

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-180/VI/16102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Odevixibat (Bylvay®) en Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Odevixibat (Bylvay®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Estudio pivotal A4250-005.....	4
Estudio de extensión A4250-008.....	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Evaluaciones por otros organismos.....	7
Seguridad.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	8
Discusión.....	8
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	10
Anexo.....	11
Referencias.....	14

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* (Familial 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 séricas 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.

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.

Una vez se ha diagnosticado la CIFP se puede iniciar el tratamiento farmacológico de soporte, ya que no existe ninguno indicado para tratar la CIFP. La primera opción de tratamiento de todas la CIFP es el ácido ursodeoxicólico, 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 de ácido ursodesoxicólico en esta indicación es off-label (9). 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 en esta indicación también es off label (12).

El prurito intratable es la razón que justifica la cirugía de derivación biliar, interna o externa, para evitar la circulación enterohepática de los ácidos biliares y reducir su acumulación.

Sin embargo, todas las opciones de tratamiento no evitan que la enfermedad progrese y, finalmente, cuando aparece el fallo hepático, estaría indicado realizar un trasplante.

El odevixibat es un inhibidor del transportador ileal del ácido biliar (IBAT ileal bile acid transporter). que interrumpe la circulación enterohepática de las sales biliares, y es el primer medicamento autorizado para tratar la CIFP.

Odevixibat (Bylvay®)

Odevixibat está indicado para el tratamiento de la CIFP en pacientes de 6 o más meses de edad (13). Odevixibat está indicado además para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille (ALGS) de 6 meses de edad y mayores (14), objeto de otro IPT.

Se trata de un fármaco de administración oral una vez al día por la mañana, y la dosis recomendada es de 40 µg/kg. Se puede administrar con o sin alimentos. Si tras 3 meses de tratamiento no se obtiene la respuesta adecuada, se puede incrementar la dosis diaria a 120 µg/kg hasta un máximo de 7.200 µg/día. Si tras 6 meses de tratamiento ininterrumpido no se obtiene la respuesta adecuada, es necesario plantearse un abordaje alternativo.

Se presenta en forma de cápsulas de 200, 400, 600 y 1.200 µg, para realizar combinaciones y obtener la dosis necesaria según el peso. Las cápsulas pueden abrirse y tomar el contenido mezclado con el alimento o tomarse enteras acompañadas de agua.

No es necesario el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leves o moderadas.

No requiere condiciones especiales de conservación. Los envases contienen 30 cápsulas.

Odevixibat se considera un medicamento huérfano, que ha conseguido la designación PRIME (prioritario) por la EMA para acelerar y dar soporte a su desarrollo y ha recibido la aprobación para el tratamiento de la CIFP en pacientes de edad ≥ 6 meses, a partir de un único ensayo clínico pivotal. Se ha autorizado tras una evaluación acelerada en condiciones excepcionales dado que la indicación es tan rara que no ha sido posible obtener información completa sobre el medicamento. Cada año la EMA revisará toda la información nueva de que se disponga y se actualizará la ficha técnica. En EEUU se ha autorizado para el tratamiento del prurito en pacientes con CIFP de edad ≥ 3 meses, siendo la dosis máxima 6 mg/día (15).

Farmacología

Odevixibat es un inhibidor potente, reversible y selectivo del transportador ileal del ácido biliar (IBAT *ileal bile acid transporter*).

Su mecanismo de acción está basado en actuar localmente en el íleo distal para reducir la reabsorción de los ácidos biliares, incrementando su excreción por el colon, reduciendo consecuentemente la concentración de los ácidos biliares séricos y aliviando el prurito. Por tanto, para que pueda actuar, se requiere que la circulación enterohepática de los ácidos biliares esté preservada, así como el transporte de las sales biliares hacia los canalículos biliares. Aquellas condiciones, fármacos o procedimientos quirúrgicos que hayan modificado la motilidad gastrointestinal o la circulación enterohepática, potencialmente pueden reducir la eficacia de odevixibat. Los pacientes con CIFP2 con ausencia completa o afuncionalidad de la proteína BSEP no responderán a odevixibat.

Odevixibat prácticamente no se absorbe por vía oral; se estima una biodisponibilidad $< 1\%$. No existe correlación entre la concentración plasmática de odevixibat y la tasa de reducción de los ácidos biliares. Odevixibat se metaboliza mínimamente y se elimina por heces mayoritariamente.

