

# Maralixibat (LIVMARLI®) para el síndrome de Alagille.

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de  
Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)  
para el Régimen de Acceso de Excepción a  
Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°13

Fecha de realización: 16 de enero de 2023

Fecha de última actualización: 16 de enero de 2023



Ministerio de Salud  
Argentina

## CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de maralixibat para el tratamiento del prurito colestásico en personas mayores a 2 meses de edad con síndrome de Alagille, por parte de las agencias regulatorias relevadas, se basa en un ensayo clínico aleatorizado con un diseño de retirada y con un bajo número de pacientes. Este estudio mostraría que la utilización de este fármaco podría mejorar al mediano plazo, el prurito, los niveles de colesterol, de ácidos biliares y mejorar la calidad de vida reportada por los cuidadores respecto al estado basal. Otros estudios sostendrían que esos beneficios se podrían mantener al largo plazo. Si bien al mediano plazo no se observarían interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos graves, al largo plazo se ha descrito interrupciones principalmente debido a la aparición de hipertransaminasemia.

Su comercialización se encuentra recientemente autorizada en Estados Unidos y Europa para el tratamiento del prurito colestásico en personas mayores a 2 meses de edad con síndrome de Alagille. Las agencias han otorgado la designación de medicamento huérfano y han advertido sobre la estrecha monitorización del hígado, mediante exámenes de laboratorio hepáticos y de vitaminas liposolubles.

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo mensual medio estimado al precio de adquisición de referencia es excesivamente elevado (USD 67.760).

# GRUPO DE TRABAJO

**Autor:** González Lucas

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille es una enfermedad autosómica dominante con expresión variable ocasionada por defectos en la vía de señalización del receptor Notch debido a mutaciones en los genes JAGGED1 (95%) y NOTCH2 (2,5%). Se encuentra clasificada, y reconocida por el Ministerio de Salud de la Nación, como una enfermedad poco frecuente con una incidencia de aproximadamente 1 cada 30.000 recién nacidos vivos.<sup>1-3</sup>

Es considerada una enfermedad multisistémica cuyas principales manifestaciones son colestasis crónica, enfermedad cardíaca congénita, embriotoxón posterior, fenotipo facial característico y vértebras en alas de mariposa. Si bien las manifestaciones clínicas son muy variables, la predominante es la colestasis crónica neonata, donde habitualmente co-existen en diferentes grados de severidad: hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y concentraciones elevadas de ácidos biliares y enzimas hepáticas. La colestasis suele intensificarse hasta la edad escolar y luego, en algunos niños, mejora o permanece estable.<sup>2</sup> Además, suelen presentar retraso del crecimiento, prurito y xantomas. El prurito se halla entre los más graves debidos a afecciones hepáticas, suele ser invalidante y se presenta a partir del segundo semestre de vida.<sup>4</sup>

La evolución hacia una enfermedad hepática progresiva, cirrosis y fallo hepático, con indicación de trasplante hepático, acontece en el 21 a 31% de los casos. En niños menores de cinco años pueden considerarse como predictores de enfermedad hepática sostenida y grave, la presencia de concentraciones mayores de bilirrubina total de 6,5mg/dL, bilirrubina conjugada 4,5 mg/dl y colesterol 520 mg/dl.<sup>1</sup>

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el reconocimiento de los síntomas, la sospecha clínica y el estudio genético. Se han establecido una serie de criterios diagnósticos clásicos con las cinco anormalidades clínicas principales: colestasis debida a pobreza de conductos biliares (disminución del número de conductos biliares en relación al número de espacios porta, en la biopsia hepática), enfermedad cardíaca congénita, anormalidades esqueléticas, alteraciones oculares y fenotipo facial característico.<sup>1,2</sup>

Actualmente no existe tratamiento curativo para los pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille, siendo el sostén sintomático con el objetivo de mejorar la calidad de vida la principal medida. Las medidas iniciales farmacológicas descriptas para el alivio del prurito incluyen emolientes cutáneos, el ácido ursodesoxicólico, colestiramina, sertralina, naltrexona, rifampicina y diferentes antihistamínicos.<sup>1,2</sup>

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de maralixibat como tratamiento sintomático del prurito en pacientes con síndrome de Alagille.

## TECNOLOGÍA

Maralixibat (LIVMARLI®) es un inhibidor reversible del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, sus sigla del inglés *Ileal Bile Acid Transporter*) que actúa localmente en el íleon distal para reducir la recaptación de ácidos biliares y aumentar su eliminación a través del colon. Al inhibir el mecanismo de reabsorción intestinal su utilización disminuye la concentración de ácidos biliares en el suero.<sup>5,6</sup>

Se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*), con la designación de medicamento huérfano, para el tratamiento del prurito colestásico en personas mayores a 2 meses de edad con síndrome de Alagille. Las fechas de autorización por parte de las agencias regulatorias fueron en septiembre del 2021 y diciembre de 2022, respectivamente.<sup>5,6</sup> Las agencias advierten que antes de comenzar su administración es necesario obtener exámenes hepáticos y de vitaminas liposolubles de referencia, a fin de monitorear y controlar anomalías que puedan llevar a la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

