

Odevixibat

en colestasis intrahepática familiar progresiva

▼BYLVAY® (Albireo AB)

Pablo Caballero Portero¹ y Carlos Fernández Moriano²

¹ Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

² Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Caballero Portero P, Fernández Moriano C. Odevixibat (Bylvay®) en colestasis intrahepática familiar progresiva. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(472): 363-369

Odevixibat es un nuevo inhibidor potente, selectivo y reversible del transportador IBAT, de administración por vía oral. La inhibición de IBAT impide la reabsorción de los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal. Con base en este mecanismo de acción, se ha autorizado –por procedimiento acelerado y bajo circunstancias excepcionales– el uso de odevixibat en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores.

La eficacia clínica de odevixibat se examinó en un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron pacientes con CIFP de tipo 1 y 2, que analizó la eficacia del nuevo principio activo en términos de la proporción de pacientes que alcanzan una reducción ≥ 70 % de la concentración plasmática de ácidos biliares desde el nivel basal o con un nivel en la semana 24 de tratamiento ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$.

De acuerdo a los resultados del estudio, esta proporción fue del 33,3 % de los pacientes tratados con odevixibat vs. 0 % con placebo. La proporción de pacientes con respuesta fue superior en aquellos que recibieron una dosis de 40 $\mu\text{g/kg/día}$ (43,5 %; $p = 0,0003$) que en los que recibieron una dosis de 120 $\mu\text{g/kg/día}$ (21,1 %; $p = 0,0174$). En un análisis desagregado por subgrupos, los pacientes con CIFP2 presentaron una mayor proporción de respuesta que los pacientes con CIFP1 (40 % vs. 17 %). Los datos relativos al mantenimiento de la eficacia de odevixibat a largo plazo (hasta la semana 46-48), todavía escasos, proceden de un estudio abierto de extensión de fase 3 en el que 34 pacientes con

CIFP1 y 2 previamente enrolados en el estudio pivotal experimentaron un descenso medio en el nivel de ácidos biliares de 201 $\mu\text{mol/L}$ respecto al nivel basal del estudio pivotal.

La reducida absorción sistémica de odevixibat condiciona un aparente buen perfil de seguridad, con una incidencia similar e incluso algo inferior de eventos adversos en los estudios de fase 3 respecto a placebo (79 % vs. 85 %). Los más comunes con odevixibat fueron pirexia (26 %), infecciones del tracto respiratorio superior (25 %), diarrea (20 %), tos e hiperbilirrubinemia (ambos 16 %). Aquellos considerados relacionados con el tratamiento sí fueron más comunes con odevixibat (42 % vs. 15 %), aunque por lo general de intensidad leve a moderada, destacando el aumento de bilirrubina y de transaminasas hepáticas.

Odevixibat incorpora un novedoso mecanismo de acción en el tratamiento de la CIFP que se asocia con una reducción de la concentración plasmática de ácidos biliares, aunque con una significación clínica todavía incierta debido al corto periodo de seguimiento disponible de los pacientes y al reducido número de participantes –aunque comprensible teniendo en cuenta la baja prevalencia de la enfermedad–. Las incertidumbres asociadas tanto a la mejora en la calidad de vida y en la modificación del curso clínico de la enfermedad –que con frecuencia implica el trasplante hepático a edades tempranas–, así como a la seguridad del fármaco a largo plazo, dificultan posicionar al fármaco como una alternativa disruptiva en su indicación, aunque no es descartable que aporte un beneficio clínico relevante para algunos pacientes.

Aspectos fisiopatológicos

El árbol biliar es una estructura canalicular cuya misión es posibilitar el flujo de la secreción biliar al duodeno, función ligada a la actividad motora que desarrollan dos estructuras: la vesícula biliar y el esfínter de Oddi.

El **aparato excretor biliar** (Figura 1) se divide en:

- **Conductos biliares intrahepáticos:** estas vías están recubiertas con un epitelio que tiene funciones de secreción y absorción de agua y electrolitos, modificando la composición de la bilis.
- **Vía biliar extrahepática:** está formada por la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, a nivel de la base del lóbulo derecho, denominándose conducto hepático común. Esta vía se continúa con el colédoco, que adquiere este nombre al unirse al conducto cístico. Dicho conducto se dirige hacia abajo y adentro para unirse con el conducto pancreático a nivel de la *ampolla de Vater* y terminar en el duodeno.
- **Vesícula biliar:** es un receptáculo músculo-membranoso situado en la cara inferior del hígado y en contacto con la pared abdominal. Normalmente almacena de 30 a 60 ml de bilis, siendo su máxima capacidad de 200 a 250 ml. El cuello de la vesícula continúa con el conducto cístico que desemboca en el colédoco.