Eficacia

La eficacia de odevixibat se ha evaluado en dos ensayos clínicos: A4250-005 (NCT03566238, EudraCT2017-002338-21), considerado pivotal y A4250-008 (NCT03659916, EudraCT2017-002325-38), fase de extensión abierto considerado de soporte.

Estudio pivotal A4250-005

Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat 40 µg/kg/día y 120 µg/kg/día comparado con placebo en niños con CIFP tipos 1 y 2. El estudio incluyó una fase de cribado seguido del periodo de tratamiento (24 semanas) y una fase de seguimiento (4 semanas). Los pacientes elegibles (20 por grupo de tratamiento según estimación del tamaño muestral) fueron aleatorizados de

forma 1:1:1 para recibir 40 µg/kg/día o 120 µg/kg/día de odevixibat, o placebo (estratificación por tipo CIFP y subgrupos de edad).

Se incluyeron pacientes de edades comprendidas entre 6 meses y 18 años con diagnóstico molecular confirmado de CIFP1 y CIFP2, con peso > 5 kg, concentración sérica de ácidos biliares ≥ 100 µmol/L y prurito ≥ 2 en una escala de 0-4 reportado por el cuidador. Se excluyeron los pacientes con CIFP2 con ausencia completa o afuncionalidad de la proteína BSEP, con descompensaciones hepáticas previas, con otras enfermedades hepáticas concomitantes, con INR mayor a 1,4, con ALT o bilirrubina total 10 veces superior al límite superior de normalidad y los que habían recibido trasplante hepático.

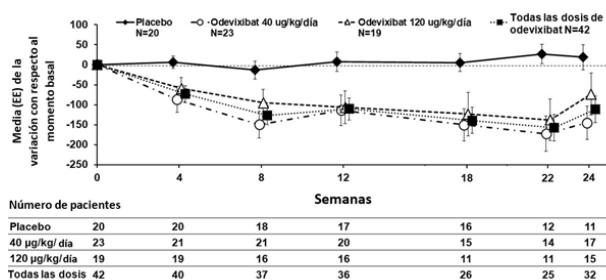
Se permitió seguir con medicación concomitante si la dosis era estable al menos durante 4 semanas antes de la aleatorización y durante todo el ensayo.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción en la concentración sérica de los ácidos biliares al menos en un 70% respecto al valor basal o que alcanzaron un valor ≤ 70 µmol/L a las 24 semanas de tratamiento. El objetivo secundario más importante (objetivo principal para la FDA) fue la proporción de valoraciones positivas del prurito en el paciente durante el periodo de estudio a través de una escala donde el observador reportaba el resultado. Se consideró resultado positivo si se conseguía un valor del prurito ≤ 1 o al menos había 1 punto de mejora respecto al basal. Las evaluaciones del prurito se hacían 2 veces al día, mañana y noche, utilizando la escala de valores entre 0 y 4 (0: ningún rascado – 4: peor rascado posible). Otros objetivos secundarios adicionales fueron los cambios en el crecimiento, los parámetros de sueño y la concentración sérica de ALT.

Participaron un total de 62 pacientes (placebo (n=20), odevixibat 40 µg/kg (n=23) o odevixibat 120 µg/kg (n=19)), cuya mediana de edad fue de 3,2 años (0,5-15,9). El 27% presentaban CIFP1 y el 73% CIFP2. La concentración sérica media de ácidos biliares y la puntuación de prurito media basales fueron similares para los grupos que recibieron odevixibat (252,1±103 µmol/L y 2,9±0,089 respectivamente) o placebo (247,5±101,1 µmol/L y 3,0±0,143, respectivamente). El 88,7% estaba en tratamiento con ácido ursodesoxicólico y/o rifampicina.