La dosis inicial recomendada es de 190 µg/kg una vez al día administrados por vía oral hasta llegar a 380 µg/kg/día luego de una semana, dependiendo su tolerancia. Maralixibat se comercializa en envases de 30 ml (9,5 mg/ml) que contiene tres jeringas orales de uso múltiple (0,5 ml, 1 ml y 3 ml) con distintas graduaciones que permiten estimar los mililitros diarios necesarios según el peso del paciente. Una vez abierto el frasco, el medicamento debe consumirse en un plazo máximo de 100 días, debiendo desecharse luego de transcurrido ese periodo.<sup>5,6</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de maralixibat para el tratamiento de personas con síndrome de Alagille.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 16 de enero de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (maralixibat [Supplementary Concept] OR maralixibat [tiab] OR livmarli [tiab]) AND (“Alagille Syndrome” [MESH] OR “Alagille Syndrome” [tiab] OR Arteriohepatic Dysplasia [tiab]).

## EVIDENCIA CLÍNICA

Gonzales y col. publicaron en el año 2021 los resultados de un ensayo clínico con un diseño de retirada doble ciego y aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la administración oral de maralixibat en personas con diagnóstico de síndrome de Alagille (estudio de fase II,b denominado ICONIC; NCT02160782).<sup>7</sup> Fueron incluidos pacientes de 1 a 18 años de edad. El estudio de un total de 48 semanas de duración incluía un periodo de tratamiento activo abierto (18 semanas), en la cual todos los pacientes inicialmente enrolados recibieron maralixibat seguido de un periodo doble ciego (4 semanas) donde un grupo de ellos fue aleatorizado a continuar con maralixibat a 380 µg/kg o a recibir placebo una vez al día (fase de retirada o suspensión), y un periodo de extensión abierto (16 semanas). Se incluyeron 31 pacientes con una media de edad de 5,4 años (DE 4,25), todos ellos con mutaciones en el gen JAGGED1. Veintinueve pacientes completaron la fase inicial abierta y fueron posteriormente aleatorizados para continuar el tratamiento con maralixibat (n=13) o recibir el placebo (n=16).

El uso de maralixibat se asoció a una reducción media en los niveles de ácidos biliares séricos (ABS) de -88 µmol/l (IC 95%: -133 a -42) en comparación con los valores basales. Al final del periodo controlado con placebo, también se observó una diferencia en la media de ABS entre ambos grupos (-114 µmol/l; IC 95%: -213 a -15; p=0,02). Cuando el grupo que recibió placebo reanudó el tratamiento con maralixibat, los ABS se redujeron a niveles previamente observados durante el tratamiento. Al finalizar la semana 48, la disminución media con respecto al valor basal fue de -96 µmol/l (IC 95%: -162 a -31).

También se observó una disminución en la severidad del prurito evaluada a través del instrumento específico para cuidadores (ItchRO, sus siglas en inglés *Itch Reported Outcome instrument*). El instrumento es una escala validada con valores que van de 0 (sin prurito) a 4 (muy grave), en la que los cambios mayores a 1 son considerados clínicamente significativos. La puntuación media para todos los participantes en la escala ItchRO al inicio era 2,9. Los pacientes que recibieron maralixibat presentaron una disminución significativa en la escala ItchRO de -1,7 (IC 95%: -2,1 al -1,4) y -1,6 (IC 95%: -2,1 al -1,1) puntos con respecto al inicio en las semanas 18 y 48, respectivamente. La calidad de vida de los participantes medida a través del en el Cuestionario Pediátrico de Calidad de Vida (PedsQL, su sigla en inglés *Pediatric Quality of Life Inventory*) mejoró significativamente desde el inicio hasta las semanas 18 (11 puntos; IC 95%: 4 a 17) y 48 (9 puntos; IC 95%: 2 a 16). La diferencia mínima clínicamente importante (MCID) para las escalas PedsQL oscila entre 4 y 5 puntos. Durante el tiempo de suspensión aleatorizado, los pacientes que recibieron maralixibat mantuvieron la reducción del prurito, mientras que los del grupo de placebo volvieron a las puntuaciones de prurito iniciales (1,4 versus 2,8; diferencia -1,5; IC 95%: -2,1 a -0,8). También se observaron mejoras en los niveles de colesterol y en la gravedad de los xantomas durante el tratamiento con maralixibat. No se observaron modificaciones significativas en los valores medios iniciales de gamma-glutamil transferasa sérica, bilirrubina total y directa, y otras pruebas de función hepática a la semana 18 o la semana 48. Los criterios de valoración de la eficacia, también fueron evaluados en la semana 204 con respecto al estado basal en 15 pacientes, observándose una disminución la concentración de ABS (-181  $\mu\text{mol/L}$ ; IC 95%: -283 a -79), en la severidad del prurito (-2,3 puntos en la escala ItchRO ; IC 95%: -2,9 a -1,7) y el rascado (-2,3; IC 95%: -3,0 a -1,7) y los niveles de colesterol (-3,7  $\text{mmol/L}$ ; IC 95%: -5,9 a -1,6). Los eventos adversos más frecuentes fueron la diarrea seguida del dolor abdominal. No hubo interrupciones por eventos adversos gastrointestinales y, si bien nueve participantes experimentaron acontecimientos adversos graves, ninguno se relacionó con el uso de maralixibat.<sup>7</sup>