La contracción de la vesícula se realiza bajo control colinérgico y hormonal. El principal estímulo para su vaciamiento es la llegada de alimentos y grasa al duodeno, que genera contracciones rítmicas al liberarse **colecistocinina** (CCK, por sus siglas en inglés) y acetilcolina. Además, para que la bilis pase a la luz intestinal es necesaria la relajación simultánea del *esfínter de Oddi*, que es favorecido por la CCK, las contracciones vesiculares y, especialmente, las ondas peristálticas del duodeno.

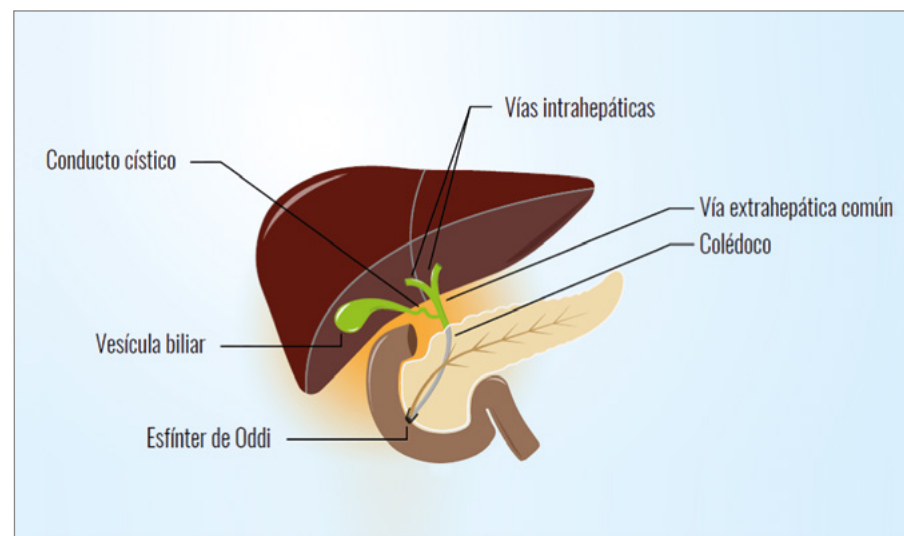


Figura 1. Anatomía de la vía biliar. Tomada de (Díaz et al., 2019).

En condiciones fisiológicas normales, la **bilis** formada en los lobulillos hepáticos es secretada por el hígado en los espacios portales en cantidades de 600 a 1200 ml/día. Esta cumple las siguientes funciones principales: i) permitir la digestión, transporte y absorción de las grasas, ya que los ácidos biliares las emulsifican para que puedan ser degradadas por la lipasa pancreática; y ii) eliminar productos de desecho como la bilirrubina, fármacos y otras sustancias.).

La bilis es un líquido isotónico compuesto principalmente por ácidos biliares (80 %), fosfolípidos (un 15 %) y colesterol no esterificado (3-4 %), junto con otros componentes en baja proporción, tales como: albúmina, electrolitos o fármacos y sus metabolitos. Los ácidos biliares primarios son el cólico y el quenodesoxicólico, sintetizados en el hígado a partir de colesterol, mientras que los ácidos biliares secundarios, desoxicólico y litocólico, son productos del metabolismo bacteriano intestinal de los ácidos primarios. Los ácidos biliares presentan una actividad detergente que facilita la excreción biliar de colesterol, y son también necesarios para la absorción de los lípidos de la dieta en el intestino.

Por acción de la CCK, que estimula la contracción de la vesícula biliar, la

bilis almacenada en ella fluye hacia el duodeno y los ácidos biliares son reabsorbidos principalmente en el íleon a través de la **circulación enterohepática** por mecanismos de transporte activo, que permiten conservar alrededor del 95 % de estos, mientras que el resto se compensa diariamente con la síntesis hepática. En el transporte de los ácidos biliares desde el lumen intestinal hacia la circulación sistémica juega un papel crucial el transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés). Por su parte, el transporte canalicular de la bilis está mediado por distintos sistemas de transporte dependientes de ATP (proteínas transportadoras de tipo ABC o *ATP binding cassette*), entre los que destacan el transportador ABCB11 –también denominado BSEP– y la bomba de extrusión ABCB1 –conocida como glucoproteína P o MDR1–, importante en la resistencia a múltiples fármacos.

