

Odevixibat para prurito debido a colestasis intrahepática familiar progresiva

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°3

Fecha de realización: 2 de Diciembre de 2021

Fecha de última actualización: 2 de Diciembre de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados publicados con revisión de pares que hayan evaluado la eficacia y seguridad de odevixibat para el tratamiento del prurito debido a colestasis intrahepática familiar progresiva.

Las agencias regulatorias de Estados Unidos y Europa han autorizado su comercialización en la indicación evaluada de forma acelerada, a la espera de ensayos clínicos confirmatorios, brindando la designación de medicamento huérfano. El tratamiento consistente en odevixibat es de alto costo para Argentina. No se hallaron recomendaciones actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel

Contacto: 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 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

Las condiciones que causan hiperbilirrubinemia pueden clasificarse en aquellas que resultan en una hiperbilirrubinemia predominantemente no conjugada, y aquellas que están asociadas con una elevación de las formas conjugadas y no conjugadas de bilirrubina.¹ La eliminación de la bilirrubina conjugada en la bilis se ve afectada en varios trastornos hereditarios a través de diferentes mecanismos, aunque en todas estas situaciones se comparte con el defecto excretor de todos o algunos otros aniones orgánicos. Entre los genes que sus mutaciones usualmente conllevan a síndromes hereditarios de colestasis intrahepática se encuentran el SERPINA1 (alfa 1-antitripsina), JAG1 (que causa el síndrome de Alagille), ATP8B1 (también conocido como FIC1), ABCB11 (bomba de exportación de sales biliares [BSEP]), MDR3 (ABCB4) y MRP2 (que causa el síndrome de Dubin-Johnson); mientras que no se ha identificado el gen del síndrome de Rotor. Otras enfermedades hereditarias, como la colestasis intrahepática familiar progresiva y la colestasis intrahepática recurrente benigna, provocan hiperbilirrubinemia conjugada como consecuencia de la reducción del flujo biliar. La colestasis intrahepática familiar progresiva es un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizado por una secreción defectuosa de ácidos biliares u otros componentes de la bilis. Se clasifica en cuatro tipos según la mutación genética predominante identificada; donde el tipo I es conocida como enfermedad de Byler o colestasis familiar de Groenlandia, la tipo II se asemeja clínicamente a la enfermedad de Byler, pero ocurre principalmente en Oriente Medio y Europa, la tipo III que involucra el gen ABCB4 (también conocido como proteína 3 P-glicoproteína de resistencia a múltiples fármacos) y tipo IV que es una enfermedad hepática colestásica crónica grave.^{1,2}

Con la excepción de la colestasis recurrente benigna, estos trastornos suelen presentarse durante la infancia o la niñez y se asocian con retraso del crecimiento y enfermedad hepática progresiva. Las enfermedades hepáticas colestásicas se caracterizan por la acumulación de componentes biliares resultante de la formación deficiente de la bilis y/o el flujo biliar, y la lesión hepática, la inflamación y la fibrosis que son impulsadas en gran medida por la retención de ácidos biliares. Muchos pacientes presentan una coagulopatía por malabsorción de vitamina K, donde el prurito crónico intratable es una característica dominante en las primeras etapas de colestasis intrahepática familiar progresiva tipo I y II. Aunque el mecanismo del prurito de la colestasis aún no se comprende completamente, se han reconocido varias clases de pruritógenos como los ácidos biliares, la enzima autotaxina, opioides endógenos, la serotonina, y pruritógenos no identificados. El tratamiento inicial de los pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva debe abordar problemas nutricionales y el prurito provocados por la colestasis crónica. El abordaje nutricional debe incluir un seguimiento estrecho, la suplementación con vitaminas liposolubles, ácido ursodesoxicólico, especialmente aquellos con enfermedad tipo III que a menudo tienen una enfermedad menos grave. El tratamiento del prurito consiste en la modificación o reducción de la reserva de sales biliares. Se suele recomendar un abordaje secuencial que incluye un tratamiento de primera línea con ácido ursodesoxicólico (15mg/kg/día) y colestiramina (1 a 4 g/día). La segunda línea tiene como objetivo aumentar el metabolismo y la excreción de pruritógenos utilizando rifampicina (de 150 a 600mg/día) y, finalmente, una tercera línea con naltrexona (12,5 mg de dosis inicial). Algunos pacientes son refractarios a las intervenciones farmacológicas y, con el fin para

interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares, pueden ser candidatos a procedimientos quirúrgicos de desviación del flujo biliar o trasplante hepático.^{1,2}