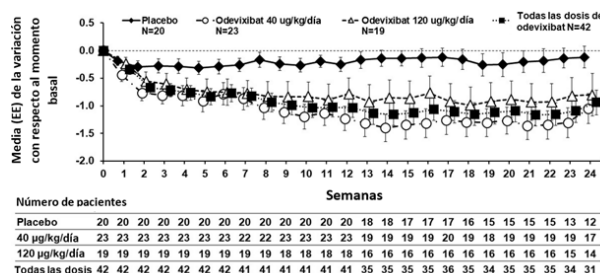
Después de 24 semanas de tratamiento, hubo un 33,3% (n=14) de pacientes respondedores a odevixibat (IC95% 19,57-49,55) (43,5% (n=10) y 21,1% (n=4) de los grupos de odevixibat 40 µg/kg y 120 µg/kg respectivamente) frente a 0% de respondedores del grupo placebo. En la Figura 1 se presentan los resultados de la variación media con respecto al basal de la concentración de los ácidos biliares en los 3 grupos durante el estudio. Un análisis post hoc comparó las dos dosis de odevixibat estudiadas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellas en la variable principal.

Figura 1. Variación media (±EE) con respecto al momento basal de la concentración sérica de ácidos biliares (µmol/l) a lo largo del tiempo.



La reducción de las puntuaciones del prurito fue 53,5% para los pacientes con odevixibat (58,3% y 47,7% de los grupos de odevixibat 40 µg/kg y 120 µg/kg respectivamente) frente a 28,7% del grupo placebo. En la Figura 2 se presenta la variación media con respecto al basal de la puntuación de prurito en los 3 grupos durante el estudio.

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



En el subgrupo de pacientes con CIFP1, la proporción de respondedores en cuanto a reducción de ácidos biliares fue menor (2/12 pacientes, 16,7%) que en los pacientes CIFP2 (12/30 pacientes, 40%). 6/12 pacientes CIFP1 obtuvieron valoración positiva del prurito en la semana 24.

En la tabla 1 del Anexo se recogen los resultados de eficacia con odevixibat frente a placebo durante el periodo de 24 semanas de tratamiento. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio fue sometido a cirugía de derivación biliar ni a trasplante hepático.

Estudio de extensión A4250-008

Estudio de extensión abierto de 72 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de odevixibat a largo plazo en niños con CIFP. Los pacientes que completaron el ensayo A4250-005 participaron en un segundo ensayo de extensión abierto en el que todos los pacientes recibieron odevixibat 120 µg/kg/día (cohorte 1). Los pacientes naïve al tratamiento con odevixibat conformaron la cohorte 2. Esta cohorte 2 incluyó también pacientes de cualquier edad y peso \geq 5 Kg con diagnóstico de CIFP confirmado genéticamente no elegibles según criterios del estudio A4250-005. Los pacientes recibieron odevixibat 120 µg/kg una vez al día por la mañana o 40 µg/kg/día si había mala tolerancia a altas dosis.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la concentración sérica de los ácidos biliares respecto al valor basal en la semana 24. Las variables secundarias fueron las siguientes: cambio en la concentración de ácidos biliares (hasta la semana 72), proporción de valoraciones positivas del prurito en el paciente, número de pacientes con cirugía de derivación biliar o trasplante hepático, cambios en parámetros de patología hepática y escalas de gravedad (PELD/MELD).

Este estudio está actualmente en marcha por lo que solo se dispone de un análisis intermedio de los datos.

Con fecha 4 de diciembre del 2020 habían incluidos 79 pacientes, 56 que provenían del ensayo clínico anterior (17 CIFP1 y 39 CIFP2) que conforman la cohorte 1 y 23 pacientes de nueva inclusión (5 CIFP1, 12 CIFP2, 5 CIFP3 y 1 CIFP6) que conforman la cohorte 2. La edad media en la entrada al estudio de extensión fue de 3,8 años (desde 3 meses hasta 25 años) y solo se incluyeron 2 adultos. Las características demográficas e historial médico-quirúrgico fueron similares entre ambas cohortes.

A fecha 4 de diciembre del 2020, 14 pacientes de la cohorte 2 habían completado 22-24 semanas de tratamiento con odevixibat. La variación media con respecto al basal de la concentración de los ácidos biliares fue de -65,3µmol/L, es decir, un descenso del 30,4%. En ese punto de corte, en los pacientes de la cohorte 1, la variación desde el basal del estudio 005 fue de -58,1% para los pacientes que recibieron placebo inicialmente y de -64,0% y de -50,4% para los pacientes inicialmente tratados con 40 y 120 µg/kg/día respectivamente. Estos pacientes previamente tratados con odevixibat en el estudio principal mantenían la reducción de la concentración de los ácidos biliares a la fecha de corte, y los que recibieron placebo inicialmente obtenían una reducción similar a los grupos de tratamiento del ensayo pivotal,

confirmando las propiedades farmacodinámicas de odevixibat. Sin embargo, uno de los pacientes de la cohorte 2 se sometió a derivación biliar y otro a trasplante hepático debido a la no mejoría del prurito.