Distintas mutaciones de herencia autosómica recesiva en los genes que codifican para estas proteínas transportadoras de la secreción biliar desde los hepatocitos a los canaliculos se encuentran detrás de la aparición de varias formas de colestasis, denominadas de manera genérica como **colestasis intrahepática familiar progresiva** (CIFP). Se

han descrito al menos 6 tipos, de los cuales los tres primeros (CIFP1, CIFP2 y CIFP3) son los más conocidos.

La CIFP se considera una enfermedad rara, con una incidencia estimada entre 1 de cada 100 000 y 1 de cada 50 000 nacimientos (Siddiqi *et al.*, 2023), aunque con una prevalencia poco conocida. La CIFP supone alrededor del 10-15 % de los casos de colestasis en pediatría y es responsable de aproximadamente el 10 % de los trasplantes hepáticos realizados en la infancia.

La **CIFP1** está causada por mutaciones en el gen **ATP8B1**, que codifica para una proteína denominada FIC1 con múltiples funciones, lo que determina cuadros muy heterogéneos que pueden complicar el diagnóstico y que pueden ir desde una sintomatología más o menos benigna hasta formas graves en las que es necesario practicar un trasplante hepático en edad infantil. Sin embargo, el mecanismo por el que la mutación en este gen produce colestasis no se conoce bien. Entre los signos y síntomas más comunes se encuentran la ictericia desde los primeros meses de vida, diarrea, prurito, hiperbilirrubinemia y una concentración plasmática elevada de ácidos biliares, con niveles normales de γ -glutamyltransferasa (GGT).

Diversas mutaciones en el gen **ABCB1**¹, que codifica para la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) producen CIFP de tipo 2. La intensidad de la enfermedad, que suele presentarse en los primeros meses o años de vida, depende de la cantidad de BSEP producida, que puede llegar a ser nula en los casos más graves. El cuadro clínico es similar al de la CIFP de tipo 1. La intensidad del prurito puede llegar a motivar el trasplante hepático incluso antes de que exista una insuficiencia grave de este órgano (Bull *et al.*, 2018). La transformación neoplásica es relativamente frecuente.

Adicionalmente, se han descrito otros tipos menos comunes de CIFP asociados a mutaciones en los genes **ABCB4** (CIFP3), **TJP2** (CIFP4), **NR1H4** (CIFP5) y **MYO5B** (CIFP6).

Hasta la autorización del medicamento objeto de esta revisión no ha existido ningún tratamiento específico para la CIFP de tipo 1 y 2. Entre las opciones terapéuticas disponibles, probablemente el tratamiento farmacológico con mayor experiencia de uso ha sido el **ácido ursodesoxicólico**, un ácido biliar que compite por su absorción con los ácidos biliares endógenos y permite reducir el prurito

(quizá el síntoma que más afecta a la calidad de vida de los pacientes) y fue aprobado en Francia en pacientes con CIFP3 (EMA, 2021). La **colestiramina** es una resina de intercambio iónico que interfiere en la absorción de los ácidos biliares en el intestino, motivo por el cual también se ha empleado en el tratamiento de estos pacientes. Asimismo, la **rifampicina**, un antibiótico que actúa como potente inductor enzimático, se ha empleado en el manejo del prurito, pero, como el resto de los tratamientos, no altera el curso de la enfermedad y muchos pacientes son refractarios (Webb *et al.*, 2018).

Por ello, el tratamiento de la CIFP comúnmente implica tratamientos quirúrgicos que van desde la derivación biliar para mejorar el flujo de la bilis hasta el trasplante hepático, que aunque puede resolver la colestasis, en muchos casos no se asocia con mejoras en otros síntomas, dado que las proteínas alteradas a causa de las mutaciones que ocasionan la enfermedad se encuentran en múltiples tejidos. De hecho, es común que la diarrea empeore en pacientes trasplantados con CIFP1.