TECNOLOGÍA

Odevixibat es un inhibidor no absorbible del transportador de ácidos biliares ileal reversible, que disminuye la reabsorción de ácidos biliares (principalmente formas de sal) del íleon terminal.³ Se desconoce el mecanismo exacto por el cual odevixibat mejora el prurito en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva, pero puede implicar la inhibición de del transportador de ácidos biliares ileal reversible. Se administra una vez por día por vía oral a 40 mcg/kg/día, donde según la respuesta clínica a los tres meses puede incrementarse en 40 mcg/kg/día hasta 120 mcg/kg/día. Cuando se lo coadministra con colestiramina debe tomarse al menos con cuatro horas de diferencia entre fármacos, y también interacciona con la absorción de vitaminas liposolubles. Las formulaciones disponibles son en cápsula para espolvorear de 200 mcg y 600 mcg, y cápsulas de 400 mcg y 1200 mcg. Entre los eventos adversos graves más frecuentemente identificados se destacan la deficiencia de vitamina, dolor abdominal, diarrea persistente, esplenomegalia e incremento de las enzimas hepáticas.¹⁻³

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) ha autorizado la comercialización de odevixibat para el tratamiento del prurito en pacientes mayores de tres meses de edad con colestasis intrahepática familiar progresiva, sin exceder los 6 mg/día.⁴ La agencia añade que odevixibat puede no ser eficaz en pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva tipo II con variantes de ABCB11, lo que da como resultado una ausencia total o no funcional de la proteína de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP-3), y debe limitarse su empleo. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*), en cambio, autorizó de forma acelerada su comercialización en 2021 para pacientes mayores de seis meses de edad para la misma indicación que FDA pero con una dosis máxima de 7,2 mg/día. Finalmente, ambas agencias han designado a la tecnología en la indicación evaluada como un medicamento huérfano.^{2,4-6}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de odevixibat para el tratamiento del prurito debido a colestasis intrahepática familiar progresiva.

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 2 de diciembre de 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: odevixibat [Supplementary Concept] OR bylvay[tiab]

EVIDENCIA CLÍNICA

Actualmente odevixibat tiene cinco estudios, dos completados y tres en curso. Entre los dos estudios completados, uno es multinacional y de fase III (NCT03566238) para el tratamiento del prurito debido a colestasis intrahepática familiar progresiva, mientras que el otro es europeo y de fase II (NCT02630875) para la colestasis.⁷

No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados con revisión de pares publicados a la fecha. Los estudios mencionados fueron presentados en posters de congreso.

COSTOS

Según los precios de venta de los Estados Unidos, cada cápsula para espolvorear de odevixibat (Bylvay®) de 200 mcg cuesta USD 264 y la de 600 mcg USD 792, mientras que cada cápsula de 400 mcg cuesta USD 528 y la de 1.200 mcg USD 1.584.³ Con estos precios, dosis antes detalladas y para los primeros tres meses, el costo del tratamiento con cápsulas para espolvorear de un niño de 20 kg sería de USD 31.680 (ARS 3.366.000 diciembre 2021) por mes. Para un adulto de 80kg con cápsulas, en cambio, sería de USD 126.720 (ARS 13.464.000 diciembre 2021) por mes. Si se utilizara la dosis máxima estipulada para un adulto por FDA su precio ascendería a USD 237.600 (ARS 25.245.000 diciembre 2021) por mes.^{3,8}

RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones actualizadas en Argentina y en el Mundo que mencionen la tecnología en la indicación evaluada.

REFERENCIAS

1. Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N, Lindor, KD, et al. Inherited disorders associated with conjugated hyperbilirubinemia. UpToDate. Published 2021. Accessed December 2, 2021. www.uptodate.com
2. Deeks ED. Odevixibat: First Approval. *Drugs*. 2021;81(15):1781-1786. doi:10.1007/s40265-021-01594-y
3. IBM micromedex solutions. Odevixibat. Published 2021. Accessed December 2, 2021. www.micromedexsolutions.com
4. US Food and Drugs Administration. Odevixibat. Published 2021. Accessed December 2, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
5. European Medicine Agency. Odevixibat. Published 2021. Accessed December 2, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay>
6. European Medicine Agency. EU/3/12/1028: Orphan designation for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. Published 2021. Accessed December 2, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121028>
7. ClinicalTrial.gov. Odevixibat. Published 2021. Accessed December 2, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=odevixibat&cntry=&state=&city=&dist=>
8. Banco Nación. Cambio de divisas. Published 2021. Accessed December 2, 2021. <https://www.bna.com.ar/Personas>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud