas por el paciente y el observador, respectivamente, en las evaluaciones matutina y vespertina (analizadas tanto en la cohorte global como estratificadas por grupos de edad: 0 a <8, 8 a <12, 12 a <18 y  $\geq 18$  años); el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en los parámetros de sueño, evaluados mediante PRUCISION ObsRO/PRO (p. ej., fatiga y número de despertares nocturnos); y el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en las puntuaciones de los subdominios del PedsQL, entre otras.

En cuanto a las características basales de los participantes, la mediana de edad en la cohorte fue de 5,45 años (rango: 0,5-15,5), lo que refleja la inclusión de un espectro etario amplio dentro de la población pediátrica, desde lactantes hasta adolescentes. La mayoría de los pacientes se concentró en el grupo de 2 a <12 años ( $n=39$ ; 75,0%). Los menores de 2 años representaron 8 pacientes (15,4%) y los adolescentes de 12 a <18 años correspondieron a 5 pacientes (9,6%). Según la estratificación por edad utilizada en la aleatorización, 42 pacientes tenían <10 años y 10 pacientes se encontraban entre 10 y <18 años.

Se observó un desequilibrio en la distribución etaria entre los grupos de tratamiento: los menores de 2 años fueron menos frecuentes en el grupo de odevixibat ( $n=3$ ; 8,6%) que en el grupo placebo ( $n=5$ ; 29,4%). En consecuencia, la mediana del tiempo desde el diagnóstico fue mayor en el grupo de odevixibat (5,5 años) frente al grupo placebo (2,7 años).

La distribución por sexo en la cohorte total fue equilibrada (27 varones; 51,9% y 25 mujeres; 48,1%). No obstante, se evidenció un desequilibrio entre los grupos de tratamiento: en el brazo de odevixibat predominó el sexo masculino (60,0% vs. 40,0%), mientras que en el grupo placebo la proporción fue inversa, con mayor representación femenina (64,7% vs. 35,3%).

La población del estudio fue predominantemente caucásica (82,7%), con menor representación de pacientes de raza negra (7,7%), asiática (5,8%) y otras razas (3,8%). En cuanto a etnicidad, el 84,6% no era de origen hispano o latino y el 15,4% sí lo era.

Las características antropométricas basales evidenciaron déficits de crecimiento, con una mediana de talla de 106,25 cm y de peso de 16,05 kg. Dichos déficits fueron más marcados en el grupo tratado con odevixibat, con puntuaciones z de -1,72 para talla y -1,82 para peso, frente a -1,51 y -1,46, respectivamente, en el grupo placebo, lo que refleja el impacto de la colestasis crónica en el desarrollo infantil

En cuanto a las características de la enfermedad, el 92,3% de los pacientes presentaron mutaciones en JAG1 y el 7,7% en NOTCH2. El tiempo medio desde el diagnóstico fue de 5,13 años (DE 3,84), con una mediana de 4,40 años (rango 0,4–15,3).

La gravedad basal de la enfermedad fue comparable entre grupos: la puntuación media de prurito (ObsRO) fue de 2,80 en el grupo de odevixibat y de 3,01 en el grupo placebo, ambas indicativas de prurito clínicamente significativo. Los niveles medios de ácidos biliares séricos basales fueron elevados y similares (237,4 vs. 246,1  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente), reflejando la colestasis característica del síndrome de Alagille.

Según la clasificación Child-Pugh, el 98,1% de los pacientes presentaba insuficiencia hepática moderada (B) y el 1,9% grave (C). Al aplicar los criterios del NCI, el 25,0% mostró insuficiencia hepática leve, el 34,6% moderada y el 40,4% grave. La proporción de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fue mayor en el grupo de odevixibat (80,0%) frente al placebo (64,7%).

Los parámetros basales confirmaron la presencia de hepatopatía colestásica, con elevaciones de ALT más frecuentes en el grupo de odevixibat (65,7% vs. 35,3% en placebo), mientras que las alteraciones de AST, bilirrubina y colesterol fueron comparables entre cohortes. El prurito basal mostró una puntuación media de 2,86 y los ácidos biliares séricos estuvieron marcadamente elevados (media 240,2  $\mu\text{mol/L}$ ; mediana 212,5  $\mu\text{mol/L}$ ). La mayoría de los pacientes recibía medicación antipruriginosa (98,1%) y ácido ursodesoxicólico (88,5%). Según Child-Pugh, el 98,1% presentó insuficiencia hepática moderada y un 1,9% grave (solo en el grupo placebo).

## Resultados

El estudio ASSERT alcanzó su variable principal de eficacia, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en el cambio desde el inicio hasta el mes 6 en la puntuación de gravedad del rascado, evaluada mediante el instrumento PRUCISION ObsRO. En la evaluación basal, la puntuación media fue de 2,80 (DE 0,520) en el grupo de odevixibat y de 3,01 (DE 0,636) en el grupo placebo.

Tras 24 semanas de tratamiento, los pacientes tratados con odevixibat (n=35) presentaron una reducción media en la puntuación de rascado de -1,66 (DE 0,966), alcanzando una media final de 1,14 (DE 0,913). En el grupo placebo (n=17), la reducción media fue de -0,76 (DE 0,820), con una puntuación final de 2,18 (DE 0,981).

El análisis mediante modelo mixto de medidas repetidas mostró una diferencia de medias por mínimos cuadrados entre grupos de -0,88 puntos (EE 0,277), con un IC95% de -1,44 a -0,33, alcanzando significación estadística (p bilateral = 0,0025).

La mejoría en la gravedad del rascado se observó de forma temprana tras el inicio del tratamiento con odevixibat, mostrando diferencias respecto al grupo placebo desde el primer mes y manteniéndose consistentemente en cada intervalo mensual hasta el punto temporal primario en el mes 6. La media por mínimos cuadrados (MC) del cambio desde el inicio fue de -1,69 (EE 0,174; IC95%: -2,04 a -1,34) en el grupo de odevixibat y de -0,80 (EE 0,233; IC95%: -1,27 a -0,33) en el grupo placebo.