Acción y mecanismo

Odevixibat es un nuevo inhibidor potente, selectivo y reversible del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés), que actúa impidiendo la reabsorción de los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal; su acción es local, a nivel de la porción distal del íleon, donde reduce la recaptación de ácidos biliares y aumenta su depuración a través del colon, disminuyendo así los niveles de ácidos biliares

en el suero en un grado que no se correlaciona con su farmacocinética sistémica. Con base en este mecanismo de acción, se ha autorizado –por procedimiento acelerado y bajo circunstancias excepcionales– el uso de odevixibat en un medicamento designado como huérfano, con indicación en el tratamiento diario por vía oral de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores.

La selectividad del fármaco por el transportador IBAT se evaluó en ensayos *in vitro* a partir de células humanas embrionarias de riñón modificadas por transfección, demostrando una CI₅₀ (concentración inhibitoria 50) de 0,13 nM frente a un valor de 94 nM para el cotransportador hepático de sodio / ácidos biliares.

1 Se han descrito más de 80 mutaciones distintas en este gen que pueden provocar CIFP en distintos grados de intensidad clínica.

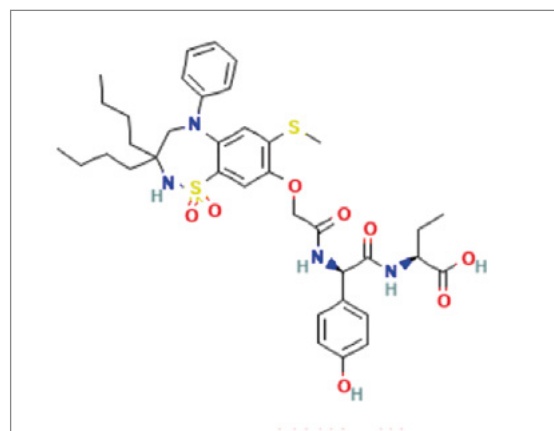
Aspectos moleculares

Desde el punto de vista de su estructura química, odevixibat (**Figura 2**) es el ácido (2S)-2-[[[(2R)-2-(2-[[3,3-dibutil-7-(metilsulfanil)-1,1-dioxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ⁶,2,5-benzotiadiazepin-8-il]oxi}acetamido)-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino}butanoico, formulado comercialmente como sesquihidrato; tiene la fórmula C₃₇H₄₈N₄O₈S₂·1,5 H₂O y una masa molecular de 768,0 g/mol.

La sustancia activa en estado puro es un sólido cristalino, aunque par-

cialmente amorfo, de color blanco o blanquecino, con una solubilidad dependiente del pH: máxima a pH neutro y mínima a pH ácido de entre 1 y 4. La molécula exhibe estereoisomería debido a la presencia de dos centros quirales. Se han identificado dos formas polimórficas, de las cuales una es estable y es la producida comercialmente.

Figura 2. Estructura química de odevixibat.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de odevixibat se han evaluado fundamentalmente en un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado en el que participaron pacientes con colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1 y 2. Su objetivo principal fue el de demostrar la eficacia del fármaco administrado por vía oral en dosis de 40 µg/kg/día o de 120 µg/kg/día en comparación con placebo en términos de la tasa de reducción de al menos el 70 % de la concentración plasmática de ácidos biliares desde el nivel basal o un nivel plasmático en la semana 24 de ≤ 70 µmol/l (28,6 µg/ml). Como variable secundaria se analizó la proporción de pacientes con mejora en el prurito durante las 24 semanas de tratamiento².

Se aleatorizaron en proporción 1:1 –a cada uno de los tres brazos paralelos de tratamiento– un total de 62 pacientes con diagnóstico clínico y genético confirmado de CIFP de tipo 1 o 2, con mutaciones en los genes ATP8B1 o ABCB11, y con una concentración plasmática basal de ácidos

biliares ≥ 100 µmol/l. Sin embargo, se excluyeron pacientes con mutaciones en ABCB11 que implicaran la ausencia total de BSEP.

Los participantes estuvieron adecuadamente distribuidos entre grupos en función de sus características demográficas y clínicas. Así, hubo equilibrio entre sexos, la edad media fue de 4,3 años (rango de 6 meses a 16 años, un 76 % eran menores de 6 años), mayoría de raza caucásica (84 %), y el 73 % presentaba CIFP2 (mutación en ABCB11) y el 27 %, CIFP de tipo 1 (con mutación en ATP8B1). En cuanto al uso de otros fármacos para el control de la enfermedad, el 81 % utilizaba ácido ursodesoxicólico y el 66 %, rifampicina.