Después de 24 semanas de tratamiento en el estudio A4250-008, los pacientes de la cohorte 1 que recibieron odevixibat, continuaron con la reducción del prurito, 39,6% de evaluaciones positivas para los que recibieron 40 µg/kg/día y 27,4% para los que recibieron 120 µg/kg/día. Un 59,3% de las evaluaciones de los pacientes que previamente recibieron placebo, también fueron positivas. Para los pacientes naïve de la cohorte 2, la proporción de evaluaciones positivas fue del 78,4%.

En cuanto a cambios en la patología hepática, los pacientes de la cohorte 1 con mejoras marginales en las escalas PELD/MELD en el estudio 005 obtuvieron una mejor puntuación tras 24 semanas de tratamiento en el estudio 008 (19 pacientes, mejora media: -2,86).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Además del reducido número de pacientes incluidos, otra de las limitaciones del ensayo clínico es la asunción que una reducción de la concentración de los ácidos biliares reduce de manera directa el prurito. Este hecho se ha extrapolado a partir de las observaciones tras la cirugía de la derivación biliar: las derivaciones biliares reducen rápida y significativamente la concentración de los ácidos biliares, aportando una reducción del prurito y mejorando el sueño. Pero hay situaciones en que, a pesar de la derivación biliar, el prurito es refractario (16). Por otro lado, la escala numérica utilizada para medir la gravedad del prurito mañana y noche, sugiere que los resultados registrados sean subjetivos. El CHMP concluyó que era prematuro asegurar que una diferencia de 1 punto en la escala con la que se midió el prurito pudiera considerarse como de relevancia clínica (3).

Por otra parte, no se dispone de resultados con el uso de odevixibat en términos de impacto sobre otras variables de morbimortalidad relevantes como serían la reducción de derivaciones biliares, la menor necesidad de trasplantes hepáticos o el impacto en la supervivencia de los pacientes afectados.

Asimismo, cabe destacar la ausencia de datos robustos en poblaciones diferentes de CIFP1 y CIFP2 y la limitación de datos sobre el efecto del fármaco en la histología hepática de los pacientes.

Finalmente, tampoco hay disponibles datos del fármaco a largo plazo y en qué medida puede modificar el curso clínico de la enfermedad.

Evaluaciones por otros organismos

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicó en febrero de 2022 la evaluación de odevixibat para el tratamiento de la CIFP mediante la cual recomienda el uso del medicamento como una opción de tratamiento de la CIFP en pacientes de 6 meses de edad y mayores.

La Alta Autoridad de Salud francesa (HAS) también hizo pública en octubre de 2021 su valoración favorable para el reembolso de odevixibat concediendo una clasificación ASMR III (valor clínico añadido moderado) para el tratamiento de la CIFP tipo 1 o 2 (con la excepción de los subtipos BSEP3) en combinación con otros tratamientos farmacológicos, en pacientes de 6 meses de edad o mayores. Por el contrario, en pacientes con otros tipos de CIFP la opinión de reembolso es desfavorable.

En pacientes con CIFP tipos 1 y 2, el Comité de Transparencia considera que odevixibat es un tratamiento de segunda línea que debería ser prescrito añadido a los tratamientos de primera línea (ácido ursodeoxicólico +/- rifampicina), cuando el prescriptor considere necesario continuar con el esfuerzo terapéutico con el fin de reducir los niveles de ácidos biliares y/o reducir el prurito para mejorar la calidad de vida del paciente.

En pacientes con el subtipo BSEP3 de CIFP tipo 2 (odevixibat no es efectivo) y en otros tipos de CIFP, el papel de odevixibat no puede ser determinado en ausencia de datos clínicos.