En cuanto a la variable secundaria clave, la variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares entre el momento basal y el promedio de las semanas 20 y 24, odevixibat produjo una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de ácidos biliares en comparación con el placebo. La diferencia de la media de MC en el cambio de las concentraciones séricas de ácidos biliares frente al placebo fue de -112,74  $\mu\text{mol/l}$  (IC95%: -178,78; -46,69), con un valor de p bilateral de 0,0012. La mejoría en los niveles séricos de ácidos biliares se observó consistentemente en cada visita hasta la semana 24.

El análisis de respondedores, definido como pacientes que alcanzaron una reducción  $\geq 1,5$  puntos desde el inicio, mostró que 19 de 35 pacientes del grupo odevixibat (54,3%) cumplieron este criterio en las semanas 21 a 24, frente a 3

de 17 pacientes en el grupo placebo (17,6%). Al aplicar un umbral más conservador de reducción  $\geq 1,0$  punto, la proporción de respondedores aumentó a 28 de 35 pacientes (80,0%) en el grupo odevixibat y a 6 de 17 pacientes (35,3%) en el grupo placebo.

Respecto a otras variables secundarias, se observaron mejoras en diversos parámetros del sueño, en consonancia con la mejoría del prurito. Esto incluyó una mejora en el porcentaje de días con ayuda para dormirse y el porcentaje de días con necesidad de tranquilizar para dormirse, con diferencias de la media de MC de -33,35 y -40,37 respectivamente, a favor de odevixibat en las semanas 21-24 (véase la figura 1 del anexo). También se notaron mejoras en la puntuación de cansancio diurno y el porcentaje de días que los niños durmieron con el cuidador. En los pacientes de 8 años o más que completaron el instrumento de resultados comunicado por el paciente (PRO), el cambio medio en la puntuación de picazón fue de -1,63 en el grupo de odevixibat, frente a -0,78 en el grupo de placebo en las semanas 21-24. En cuanto a los lípidos, se observaron mayores reducciones en los niveles séricos de colesterol en el grupo de odevixibat a lo largo del tiempo en comparación con el placebo, con una diferencia de la media de MC de -1,59 mmol/l en la semana 24. Los cambios desde el inicio en los triglicéridos, sin embargo, fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Por otro lado, no se observaron efectos positivos en los marcadores de función hepática como la aspartato-aminotransferasa (AST), la alanina-aminotransferasa (ALT) o la bilirrubina total, ya que, a pesar de estar elevados al inicio, sus niveles se mantuvieron elevados después de 24 semanas de tratamiento.

La figura del anexo 2 muestra las puntuaciones medias de rascado de los pacientes por grupo de tratamiento semanalmente, mientras que la figura 3 del anexo representa las concentraciones séricas de ácidos biliares por grupo de tratamiento evaluadas mensualmente.

Los análisis de sensibilidad de la variable principal, que incluyeron modelos mixtos con imputación múltiple basada en el grupo control, análisis de punto de inflexión para evaluar el impacto de datos perdidos, modelos basados en la peor puntuación semanal mensual, y análisis considerando la puntuación basal calculada a partir de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento, mostraron consistencia con el análisis principal tanto en magnitud como en dirección del efecto. El análisis suplementario en la población por protocolo, que excluyó a 5 pacientes por desviaciones significativas, confirmó los hallazgos principales, con una diferencia de medias por mínimos cuadrados ligeramente mayor.

La tabla 2 del anexo resume los resultados de la variable principal y de las variables secundarias clave.

### **Estudio ASSERT-EXT (n=50) [25]**

Se trata de un estudio, aun en marcha, de extensión de fase 3, abierto y multicéntrico, diseñado para investigar la eficacia y seguridad a largo plazo del odevixibat en pacientes con SALG. Los pacientes elegibles para la inscripción fueron aquellos que completaron el período de tratamiento de 24 semanas del estudio pivotal ASSERT, este es el criterio de inclusión. El estudio incluía un período de tratamiento de 72 semanas y un subsiguiente período de seguimiento de 4 semanas. Todos los pacientes inscritos recibieron odevixibat a una dosis diaria de 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . La fecha de inicio del estudio de extensión fue planificada para coincidir con la visita de la semana 24 del estudio pivotal, aunque se permitió un margen de hasta 28 días tras la finalización del estudio ASSERT. Las evaluaciones clínicas de seguimiento se realizaron a las 4, 12, 20 y 24 semanas después de la dosis inicial de odevixibat en este estudio, y luego cada 12 semanas.

En el análisis de eficacia, los datos registrados después de la realización de una derivación biliar o un trasplante hepático se excluyeron, dado que estos eventos intercurrentes modifican el curso clínico de la enfermedad.

La variable principal del estudio ASSERT-EXT se estableció para demostrar un efecto sostenido de odevixibat en el prurito en pacientes con SALG, esta eficacia se basó en la variación de la puntuación de intensidad del rascado con respecto al inicio del estudio ASSERT haciendo uso del instrumento PRUCISION ObsRO.

La variable secundaria clave fue la variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares.

## Resultados

Los resultados observados con fecha de corte 9 de septiembre de 2022, muestran que, respecto a la variable principal, los pacientes que ya habían recibido odevixibat en el estudio previo ingresaron al ASSERT-EXT con una mejoría en los síntomas de prurito, y el tratamiento continuado resultó en una mejora adicional, con un cambio medio (DE) en la puntuación de rascado de -0,45 (0,684) en las semanas 21-24 del estudio de extensión. Por su parte, en los pacientes que recibieron placebo en el estudio previo y comenzaron el tratamiento con odevixibat en este estudio de extensión, se observó una mejora rápida y continuada en el prurito, alcanzando un cambio medio (DE) de -2,24 (0,508) en las semanas 21-24 (véase la figura 4 en el anexo).