Los resultados publicados (Thompson *et al.*, 2022) reflejan que, tras 24 semanas de tratamiento, un 33,3 % de los pacientes tratados con odevixibat obtuvieron respuesta respecto a la variable principal frente a ninguno (0 %) de los que recibieron placebo. La proporción de pacientes con respuesta fue superior en aquellos que

recibieron la dosis de 40 µg/kg/día (43,5 %; IC_{95 %} 23,2-65,5; p= 0,0003) que en los que recibieron la dosis superior (21,1 %; IC_{95 %} 6,1-45,6; p= 0,0174), y esa diferencia fue también estadísticamente significativa en comparación con placebo. Un análisis desagregado por subgrupos reveló que los pacientes con CIFP2 presentaron una mayor proporción de respuesta que los pacientes con CIFP1 (40,0 % vs. 16,7 %).

Respecto a la valoración del prurito, el 53,5 % de los pacientes tratados con el nuevo fármaco obtuvo una mejora clínica, frente al 28,7 % en el grupo de placebo. Nuevamente, la diferencia media de respondedores –determinada estadísticamente por ANCOVA– respecto a placebo fue mayor en el grupo de dosis 40 µg/kg/día (28,2 %; IC_{95 %} 9,8-46,6; p= 0,0016) que en el de dosis superior (21,7 %; IC_{95 %} 1,9-41,5; p= 0,0163).

Se dispone también de los datos preliminares³ de un estudio abierto de extensión en el que participaron

² El prurito se evaluó mediante una escala de 0 (ningún picor) a 4 puntos (peor situación de picor), en la que se consideró que la respuesta de eficacia consistía en una puntuación de 1 punto o una mejora en al menos un punto respecto a la situación basal.

³ El estudio está actualmente en marcha y los resultados corresponden a un análisis intermedio con datos hasta el 15 de julio de 2020.

pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 24 semanas del estudio pivotal⁴, quienes conformaron la cohorte 1 (cohorte 1A: pacientes con CIFP1; cohorte 1B: pacientes con CIFP2), y otros pacientes que no hubieran recibido previamente ninguna dosis de odevixibat (cohorte 2), y cuyo objetivo es el de analizar la persistencia de la eficacia y la seguridad a largo plazo de odevixibat, administrado en una dosis diaria de 120 µg/kg (que es la dosis que se ha aprobado para tratar a pacientes que no han alcanzado una respuesta clínica adecuada tras 3 meses de tratamiento continuo).

De acuerdo a los resultados divulgados del análisis intermedio de este estudio de extensión (Thompson *et al.*, 2023), los pacientes enrolados en la cohorte 1A y 1B del estudio (n= 34) experimentaron un descenso medio en la concentración plasmática de ácidos biliares de 201 µmol/l hasta las semanas 22-24 de tratamiento respecto al nivel basal medio del estudio pivotal.

En cuanto a los aspectos de **seguridad**, se dispone de datos agrupados correspondientes a 77 pacientes incluidos en los estudios de fase 3, con una duración mediana de la exposición a odevixibat de 37,4 semanas; el 38% de ellos recibió el tratamiento durante al menos 52 semanas. Se ha descrito que la incidencia de eventos adversos en los pacientes que lo reciben (79 %) es incluso más baja que con placebo (85 %) en los estudios de fase 3; si se consideran datos solo del estudio pivotal, la proporción de eventos adversos fue similar en todos los grupos (83 % con la dosis más baja del fármaco y 84 % con la más alta). No obstante, los eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento fueron más comunes con odevixibat que con placebo (41,6 % vs. 15 %).

Los eventos adversos más frecuentes entre los pacientes tratados con el fármaco (≥ 10 %) fueron: pirexia (26,0 % vs. 25,0 % con placebo), infecciones del tracto respiratorio superior (24,7 % vs. 15,0 %), diarrea (19,5 % vs.