Seguridad

La incidencia de los acontecimientos adversos del ensayo clínico A4250-005 fue similar para los grupos que recibieron 40 o 120 µg/kg/día de odevixibat (84% (n=19) y 83% (n=16), respectivamente) y el grupo placebo (85% (n=17)). Sesenta y un pacientes de 77 del ensayo de extensión (79%) presentaron al menos un acontecimiento adverso.

Las interrupciones de tratamiento fueron más comunes para el grupo que recibió la dosis de 120 µg/kg/día de odevixibat (32% (n=6)) comparado con las del grupo de 40 µg/kg/día (13% (n=3)) o placebo (5% (n=1)) y ocurrieron en el 22% (n=17) de los pacientes del ensayo de extensión.

Cuatro pacientes del ensayo de extensión discontinuaron definitivamente el tratamiento: uno que había recibido la dosis de 120 µg/kg/día en el ensayo clínico A4250-005 (por diarrea) y tres del ensayo de extensión (efectos secundarios no relacionados con odevixibat).

En el Anexo, la tabla 2 muestra un resumen de los efectos adversos, la tabla 3 muestra los efectos secundarios con incidencia ≥ 5% más relevantes y la tabla 4 muestra los efectos secundarios relacionados con el tratamiento con incidencia ≥ 5%.

Debido al reducido número de pacientes tratados en el momento de la autorización, los datos sobre la seguridad son escasos y deben seguir valorándose a largo plazo. Existía el compromiso que, en julio de 2023, se presentarían a la EMA resultados de seguridad más maduros del estudio de extensión. Sin embargo, todavía no se han publicado estos datos, ni se ha actualizado la Ficha Técnica del medicamento.

Valoración del beneficio clínico

Odevixibat ha demostrado un beneficio en el principal síntoma de la CIFP, el prurito, que probablemente se relacione con una mejora en la calidad de vida de los pacientes, aunque este aspecto está por confirmar. Además, el beneficio en variables subclínicas, como la concentración sérica de ácidos biliares, ALT o bilirrubina, se relaciona con menor daño hepático. Queda por demostrar si esto se traduce a largo plazo con una menor necesidad de cirugía biliar, trasplante hepático y mayor supervivencia.

Discusión

Odevixibat es el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la CIFP. La CIFP es una enfermedad rara y los dos ensayos clínicos en que se evalúa la eficacia de odevixibat incluyen un número de pacientes muy reducido.

Un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó 62 pacientes demuestra que es efectivo en la reducción de la concentración sérica de los ácidos biliares y del prurito en la CIFP1 y CIFP2. Así mismo, en un estudio de extensión a 72 semanas, se incluyeron algunos pacientes con CIFP3 y CIFP6, con resultados también favorables para estos subtipos, pero con un número de pacientes muy reducido y con resultados definitivos todavía no disponibles. La autorización para todos los tipos de CIFP se basa en que comparten la misma fisiopatología y odevixibat inhibe el IBAT de todos los pacientes con CIFP. El ensayo clínico no está publicado y el ensayo de extensión aún no está finalizado. Ninguno de los ensayos ha medido variables relacionadas con la supervivencia o las necesidades de intervención quirúrgica o de trasplante hepático.

Odevixibat consigue en un 33% de los pacientes la reducción de la concentración de los ácidos biliares al menos en un 70% respecto al valor basal o se alcanza un valor ≤ 70 µmol/L. Hasta el momento no existe ningún otro fármaco indicado para el tratamiento de la CIFP. Las opciones terapéuticas son inespecíficas y están orientadas al control de

los signos y síntomas de la enfermedad. Estos tratamientos farmacológicos son los que primero se instauran tras el diagnóstico, con una respuesta minoritaria y transitoria para la gran mayoría de pacientes. El siguiente paso en el tratamiento pasa por la derivación biliar y finalmente el trasplante hepático.

Las dosis investigadas en el estudio pivotal son igual de efectivas en la reducción de la concentración de ácidos biliares y del prurito (sin diferencias estadísticamente significativas en un análisis *post hoc*). Por este motivo, la ficha técnica del medicamento recomienda iniciar los tratamientos con la dosis menor.