En cuanto a la variable secundaria clave, la variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares, la reducción en los niveles séricos de ácidos biliares se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. Los pacientes que cambiaron de placebo a odevixibat en el estudio de extensión mostraron una rápida reducción en los niveles séricos de ácidos biliares al iniciar el tratamiento, con un cambio medio (DE) de -120,5 (105,31)  $\mu\text{mol/L}$  respecto al valor basal en la semana 24. Los pacientes que continuaron el tratamiento en el estudio de extensión mantuvieron la reducción, y la reducción se sostuvo en la semana 72 con un cambio medio respecto al valor basal de -119,4  $\mu\text{mol/L}$ . Entre los 30 pacientes con datos disponibles para el análisis en la semana 96, el cambio respecto al valor basal en los niveles séricos de ácidos biliares fue de -123,9  $\mu\text{mol/L}$ .

Otras variables secundarias mostraron un efecto sostenido o mejorado con el tratamiento prolongado con odevixibat. Las mejoras en los parámetros del sueño observadas en el estudio pivotal se mantuvieron durante el tratamiento a largo plazo. La calidad de vida, evaluada mediante el PedsQL, mostró mejoras en la puntuación total y en las puntuaciones de dominio hasta las Semanas 12 y 24, tanto para los pacientes que continuaban con odevixibat como para aquellos que cambiaron de placebo

## Seguridad

El perfil de seguridad de odevixibat en pacientes con SALG se ha caracterizado principalmente a partir de los datos del estudio pivotal de fase 3 y su extensión abierta, complementados con estudios de búsqueda de dosis y estudios posautorización planificados. La población de pacientes (N=52) agrupada en los estudios de fase 3 ASSERT y ASSERT-EXT (fecha de corte: 9 de septiembre de 2022) presentó una exposición total de 31,5 pacientes-año. La mediana de duración de la exposición fue de 29,57 semanas, con un rango que osciló entre 0,7 y 74,4 semanas. Para esta fecha, 10 pacientes (19%) habían recibido odevixibat durante más de 48 semanas.

En una actualización posterior del estudio de extensión abierta ASSERT-EXT (7 de febrero de 2024), la cohorte de 50 pacientes mostró una mediana de duración de exposición de 80,64 semanas, alcanzando una duración máxima de tratamiento de 107,9 semanas (aproximadamente 2 años). La mayoría de los pacientes (42 de 50; 84,0%) habían recibido tratamiento durante más de 72 semanas a esta fecha.

Adicionalmente, se dispone de datos de seguridad procedentes de estudios en pacientes con PFIC, incluyendo el estudio A4250-008 (PEDFIC 2), una extensión abierta destinada a evaluar la seguridad a largo plazo en niños con PFIC, y el estudio A4250-019, un estudio prospectivo basado en un registro orientado a la evaluación de la seguridad a largo plazo en esta población.

Durante las 24 semanas del estudio ASSERT, no se notificaron interrupciones ni reducciones de dosis en el brazo placebo. En el brazo tratado con odevixibat, tres pacientes (8,6%) experimentaron interrupciones temporales del tratamiento debido a acontecimientos adversos (AA). Todos los pacientes que interrumpieron la terapia reanudaron posteriormente la dosis de 120  $\mu\text{g/kg/día}$  una vez resuelto el AA. Los AA que motivaron estas interrupciones incluyeron

un caso de aumento de las enzimas hepáticas y un caso con disminución del recuento de plaquetas asociada a anemia macrocítica. La naturaleza del AA en el tercer paciente no se especifica individualmente en el contexto del estudio pivotal; sin embargo, los datos agregados de la fase 3 indican que la diarrea fue el único AA que condujo a interrupciones en más de un paciente.

Adicionalmente, en el brazo tratado con odevixibat, un paciente (2,9%) requirió una reducción de dosis de 120 a 40 µg/kg/día debido a la aparición de náuseas y vómitos de grado 1 (leves), sin que se consideraran AA graves. En cuanto a los abandonos por AA, todos los 52 pacientes aleatorizados en el estudio ASSERT completaron el período de tratamiento previsto. En la extensión abierta ASSERT-EXT, un paciente (2,0%) discontinuó el tratamiento con odevixibat debido a un AA consistente en aumento de la bilirrubina en sangre, clasificado como de grado 2 de gravedad y evaluado como posiblemente relacionado con el fármaco en estudio. Cabe destacar que este paciente había recibido previamente placebo durante el estudio ASSERT.

En el estudio pivotal ASSERT, la incidencia global de AA fue comparable entre los grupos, registrándose en 26 de 35 pacientes (74,3%) en el brazo de odevixibat y en 12 de 17 pacientes (70,6%) en el brazo placebo. En la población agrupada de fase 3, 43 de 52 pacientes (82,7%) experimentaron al menos un AA durante el tratamiento con odevixibat.

La mayoría de los AA notificados fueron de grado 1 o 2 en términos de gravedad. Los AA de grado 3 se registraron en el 14,3% de los pacientes del grupo de odevixibat y en el 11,8% del grupo placebo durante el estudio pivotal. En la población agrupada de fase 3, la incidencia de AA de grado 3 fue del 13,5%.

#### **Acontecimientos Adversos Muy Frecuentes (≥10% en la población agrupada)**

La diarrea fue el AA más significativo y frecuente, notificándose en 15 pacientes (28,8%) de la población agrupada. En el estudio pivotal, la incidencia fue notablemente mayor en el grupo tratado con odevixibat (28,6%) frente al placebo (5,9%). La pirexia se observó en 11 pacientes (21,2%) de la población agrupada, con incidencias similares entre los grupos del estudio pivotal (22,9% en odevixibat frente a 23,5% en placebo). La nasofaringitis se registró en 8 pacientes (15,4%) y la infección por COVID-19 en 7 pacientes (13,5%). El dolor abdominal afectó a 6 pacientes (11,5%) en el análisis agrupado, con una incidencia de 11,4% en el grupo de odevixibat frente al 5,9% en el grupo placebo del estudio pivotal.

#### **Otros acontecimientos adversos frecuentes (≥5% en la población agrupada)**

Entre los AA frecuentes se incluyeron infecciones del tracto respiratorio, con bronquitis y infección del tracto respiratorio superior reportadas en 9,6% de los pacientes cada una, infección del tracto respiratorio en 7,7%. La gastroenteritis y los vómitos se notificaron en 5,8% de los pacientes, la tos se observó en 7,7% y los hematomas en 5,8% de la población agrupada.