Shneider y col. publicaron en el año 2021 un análisis combinado de diferentes ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la administración oral de maralixibat a largo plazo en personas con diagnóstico de síndrome de Alagille.<sup>8</sup> Un total de 57 pacientes provenientes de los estudios denominados IMAGO/IMAGINE (n=20; NCT 01903460 y 02047318), ITCH/IMAGINE II (n=37; NCT 0205769 y 202117713) y sus fases de extensión fueron incluidos. La media edad de los participantes fue 6,5 años. A la semana 48 se observó una reducción de un punto o más en la escala ItchRO y para la escala de rascado clínico (CSS, su siglas en inglés *Clinician Scratch Scale*) en el 73% y el 68% de los participantes, respectivamente. También se observaron aumentos clínicamente significativos (10 puntos) o más en el Cuestionario Pediátrico de Calidad de Vida (PedsQL, de su sigla en inglés *Pediatric Quality of Life Inventory*) y en las escalas multidimensionales de fatiga e impacto familiar en el 45%, 52% y 56% de los participantes, respectivamente. Los cambios observados se mantuvieron en la semana 72. Los niveles medios de ABS y colesterol se redujeron significativamente (-80  $\mu\text{M}$  y -75  $\text{mg/dl}$ , respectivamente) con respecto al valor inicial. En referencia a la seguridad, luego de una mediana de seguimiento de 3,9 años, el uso de maralixibat fue suspendido en 9 pacientes debido a eventos adversos serios, siendo la hipertransaminasemia la principal causa (66%).<sup>8</sup>

## COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención. En los Estados Unidos el precio de adquisición de un envase que contiene 30 ml de solución oral de maralixibat es de 53.712 dólares norteamericanos (USD), equivalentes a 10.240.288 de pesos argentinos (ARS, 16 de Enero/2023).<sup>9,10</sup> En la siguiente tabla puede observarse el precio de adquisición mensual estimado en base a la dosis de 380 µg/kg/día según el peso.

Tabla 1. Costo mensual estimado de maralixibat según peso.

Peso del paciente (kg)	Volumen una vez al día (ml)	Costo mensual en USD	Costo mensual en ARS
5-6	0,2	\$ 10.742	\$ 2.048.039
7-9	0,3	\$ 16.114	\$ 3.072.058
10-12	0,45	\$ 24.170	\$ 4.608.087
13-15	0,6	\$ 32.227	\$ 6.144.116
16-19	0,7	\$ 37.598	\$ 7.168.135
20-24	0,9	\$ 48.341	\$ 9.216.174
25-29	1	\$ 53.712	\$ 10.240.288
30-34	1,25	\$ 67.140	\$ 12.800.241
35-39	1,5	\$ 80.568	\$ 15.360.289
40-49	1,75	\$ 93.996	\$ 17.920.337
50-59	2,25	\$ 120.852	\$ 23.040.434
60-69	2,5	\$ 134.280	\$ 25.600.482
70 o más	3	\$ 161.136	\$ 30.720.578

## RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones referentes al uso de maralixibat en la indicación especificada por parte de las Sociedades Científicas y Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en Argentina y nivel mundial. Actualmente el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) del Reino Unido se encuentra evaluándolo.<sup>11</sup>

## REFERENCIAS

1. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2021;41(04):525-537. doi:10.1055/s-0041-1730951
2. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):625-641. doi:10.1016/j.cld.2018.06.001
3. Ministerio de Salud de la Nación. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina: Síndrome de Alagille. Argentina.gob.ar. Published 2023. Accessed January 16, 2023. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
4. Cioccaa M y Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):509-515. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n6a09.pdf>
5. European Medicines Agency. Livmarli - Maralixibat chloride. Published 2022. Accessed January 15, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli>
6. U.S. Food and Drug Administration. LIVMARLITM (maralixibat) oral solution. Published 2021. Accessed January 16, 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/214662s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214662s000lbl.pdf)
7. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *The Lancet.* 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
8. Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatol Commun.* 2022;6(8):1922-1933. doi:10.1002/hep4.1992
9. Drugs.com. Livmarli (maralixibat) Oral Solution. Published 2022. Accessed January 16, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/livmarli>
10. Banco Central de La República Argentina. Cambio de Divisas.; 2023. Accessed January 16, 2023. <https://www.bcra.gob.ar/>
11. National Institute for Health and Care Excellence. Project information | Maralixibat for treating cholestatic disease in Alagille Syndrome ID3941 | Guidance | NICE. Published 2023. Accessed January 16, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10832>

*primero  
la gente*



[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)