Odevixibat se ha autorizado bajo circunstancias excepcionales y, a pesar de los resultados favorables obtenidos sobre la concentración de los ácidos biliares y de los parámetros hepáticos, no se puede concluir que odevixibat retrase la cirugía biliar o el trasplante hepático o mejore la supervivencia, la calidad de vida u otros resultados percibidos por los pacientes. Esta información sólo se podrá conseguir con estudios de seguimiento a largo plazo, ya diseñados como parte de los compromisos posautorización.

Conclusión

La CIFP es una enfermedad rara, dramática, asociada a una elevada morbilidad y, actualmente, sin opciones de tratamiento farmacológico específicas aprobadas para esta indicación.

Odevixibat es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la CIFP. En los estudios realizados hasta ahora se ha observado la reducción de la concentración sérica de ácidos biliares en un 33% de pacientes tratados con el medicamento. En cuanto al prurito, odevixibat lo reduce en un 54%, frente al 29% del grupo placebo.

El estudio de extensión parece confirmar que los resultados se mantienen en el tiempo, aunque los resultados son todavía muy preliminares.

Se desconoce si el prurito se traduzca en una mejora en la calidad de vida y que la reducción de la concentración sérica de ácidos biliares se relacione con un retraso en la necesidad de cirugía biliar o trasplante hepático.

En pacientes con CIFP3 o CIFP6 la información es mínima, y en la CIFP4 y CIFP5 nula, aunque, por el mecanismo de acción del fármaco, se esperan resultados similares.

El principal efecto secundario es la diarrea pero, a pesar de la reducida duración de los estudios y el limitado número de pacientes incluidos, se considera un fármaco con una seguridad aceptable. No se disponen de datos de seguridad a largo plazo.

No se dispone de experiencia en menores de 6 meses.

Por su mecanismo de acción, no debe utilizarse en pacientes con ausencia total o afuncionalidad de la proteína BSEP, ni en aquellas situaciones en que la circulación enterohepática no esté preservada (farmacológicas o quirúrgicas).

Por lo tanto, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, a pesar de la información limitada en cuanto al beneficio clínico y la seguridad del fármaco a largo plazo, odevixibat se presenta como opción de tratamiento en pacientes con diagnóstico de CIPF de 6 meses de edad o mayores con el fin de reducir la concentración de ácidos biliares y el prurito asociado.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Maria Josep Cabañas Poy. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación Española de Pediatría, la Asociación Española de Genética Humana, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Asociación Española para el estudio del hígado, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Comparación de los resultados de eficacia con odevixibat frente a placebo durante el periodo de 24 semanas de tratamiento (análisis ITT).

Variable de la eficacia	Placebo (n=20)	Odevixibat			RAR (IC95%) Total vs placebo	NNT (IC95%) Total vs placebo
		40 µg/kg/día (n=23)	120 µg/kg/día (n=19)	Total (n=42)		
Variable principal						
Proporción de pacientes con reducción ≥70% o valor ≤ 70 µmol/L de los ácidos biliares séricos al final del tratamiento, n (%)	0	10 (43,5)	4 (21,1)	14 (33,3)	33,3% (8,61 a 49,55) ^a	3 (5 a 2)
Variables secundarias						
Proporción de pacientes con >50% de evaluaciones del prurito positivas en el periodo de tratamiento, n (%)	4 (20,0)	17 (73,9)	9 (47,4)	26 (61,9)	41,9% (19,0 a 64,8)	3 (2 a 6)
Proporción de evaluaciones positivas del prurito durante el período de tratamiento (%)	28,74	58,31	47,69	53,51	Diferencia frente al placebo (IC95%)^b 24,7% (8,45 a 41,49)	
Alaninaaminotransferasa (U/l) (media [EE])						
Basal	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)	---	
Variación hasta la semana 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)	---	
Puntuaciones z de la estatura (media [EE])						
Basal	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)	---	
Variación hasta la semana 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)	---	
Puntuaciones z del peso (media [EE])						
Basal	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)	---	
Variación hasta la semana 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)	---	

a. Sin ajustar por factores de estratificación.

b. Basado en las medias de mínimos cuadrados de un modelo de análisis de la covarianza con las puntuaciones basales de prurito diurno y nocturno como covariables y el grupo de tratamiento y los factores de estratificación (tipo de CIFP y categoría de edad) como efectos fijos.

EE = error estándar.

Tabla 2. Resumen de los efectos adversos.