#### **Acontecimientos Adversos Graves (AAG)**

En el estudio pivotal, la incidencia de AAG fue de 14,3% (5 pacientes) en el grupo de odevixibat y 11,8% (2 pacientes) en el grupo placebo. En la población agrupada de fase 3, seis pacientes (11,5%) experimentaron un AAG. Durante la extensión abierta, se notificaron AAG en 11 pacientes (22,0%). Los AAG más comunes correspondieron a la categoría de infecciones e infestaciones, notificados en cinco pacientes (10,0%) durante la fase de extensión, incluyendo neumonía, gastroenteritis y otitis media crónica, entre otros. El único AAG considerado posiblemente relacionado con el tratamiento fue un caso de aumento del INR y hematemesis, que se resolvió con administración de vitamina K.

#### **Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento**

En el estudio pivotal, la incidencia de AA relacionados con el fármaco fue de 22,9% en el grupo de odevixibat y 17,6% en el grupo placebo. En la población agrupada, esta incidencia fue de 28,8% (15 pacientes). La mayoría de los AA relacionados con el tratamiento fueron gastrointestinales, destacando diarrea en 6 pacientes (11,5%), dolor abdominal (incluyendo dolor en la parte superior del abdomen) en 4 pacientes (7,7%) y vómitos en 2 pacientes (3,8%).

### Acontecimientos adversos de especial interés (AAEI)

La diarrea clínicamente significativa, definida como grado  $\geq 3$ , AAG, que requiere rehidratación o persiste  $\geq 3$  días sin otra etiología, se presentó en 11 pacientes (21,2%) de la población agrupada de fase 3. En el estudio pivotal, la incidencia fue de 17,1% en el grupo de odevixibat frente al 5,9% en placebo. Estos acontecimientos fueron manejables, con interrupciones temporales del tratamiento en dos pacientes, sin discontinuaciones.

No se notificaron acontecimientos de descompensación hepática (ascitis, encefalopatía, hipertensión portal, cirrosis o hemorragia varicosa). Se observó un aumento temprano de transaminasas medias (ALT y AST) en el grupo de odevixibat, alcanzando meseta a partir de la semana 4, mientras que los niveles de bilirrubina total permanecieron estables. Cuatro casos fueron revisados por un comité de adjudicación de hepatotoxicidad; uno fue considerado probablemente relacionado con el fármaco y los tres restantes como no relacionados. Un análisis específico mediante eDISH plot para hepatotoxicidad grave no identificó casos potenciales.

## Discusión

La evaluación de odevixibat se fundamenta en un programa de desarrollo clínico centrado en el estudio pivotal de Fase 3, aleatorizado y controlado con placebo (ASSERT), complementado por su estudio de extensión abierto a largo plazo (ASSERT-EXT).

Dado que el SALG es una enfermedad rara y progresiva, la autorización de comercialización se ha concedido en circunstancias excepcionales, reconociendo la imposibilidad de recopilar datos exhaustivos, especialmente sobre la seguridad a largo plazo, en un plazo razonable.

El objetivo principal del estudio pivotal se cumplió, demostrando una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante del prurito en pacientes tratados con odevixibat en comparación con placebo. La reducción en la puntuación de rascado, medida por el cuidador (ObsRO), fue robusta (diferencia de MC de -0,88;  $p=0,0025$  bilateral). Todos los análisis de sensibilidad y complementarios del prurito mostraron resultados consistentes tanto en la dirección como en la magnitud del efecto.

La relevancia clínica de este resultado se ve reforzada por el análisis de respondedores. Utilizando un umbral de mejora de  $\geq 1,5$  puntos (definido como clínicamente significativo a través de un análisis psicométrico ciego), el 54,3% de los pacientes con odevixibat fueron respondedores, frente a solo el 17,6% en el grupo placebo. Este efecto se observó de manera temprana y se mantuvo durante las 24 semanas del estudio. Estos hallazgos fueron consistentes con los resultados PRO en la subpoblación de mayor edad ( $\geq 8$  años), lo que aumenta la confianza en la validez del efecto observado.

La variable secundaria clave, la reducción de los ácidos biliares séricos, también se cumplió con una diferencia estadísticamente significativa a favor de odevixibat. La reducción de los ácidos biliares séricos es consistente con el mecanismo de acción del fármaco como IBAT. La correlación temporal entre la disminución de los ácidos biliares séricos y la mejora del prurito apoya la hipótesis de que los ácidos biliares son mediadores clave del prurito colestásico.

Además del prurito, se observaron mejoras en parámetros del sueño reportados por los cuidadores, como la necesidad de ayuda para conciliar el sueño y de consuelo durante la noche. Esta mejora en el descanso nocturno es un beneficio de gran importancia tanto para los pacientes como para sus familias, cuya calidad de vida se ve gravemente afectada por la carga de la enfermedad.

A pesar de los claros beneficios sintomáticos observados, el tratamiento presenta una limitación fundamental en la modulación de la enfermedad hepática subyacente. Un aspecto notable es la ausencia de un efecto positivo sobre los marcadores de función hepática (ALT, AST, GGT y bilirrubina total), parámetros que, a pesar de estar elevados al inicio, se mantuvieron inalterados durante las 24 semanas de tratamiento. Dado que el daño hepático progresivo y la

insuficiencia hepática terminal son la principal causa de morbilidad y el factor clave para el trasplante en el Síndrome de Alagille (SALG), la falta de mejoría en estos indicadores de colestasis representa una limitación significativa en cuanto a la progresión a largo plazo de la enfermedad. No obstante, sí se logró una disminución sostenida de los ácidos biliares séricos, un biomarcador crucial de la colestasis, lo que se correlaciona con la mejoría sintomática. Es importante recordar, a modo de contraste, que el estudio longitudinal GALA demostró que niveles más bajos de bilirrubina total (<5,0 mg/dl niños entre 6 y 12 meses) se asocian con una mayor supervivencia del hígado nativo y un menor riesgo de progresión hepática y de necesidad de trasplante [26]. En el SALG, los niveles extremadamente altos de ácidos biliares séricos se relacionan más con la gravedad sintomática que con la progresión irreversible del daño hepático (fibrosis/cirrosis) que amenaza la vida. En cuanto a otras manifestaciones, no se observaron efectos concluyentes sobre las xantomas o los parámetros de crecimiento, aunque la corta duración del estudio restringe la capacidad de extraer conclusiones definitivas en estos aspectos.