5,0 %), tos (15,6 % vs. 15,0 %), hiperbilirrubinemia (15,6 % vs. 10,0 %), vómitos (14,3 % vs. 0 %), aumento de alanina aminotransferasa (13,0 % vs. 5,0 %) y prurito (11,7 % vs. 5,0 %). Entre los considerados relacionados con odevixibat, los más comunes fueron la hiperbilirrubinemia, el aumento de transaminasas (ALT y AST) y la diarrea. En cualquier caso, la mayoría de ellos fueron leves-moderados severidad, siendo la incidencia de eventos graves baja: 0 % entre los pacientes tratados con 40 µg/kg/día, 16 % con 120 µg/kg/día y 25 % con placebo. Así, la tasa de discontinuación debida a eventos adversos fue baja (5 %), de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento exclusivamente un caso de diarrea leve en el estudio pivotal, en el grupo de dosis alta del fármaco.

Aspectos innovadores

Odevixibat es un nuevo inhibidor potente, selectivo y reversible del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), por lo que actúa en el tracto gastrointestinal impidiendo la reabsorción de los ácidos biliares: a nivel de la porción distal del íleon, reduce su recaptación y aumenta su depuración a través del colon, disminuyendo así los niveles de ácidos biliares en sangre en un grado no correlacionado con su farmacocinética sistémica. Con base en este mecanismo, el medicamento, designado como huérfano, se ha autorizado por procedimiento acelerado y bajo circunstancias excepcionales para el tratamiento –diario por vía oral– de la colestasis intrahepática

familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores.

Esa aprobación se sustentó en datos de eficacia clínica procedentes de un estudio pivotal de fase 3 de adecuado diseño (doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo), de 6 meses de duración, en el que participaron 62 pacientes con CIFP de tipo 1 y 2 y que buscó evaluar la capacidad del fármaco para reducir los niveles plasmáticos de ácidos biliares (la variable primaria fue la tasa de pacientes con reducción de ≥ 70 % desde el inicio o con nivel final de ≤ 70 µmol/l), esto es, una variable bioquímica subrogada. Se vio que, tras 24 semanas de

terapia, hasta un tercio de los pacientes tratados con odevixibat mostraba ese grado de respuesta, frente a ninguno del grupo placebo. La tasa de respuesta fue mayor en aquellos que recibieron la dosis de 40 µg/kg/día de odevixibat (43,5 %; $p=0,0003$) que en los que recibieron una dosis de 120 µg/kg/día (21,1 %; $p=0,0174$), pero ambos niveles de dosis superaban estadísticamente a placebo. Además, un análisis por subgrupos reveló que los pacientes con CIFP2 se beneficiaban en mayor medida del tratamiento, con mayor proporción de respuesta que aquellos con CIFP1 (40 % vs. 17 %). En cuanto a las variables secundarias, casi se duplicó la proporción de pa-

4 O al menos 12 semanas en caso de que lo hubieran abandonado motivando la aparición de síntomas intolerables a juicio del paciente o de la/s persona/s a su cargo.

cientes que obtenía una mejora en el prurito asociado a la enfermedad (54 % con el nuevo fármaco vs. 29 % con placebo), una diferencia estadísticamente significativa con ambas dosis de odevixibat.

Los datos de eficacia a largo plazo (hasta la semana 46-48) con el nuevo fármaco, aunque indicativos de un mantenimiento de ésta en el tiempo, son por ahora escasos y preliminares: proceden del análisis intermedio de un estudio abierto de extensión de fase 3 que incluyó a 34 pacientes de los tratados en el pivotal, quienes experimentaron un descenso medio en la concentración plasmática de ácidos biliares de 201 $\mu\text{mol/l}$ respecto al nivel basal mediano medido en el estudio pivotal, que fue de 228 $\mu\text{mol/l}$ en el grupo de odevixibat 40 $\mu\text{g/kg}$, de 189 $\mu\text{mol/l}$ en el grupo de la dosis más alta de odevixibat y de 255 $\mu\text{mol/l}$ en el grupo de placebo, lo que acerca a los pacientes a niveles fisiológicos normales –inferiores a 10 $\mu\text{mol/l}$ –.