Pacientes con:	A4250-005			A4250-005 / A4250-008
	Placebo (n=20)	40 µg/kg/día (n=23)	120 µg/kg/día (n=19)	Total (n=77)
Algún acontecimiento adverso, n (%)	17 (85,0)	19 (82,6)	16 (84,2)	61 (79,2)
Algún acontecimiento adverso relacionado con odevixibat, n (%)	3 (15,0)	7 (30,4)	7 (36,8)	32 (41,6)
Algún acontecimiento adverso que llevara a la interrupción del tratamiento, n (%)	1 (5,0)	3 (13,0)	6 (31,6)	17 (22,1)
Algún acontecimiento adverso que llevara a la discontinuación del tratamiento, n (%)	0	0	1 (5,3)	4 (5,2)
Algún acontecimiento adverso relacionado con odevixibat que llevara a la discontinuación del tratamiento, n (%)	0	0	1 (5,3)	1 (1,3)
Mortalidad de cualquier causa, n (%)	0	0	0	0

Tabla 3. Acontecimientos adversos con incidencia $\geq 5\%$ más relevantes.

Efecto secundario	A4250-005			A4250-005 / A4250-008
	Placebo (n=20)	40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (n=23)	120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (n=19)	Total (n=77)
Gastrointestinales, n (%)	6 (30)	14 (60,9)	8 (42,1)	36 (46,8)
Diarrea, n (%)	1 (5,0)	9 (39,1)	4 (21,1)	15 (19,5)
Vómitos, n (%)	0	4 (17,4)	3 (15,8)	11 (14,3)
Dolor abdominal, n (%)	0	2 (8,7)	1 (5,3)	6 (7,8)
Constipación, n (%)	4 (20,0)	0	0	6 (7,8)
Infecciones e infestaciones, n (%)	12 (60,0)	11 (47,8)	11 (57,9)	36 (46,8)
Infecciones del tracto respiratorio superior, n (%)	3 (15,0)	3 (13,0)	5 (26,3)	19 (24,7)
Nasofaringitis, n (%)	1 (5,0)	1 (4,3)	2 (10,5)	6 (7,8)
Otitis media, n (%)	0	0	2 (10,5)	5 (6,5)
Gripe, n (%)	2 (10,0)	0	1 (5,3)	4 (5,2)
Rinitis, n (%)	0	2 (8,7)	0	4 (5,2)
Otros efectos secundarios				
Aumento de bilirrubina, n (%)	2 (10,0)	3 (13,0)	2 (10,5)	12 (15,6)
Aumento de ALT, n (%)	1 (5,0)	3 (13,0)	3 (15,8)	10 (13,0)
Aumento de INR, n (%)	1 (5,0)	1 (4,3)	0	7 (9,8)
Aumento AST, n (%)	1 (5,0)	2 (8,7)	1 (5,3)	5 (6,5)
Pirexia, n (%)	5 (25,0)	7 (30,4)	5 (26,3)	20 (26,0)

Tabla 4. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con incidencia $\geq 5\%$

Efecto secundario	A4250-005			A4250-005 / A4250-008
	Placebo (n=20)	40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (n=23)	120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (n=19)	Total (n=77)
Diarrea, n (%)	0	2 (8,7)	2 (10,5)	5 (6,5)
Aumento de bilirrubina, n (%)	1 (5,0)	2 (8,7)	2 (10,5)	10 (13,0)
Aumento de ALT, n (%)	1 (5,0)	2 (8,7)	2 (10,5)	8 (10,4)
Aumento AST, n (%)	1 (5,0)	2 (8,7)	1 (5,3)	5 (6,5)

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. Bylvay. CHMP assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf
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. doi: 10.1016/j.ejmg. 2021. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms22010273>
9. Ficha técnica Ursobilane. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65732/FT_65732.html
10. Ficha técnica Ravicti. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151062001/FT_1151062001.html
11. Ficha técnica Resincolestiramina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49340/FT_49340.html
12. Ficha técnica Rifaldin. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46028/FT_46028.html
13. Ficha técnica Bylvay. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_es.pdf
14. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 17-20 July 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/bylvay-0>
15. Deeks ED. Odevixibat: First Approval. *Drugs* 2021; 81(5): 1781-6.
16. Baker A, Kerdar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 20-36.