Los datos del estudio de extensión abierto ASSERT-EXT, aunque limitados por su diseño no controlado, son consistentes y apoyan los hallazgos del estudio pivotal. Los pacientes que continuaron con odevixibat mantuvieron o mejoraron su respuesta en el control del prurito y los niveles de ácidos biliares séricos. De manera importante, los pacientes que cambiaron de placebo a odevixibat experimentaron una rápida y marcada mejoría en ambos parámetros, similar a la observada en el grupo de tratamiento activo del estudio pivotal.

El perfil de seguridad de odevixibat se considera manejable y es consistente con su mecanismo de acción. La base de datos de seguridad en SALG es limitada, especialmente en lo que respecta al uso a largo plazo.

**Trastornos Gastrointestinales:** Son los efectos adversos más frecuentes y esperados, siendo la diarrea el más común (28,8% en el grupo agrupado). La incidencia fue notablemente mayor que con placebo. Sin embargo, la mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada, manejables y no condujeron a la interrupción permanente del tratamiento.

Respecto a la seguridad hepática, se observó un aumento temprano de las transaminasas (ALT, AST) tras el inicio del tratamiento, que tendió a estabilizarse o mejorar con el tiempo, mientras que los niveles de bilirrubina se mantuvieron estables. No hubo casos que cumplieran los criterios de la Ley de Hy para daño hepático grave inducido por fármacos, según el análisis eDISH. Aunque no se identificaron señales de hepatotoxicidad aguda, el impacto a largo plazo de estas elevaciones es desconocido y representa una incertidumbre.

La tolerabilidad general del odevixibat es aceptable. No hubo interrupciones del tratamiento por AA en el estudio pivotal, y solo se registró un caso en el estudio de extensión. Las interrupciones temporales y las reducciones de dosis fueron poco frecuentes, lo que indica que el perfil de toxicidad gastrointestinal es mayoritariamente leve a moderado y susceptible de manejo clínico sin necesidad de suspender el tratamiento.

La población incluida en el estudio pivotal y su extensión abierto, representan una población homogénea y relevante para la indicación solicitada: pacientes con diagnóstico de SALG confirmado genéticamente, con prurito significativo (puntuación media  $\geq 2$  en la escala ObsRO) y con niveles elevados de ácidos biliares séricos. Esto garantiza que los resultados son directamente aplicables a la población diana. El estudio incluyó pacientes desde los 6 meses de edad, lo que es crucial, ya que el prurito se manifiesta a edades muy tempranas en el SALG. El estudio pivotal incluyó solo a 52 pacientes (35 con odevixibat y 17 con placebo). Aunque justificado por la rareza de la enfermedad, este tamaño limitado reduce la potencia para detectar efectos en subgrupos y AA raros.

A pesar de la aleatorización, se observaron algunos desequilibrios entre los grupos, como una mayor proporción de pacientes <2 años en el grupo placebo (29,4% vs. 8,6%) y una mayor mediana de tiempo desde el diagnóstico en el grupo de odevixibat (5,5 vs. 2,7 años). Si bien el impacto de estos desequilibrios se considera menor, introducen una pequeña incertidumbre en la comparabilidad de los grupos. Por último, respecto a los desequilibrios observados, el grupo odevixibat tenía mayor proporción de insuficiencia hepática moderada-grave (80,0% vs 64,7%).

Se excluyeron pacientes con cirugía de derivación biliar o trasplante hepático previo. Esto limita la generalización de los resultados a pacientes con enfermedad más avanzada que ya han requerido estas intervenciones.

La dosis de 120 µg/kg/día se seleccionó basándose en el programa de desarrollo en PFIC, donde es la dosis máxima. El estudio de búsqueda de dosis (A4250-003) en SALG fue muy pequeño (solo 6 pacientes) y exploratorio, por lo que no establece de forma concluyente que esta sea la dosis óptima para esta indicación.

El protocolo permitía reducir la dosis a 40 µg/kg/día para manejar efectos adversos. Sin embargo, se carece de datos de eficacia para esta dosis, lo que genera incertidumbre sobre si los pacientes que requieren la reducción mantienen el beneficio clínico.

Se permitió el uso de tratamientos sintomáticos para el prurito (como UDCA o antihistamínicos) siempre que la dosis fuera estable. Esto refleja la práctica clínica real y permite evaluar el beneficio añadido de odevixibat sobre el manejo actual.

Dado que algunos resultados del estudio son de naturaleza subjetiva (ObsRO, PRO y QoL), el diseño empleado presenta un riesgo potencial de sesgo en la evaluación tanto de la eficacia como de los AA a largo plazo. No obstante, cabe mencionar que el criterio de valoración principal de eficacia se basa en una escala validada para medir el prurito en este tipo de enfermedad. Se observaron efectos positivos más pronunciados en los pacientes que pasaron de placebo a odevixibat durante el estudio de extensión abierto, lo cual podría atribuirse al carácter abierto del estudio o a una mejor tolerancia al tratamiento tras la exposición prolongada. Sin embargo, la respuesta clínica observada con odevixibat mostró una coherencia temporal con medidas menos susceptibles de introducir un sesgo, como la reducción rápida y sostenida de los ácidos biliares séricos tras el cambio de placebo a odevixibat.

El tratamiento con odevixibat se asoció con mejoras en el prurito. Este criterio de valoración se considera importante y clínicamente relevante, dado que el prurito constituye uno de los síntomas más incapacitantes del SALG. No obstante, dicho criterio se evaluó como una variable continua, informándose el cambio desde el valor basal hasta la semana 24 a nivel grupal. La interpretación de la relevancia clínica de este hallazgo resulta limitada cuando se analiza únicamente a nivel de grupo. Por consiguiente, el análisis de respondedores realizado como criterio de valoración secundario se considera fundamental para respaldar el efecto del tratamiento en el alivio del prurito.