Además de la escasez de datos a largo plazo, pueden apreciarse otras limitaciones de la evidencia disponible respecto a la eficacia del nuevo fármaco, como el reducido número de pacientes incluidos en el estudio pivotal que, aunque aceptable en el contexto de una enfermedad rara, dificulta extraer conclusiones respecto a la relevancia del beneficio clínico –especialmente por subgrupos–; pero, sobre todo, la ausencia de datos relativos a otras variables de morbilidad asociadas a la enfermedad, como la reducción de derivaciones biliares, de la necesidad de trasplante hepático o una mejora

en la supervivencia (AEMPS, 2023). En este sentido, en el EPAR también se menciona que no se puede concluir en base a los datos disponibles que la reducción del nivel de ácidos biliares correlacione con un menor deterioro hepático (EMA, 2021). No obstante, en el marco de una enfermedad rara con escasas alternativas de tratamiento, se ha concedido una autorización en circunstancias excepcionales debido a la imposibilidad de obtener datos exhaustivos respecto a estas variables de eficacia a corto plazo.

Teniendo en cuenta la reducida absorción sistémica de odevixibat al ser administrado por vía oral, el fármaco cuenta aparentemente con un buen perfil de seguridad, con una incidencia similar e incluso algo inferior de eventos adversos respecto a placebo (79 % vs. 85 %). Los más comunes con odevixibat fueron pirexia (26 %), infecciones del tracto respiratorio superior (25 %), diarrea (20 %), tos e hiperbilirrubinemia (ambos 16 %); pero, de los considerados relacionados con el tratamiento (42 % vs. 15 %), sobresalen solamente el aumento de bilirrubina y de transaminasas hepáticas, por lo general de intensidad leve a moderada. Los eventos adversos graves y las interrupciones del tratamiento por estos motivos son muy escasas. En cualquier caso, como ocurre con la eficacia, también son limitados los datos de seguridad a largo plazo de odevixibat (se carece de datos más allá de 1 año), y se mantienen las incertidumbres respecto a posibles efectos del fármaco a nivel hepático, así como en relación con la diarrea, uno de los eventos más comunes durante su uso (EMA, 2021).

No se dispone por ahora de comparaciones directas o indirectas de odevixibat con otros tratamientos farmacológicos empleados –*off label*– frente a la CIFP, si bien se trata del primer fármaco comercializado con esta indicación y, según la opinión de distintas autoridades sanitarias, como la Alta Autoridad de Salud francesa (HAS), probablemente se utilizará adicionado a otros fármacos que en la práctica clínica se utilizan en el manejo de estos pacientes para reducir los niveles de ácidos biliares y el prurito, como el ácido ursodesoxicólico o la rifampicina (AEMPS, 2023).

En definitiva, estamos ante un nuevo fármaco que incorpora un novedoso mecanismo de acción en el tratamiento de la CIFP y cuyo efecto se asocia con una reducción de la concentración plasmática de ácidos biliares, aunque de significación clínica todavía incierta debido al corto periodo de seguimiento disponible de los pacientes y al reducido número de participantes –aunque comprensible teniendo en cuenta la baja prevalencia de la enfermedad–. Las incertidumbres asociadas tanto a la mejora en la calidad de vida y en la modificación del curso clínico de la enfermedad –que con frecuencia implica el trasplante hepático a edades tempranas–, así como a la seguridad del fármaco a largo plazo, dificultan posicionar al fármaco como una alternativa disruptiva en su indicación, aunque no es descartable que aporte un beneficio clínico relevante para algunos pacientes.

Valoración

Odevixibat

▼ **BYLVAY®** (Albireo AB)

Grupo Terapéutico (ATC): A05AX05. OTROS FÁRMACOS PARA TERAPIA BILIAR.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) en pacientes de 6 meses de edad o mayores.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica de Bylvay® (odevixibat). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211566004/FT_1211566004.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de odevixibat (Bylvay®) en colestasis intrahepática familiar progresiva. IPT-180/V1/16102023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-180-Bylvay-odevixibat-colestasis.pdf>.

Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis. 2018;22(4): 657-69. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003.

European Medicines Agency (EMA). Bylvay®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/319560/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Siddiqi I, Tadi P. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559317/?report=classic>.

Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL,

Czubkowski P et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(9): 830-42. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.

Thompson RJ, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P,

Dalgic B et al. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. JHEP Rep. 2023; 5(8): 100782. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100782.

Webb GJ, Rahman SR, Levy C, Hirschfield GM. Low risk of hepatotoxicity from rifampicin when used for cholestatic pruritus: a cross-disease cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47(8): 1213-9. DOI: 10.1111/apt.14579.