En cuanto a la reducción de los niveles de ácidos biliares séricos, se observó una disminución rápida y sostenida de los niveles (diferencia de medias ajustada [MC] de -112,74 µmol/L; p = 0,0012), lo que respalda el efecto farmacodinámico del tratamiento y su coherencia con la hipótesis causal. No obstante, se desconoce el nivel objetivo de niveles de ácidos biliares séricos que se correlaciona con una mejoría clínica en el SALG, lo que limita la interpretación de la relevancia clínica de esta reducción.

Respecto a los niveles de biomarcadores bioquímicos hepáticos, no se observaron efectos positivos en los valores hepáticos (ALT, AST, bilirrubina), que permanecieron elevados a las 24 semanas. Por el contrario, se observaron aumentos en los niveles de ALT y AST en las primeras semanas de tratamiento, aunque sin evidencia de toxicidad hepática aguda (DILI) según el análisis eDISH modificado. La relevancia clínica a largo plazo de este aumento es incierta y constituye un riesgo potencial. Esto requiere la obligación de estudios post-autorización.

Se observaron mejoras en los parámetros de sueño (ej. reducción de la necesidad de consuelo o ayuda para conciliar el sueño), lo que se considera un beneficio importante tanto para el paciente como para el cuidador.

Se ha localizado una revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de IBAT en pacientes pediátricos con SALG y enfermedad hepática colestática. El objetivo del estudio fue evaluar la evidencia más reciente sobre los bloqueadores IBAT (principalmente maralixibat y odevixibat) para mejorar la eficacia en pacientes con SALG. Se incluyeron 94 pacientes provenientes de cuatro ensayos clínicos que evaluaron maralixibat, odevixibat o placebo. Dos estudios investigaron maralixibat, uno odevixibat, y un estudio adicional sobre calidad de vida. El coeficiente kappa de Cohen

entre revisores fue de 0,88, indicando un alto nivel de concordancia. En general, los ensayos clínicos aleatorizados presentaron bajo riesgo de sesgo [27].

El metaanálisis de los ensayos incluidos evaluó los cambios desde el valor basal en los principales criterios de valoración. Los resultados mostraron una reducción significativa en la puntuación de prurito medida mediante la escala ItchRO, con una diferencia media de -1,873 puntos ( $p < 0,0001$ ) y ausencia de heterogeneidad estadística. Los niveles de ácidos biliares séricos también mostraron una disminución significativa, con una diferencia media de -75,804  $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,0001$ ), coherente con el mecanismo farmacodinámico esperado de los IBAT.

Las variables relacionadas con calidad de vida mostraron mejoras consistentes con los resultados de eficacia. La Escala Multidimensional de Fatiga (MFS) evidenció una mejoría de 11,41 puntos ( $p < 0,05$ ), mientras que la Escala Pediátrica de Calidad de Vida (PedsQL) mostró un incremento de 8,321 puntos ( $p < 0,05$ ).

En el análisis de seguridad y bioquímica hepática, se observó un aumento medio de 40,306 U/L en los niveles de ALT, con heterogeneidad moderada entre los estudios. No se identificaron diferencias significativas en los niveles de bilirrubina total (MD = -0,083;  $p = 0,849$ ). Los AA más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, principalmente diarrea y dolor abdominal, consistentes con el mecanismo de acción de los IBAT.

En conjunto, los IBAT demostraron eficacia en la reducción del prurito y de los niveles séricos de ácidos biliares, junto con mejoras en los indicadores de calidad de vida en pacientes con SALG. Se observaron incrementos en ALT que requieren monitorización. Se recomienda que los estudios futuros optimicen los regímenes de dosificación con el fin de minimizar los efectos gastrointestinales y las alteraciones hepáticas, manteniendo la eficacia terapéutica.

Esta revisión sistemática y metaanálisis adolece de ciertas limitaciones: los ensayos incluidos utilizaron criterios ligeramente diferentes para reclutar pacientes con SALG, lo que podría haber resultado en la representación de diferentes gravedades de prurito; la duración del seguimiento fue diferente entre los ensayos, lo que podría haber provocado una subrepresentación o sobrerrepresentación de los efectos del tratamiento con IBAT en estos pacientes (odevixibat se administró durante una duración más corta que el maralixibat en los estudios); el metaanálisis se basó en un número reducido de pacientes (un total de 94 pacientes en cuatro ensayos), lo cual es un reflejo de la rareza de la enfermedad, pero limita la capacidad de generalizar los hallazgos y detectar AA raros o efectos a largo plazo; la evidencia recopilada y meta-analizada se basó en gran medida en ensayos de fase 2, que son típicamente más pequeños y menos concluyentes que los ensayos de fase 3, especialmente en lo que respecta a la seguridad a largo plazo.

De esta revisión sistemática y metaanálisis no se puede extraer si existe alguna superioridad entre odevixibat y maralixibat.

Maralixibat, designado como medicamento huérfano, está autorizado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG a partir de los dos meses de edad. La evidencia principal de su eficacia se fundamenta en el estudio pivotal de fase IIb LUM001-304, que incluyó a 31 pacientes pediátricos con prurito moderado y la mutación JAG1. Dicho estudio demostró una reducción estadísticamente significativa tanto en los niveles de ácidos biliares séricos como en la gravedad del prurito, evaluada mediante la escala ItchRO(Obs). En la fase de retirada aleatorizada de cuatro semanas, la diferencia media por mínimos cuadrados en el cambio de la puntuación de prurito entre maralixibat y placebo fue de -1,5 ( $p < 0,0001$ ). Los datos de extensión a largo plazo (más de 5 años) sugieren un efecto sostenido, aunque esta evidencia presenta factores de confusión. Para la población infantil menor de 12 meses, la autorización se basó en la extrapolación de datos del estudio abierto MRX-801, que mostró efectos positivos en una cohorte muy reducida. Las principales limitaciones de la evidencia incluyen el pequeño tamaño muestral del estudio pivotal, la corta duración del periodo controlado por placebo (4 semanas), y una modificación a posteriori de los criterios de inclusión. Adicionalmente, se excluyeron pacientes con trasplante hepático o derivación biliar. No se observaron cambios significativos en la función hepática, lo que sugiere que el beneficio de maralixibat se limita al

tratamiento sintomático del prurito y no a la colestasis subyacente. En el perfil de seguridad destacan los AA gastrointestinales, principalmente dolor abdominal y diarrea [28].

## Conclusión

Odevixibat está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (SALG) a partir de 6 meses de edad.

En el estudio pivotal de fase 3, ASSERT, se demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante del prurito. La diferencia en la reducción media de la puntuación de rascado, medida por el cuidador (PRUCISION ObsRO), entre odevixibat y placebo fue de -0,88. Además, el 54,3 % de los pacientes tratados con odevixibat respondieron clínicamente, en comparación con solo el 17,6 % en el grupo placebo.

En cuanto a la variable secundaria clave, se cumplió el objetivo con una reducción estadísticamente significativa de los ácidos biliares séricos en el grupo de odevixibat. Los datos del estudio de extensión abierto (ASSERT-EXT) respaldan estos hallazgos, mostrando que los pacientes que cambiaron de placebo a odevixibat experimentaron una mejoría rápida y marcada. Este estudio tiene una limitación importante respecto a su diseño abierto sin grupo control y con exclusión de pacientes tras cirugía o trasplante, lo que limita la solidez de las inferencias sobre la durabilidad del efecto. A pesar de los claros beneficios sintomáticos, no se observó un efecto positivo sobre los marcadores de función hepática (ALT, AST, GGT y bilirrubina), que se mantuvieron elevados. Sin embargo, sí se observó una disminución en los ácidos biliares séricos. El perfil de seguridad de odevixibat se considera manejable, siendo la diarrea el efecto adverso más común. Aunque se observó un aumento temprano de las transaminasas, no hubo casos de daño hepático grave inducido por fármacos. No obstante, la base de datos de seguridad en SALG es limitada, especialmente en lo que respecta al uso a largo plazo.

Las principales limitaciones del estudio pivotal son el reducido número de pacientes, justificado por la rareza de la enfermedad, y la corta duración del ensayo, que impide extraer conclusiones definitivas sobre los efectos a largo plazo en parámetros como el crecimiento o los xantomas.

Odevixibat es el segundo medicamento autorizado con una indicación específica para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG. El primer fármaco en obtener la autorización de comercialización para esta indicación fue maralixibat. La principal diferencia entre ambos radica en la edad mínima de uso: maralixibat está autorizado a partir de los 2 meses de edad, mientras que odevixibat puede emplearse a partir de los 6 meses.

No existen comparaciones directas o indirectas que permitan determinar una posible superioridad entre odevixibat y maralixibat.

Odevixibat se considera como una opción de tratamiento para el manejo del prurito colestásico en pacientes con SALG a partir de los 6 meses de edad.

## 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 de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), 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 Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (FAPap), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) la han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Kayfanda (Odevixibat)	Livmarli (Maralixibat)
<b>Presentación</b>	200 microgramos cápsulas duras 400 microgramos cápsulas duras 600 microgramos cápsulas duras 1.200 microgramos cápsulas duras	9,5 mg/ml solución oral
<b>Posología</b>	120 µg/kg por vía oral una vez al día por la mañana. Si hay problemas de tolerabilidad, reducir a 40 µg/kg/día hasta estabilización, luego volver a 120 µg/kg/día.	190 µg/kg una vez al día durante 7 días. A partir del día 8, 380 µg/kg una vez al día. En caso de baja tolerabilidad, se debe 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.
<b>Indicación</b>	Para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille a partir de 6 meses de edad.	Para el tratamiento del prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille a partir de 2 meses de edad.
<b>Acontecimientos adversos</b>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea</li> <li>- Dolor abdominal</li> </ul> <p><b>Frecuentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vómitos</li> <li>- hepatomegalia</li> <li>- aumento de ALT</li> <li>- aumento de AST</li> <li>- Aumento de GGT</li> <li>- Aumento de bilirrubina en sangre</li> <li>- Deficiencia de vitamina E y D</li> </ul>	<p><b>Muy frecuentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea</li> <li>- Dolor abdominal</li> </ul> <p><b>Frecuentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de la ALT y de la AST</li> </ul> <p>Reacción adversa grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal (en un paciente con SALG)</li> </ul>
<b>Conveniencia</b>	Vía oral, con o sin alimentos. Cápsulas pueden tragarse enteras o abrirse para mezclar con alimentos blandos o líquidos.	Vía oral, antes o durante una comida por la mañana. No se ha estudiado si maralixibat solución oral puede mezclarse directamente con alimentos o líquidos antes de la administración.  Contiene propilenglicol (364,5 mg/ml), con precauciones en insuficiencia renal/hepática grave.



**Tabla 2.** Resultados del estudio pivotal ASSERT:

Resultados de eficacia de odevixibat frente al placebo durante el período de tratamiento de 24 semanas (Estudio ASSERT)		
	Placebo (N = 17)	Odevixibat 120 $\mu$ g/kg/día (N = 35)
<b>Variación de la puntuación media de rascado <sup>a</sup> entre el momento basal y el mes 6 (semanas 21 a 24) de tratamiento</b>		
Media de MC (IC 95%) <sup>b</sup>	-0,80 (-1,27; 0,33)	-1,69 (-2,04; -1,34)
Diferencia de la media de MC frente al placebo (IC del 95 %) <sup>b</sup>		-0,88 (-1,44; -0,33)
Valor de p bilateral <sup>b</sup>		0,0025
<b>Variación de las concentraciones séricas de ácidos biliares (<math>\mu</math>mol/l) entre el momento basal y la media de las semanas 20 y 24 de tratamiento</b>		
Media de MC (IC 95%) <sup>b</sup>	22,39 (-34,75; 79,52)	-90,35 (-1,33; -47,56)
Diferencia de la media de MC frente al placebo (IC del 95 %) <sup>b</sup>		-112,74 (-178,78; -46,69)
Valor de p bilateral <sup>b</sup>		0,0012

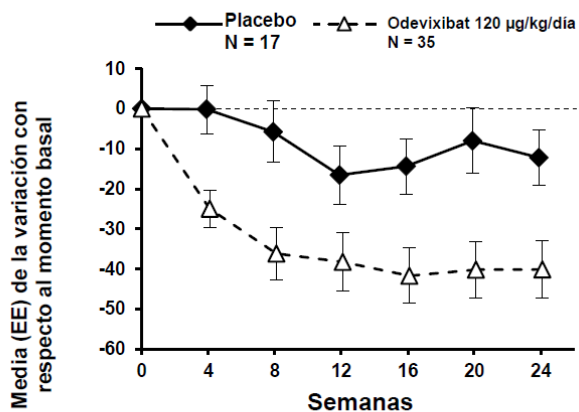
IC: intervalo de confianza; Media de MC = Media de mínimos cuadrados.

a Basado en el instrumento ObsRO, que es una escala validada de 0-4 completada por los cuidadores (0=nada a 4=muy grave), en la que se ha demostrado que los cambios  $\geq 1,0$  son clínicamente significativos.

b Los análisis se basan en un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) con la puntuación basal de rascado o la concentración sérica basal de ácidos biliares (según proceda para la variable) como covariable, y la estratificación en función de la edad en el momento basal (< 10,  $\geq$  10 años), el valor basal de bilirrubina directa (solo para la puntuación de rascado), el grupo de tratamiento, el tiempo (meses/visitas) y la interacción entre el tratamiento y el tiempo como efectos fijos.

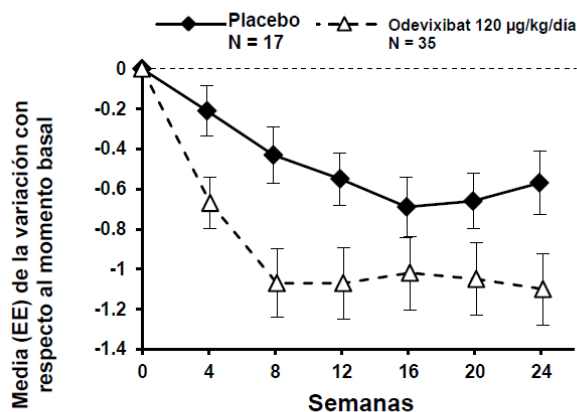
**Figura 1.** Variación media ( $\pm$  EE) con respecto al momento basal de los parámetros del sueño a lo largo del tiempo (ASSERT).

**Porcentaje de días con ayuda para dormirse**



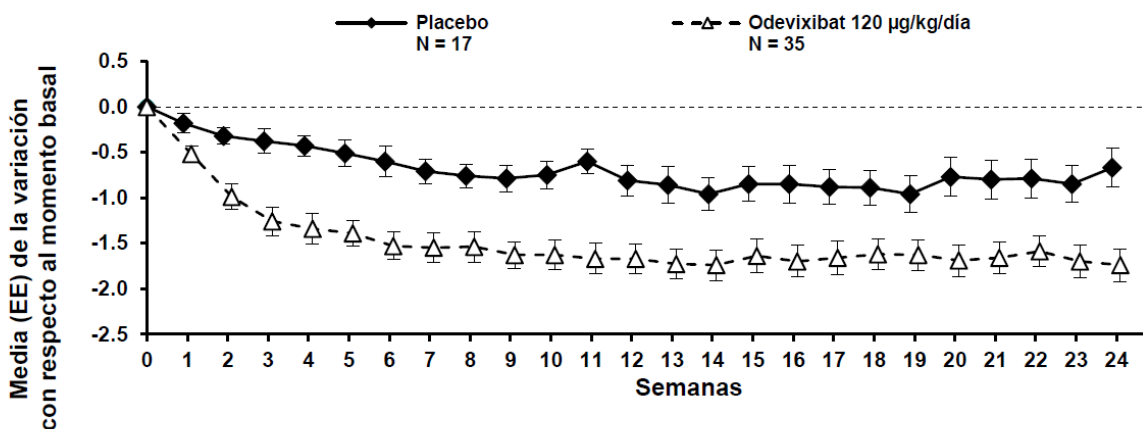
Número de pacientes	
Placebo	17 17 17 16 15 17 16
120 µg/kg/día	35 33 34 33 34 34 33

**Puntuación de cansancio**



Número de pacientes	
Placebo	17 17 17 16 15 17 16
120 µg/kg/día	35 34 34 34 33 35 34

**Figura 2.** Variación media ( $\pm$ EE) con respecto al momento basal de la puntuación de intensidad del prurito (rascado) a lo largo del tiempo (ASSERT).



Número de pacientes	
Placebo	17 17 17 16 17 17 17 17 17 17 16 16 16 15 15 16 15 16 17 17 16 16 16 17 16
120 µg/kg/día	35 34 35 34 34 35 35 33 34 34 34 34 34 33 33 34 35 35 35 33 34 35 33 31



## 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.
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](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=es&Expert=52) [Acceso septiembre 2025]
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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/livmarli-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) [Acceso septiembre 2025]
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 $\alpha$ -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. Ficha técnica de maralixibat (Livmarli®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_es.pdf) [Acceso septiembre 2025]
21. Ficha técnica de odevixibat (Kayfanda®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kayfanda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kayfanda-epar-product-information_es.pdf) [Acceso septiembre 2025].
22. Odevixibat: EPAR – Public assesment report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kayfanda-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kayfanda-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Acceso septiembre 2025]

23. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, et al. Efficacy and safety of odeixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul;9(7):632-645.
24. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Odeixibat (A4250) in Patients With Alagille Syndrome (ASSERT). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04674761> [[Acceso septiembre 2025]
25. An Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Odeixibat (A4250) in Patients With Alagille Syndrome (ASSERT-EXT). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05035030> [[Acceso septiembre 2025]
26. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Global ALagille Alliance (GALA) Study Group. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*. 2023 Feb 1;77(2):512-529.
27. Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 19;11(24):7526
28. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cloruro de maralixibat (Livmarli®) para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-228-Livmarli-cloruro-maralixibat.pdf> [Acceso septiembre 2025]

