

Maralixibat (Livmarli®) en personas con síndrome de Alagille

Evaluación rápida de tecnología
Versión 1. Diciembre, 2025

*Centro de evidencia, investigación e innovación para
las decisiones en salud*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

Grupo desarrollador

Comité Directivo

Juan Pablo Rueda

Presidente Global de salud Keralty

Nancy Yomayusa González

MD. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. VP Global de Excelencia en Salud Keralty

Comité Metodológico

Lina Sofía Morón-Duarte

PhD. Epidemiología.
Centro de Evidencia e Investigación para las Decisiones en Salud
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Kelly Rocío Chacón Acevedo

MsC. Epidemiología.
Subgerencia Centro de Evidencia e Investigación para las Decisiones en Salud
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Andrea Castillo Niuman

MD. Epidemióloga MSc. Bioética
Dirección Gestión del Conocimiento
Vicepresidencia de Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Alexander Barrera.

MD. Especialista en Epidemiología.
Dirección Gestión del Conocimiento
Vicepresidencia de Riesgo en Salud
EPS Sanitas

Comité Temático

Juan Javier López Rivera

MD. genetista, jefe de la unidad de genética médica de Clínica Colsanitas y director médico del laboratorio de genómica de Clínica Colsanitas

Mayra Alejandra Montes Vidal

MD. Especialista pediatría, Gastroenterología
Clínica Santa María del Lago

Yahela Angulo

MD. Especialista pediatría, Gastroenterología
Clínica Santa María del Lago

Manuel Urango

MD. Especialista pediatría, Gastroenterología
Clínica Santa María del Lago

Comité de Gestión en Salud

Dora Cilia Romero Acosta

MD. Especialista en Epidemiología.
MSc. Salud Pública.
Gestora Nacional de Enfermedades Huérfanas.
Grupo de Gestión del Riesgo en salud.
EPS Sanitas.

Hebert James Bernal Castro

MD. MSc. Neurociencias.
Gestor de Enfermedades Huérfanas neurológicas.
Subgerencia de Alto Costo
Gerencia de Riesgo Individual
EPS Sanitas.

Mauricio Alejandro Pinto

MD. Gerente Clínico
Clínica Infantil Santa María del Lago

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global de Excelencia Clínica, Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud, Keralty. Maralixibat (Livmarli®) en personas con síndrome de Alagille. Versión 1. Diciembre 2025.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, la evidencia aquí consolidada debe ser adaptada o ajustada conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica arriba.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en la evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan

y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustentan en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
1. Objetivo	5
2. Pregunta	5
3. Descripción de la tecnología	5
4. Metodología	6
4.1. Criterios de elegibilidad	6
4.1.1. Fuentes de información	6
4.1.2. Búsqueda de información	6
4.1.3. Tamización, selección y extracción	7
4.1.4. Evaluación de calidad y nivel de evidencia	7
5. Resultados	7
5.1. Búsqueda, tamización y selección	7
5.2. Síntesis de la evidencia	7
6. Conclusiones	18
7. Consideraciones adicionales	19
8. Aspecto regulatorio	23
9. Recomendaciones	23
10. Bibliografía	25
4. Anexos	27
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda revisiones sistemáticas y estudios clínicos en Pubmed	27
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	29
Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos aleatorizados.	30

Lista de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO	5
Tabla 2. Diseño y resumen del estudio del ensayo ICONIC en pacientes con síndrome de Alagille tratados con maralixibat (10)	8
Tabla 3. Diseño del estudio y resumen de los ensayos ITCH/IMAGINE-II en pacientes con síndrome de Alagille tratados con maralixibat (11)	12
Tabla 4. Diseño del estudio y resumen de los ensayos IMAGO/IMAGINE en pacientes con síndrome de Alagille tratados con maralixibat (12,13).....	15
Tabla 5. Diseño del estudio y resumen del ensayo en curso MRX-800 en pacientes con enfermedad hepática colestásica que incluye, entre otros, síndrome de Alagille (SALG), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) y atresia biliar (17)....	20
Tabla 6. Diseño del estudio y resumen del ensayo en curso MRX-801 en pacientes <12 meses de edad con síndrome de Alagille [SALG] o colestasis intrahepática familiar progresiva [PFIC](18).	22

Siglas y abreviaturas

ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
ABS	Ácido biliar sérico
CSS	Clinical Scratch Scale
PFIC	Colestasis intrahepática familiar progresiva
DMA	Diferencia Media ajustada
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETES	Evaluación de Tecnología en Salud
GPC	Guías de Práctica Clínica
GGT:	Gamma-glutamyl transferasa.
ItchRO(Obs)	Resultado Reportado del Picor (Observador)
ITTm	Intention-To-Treat modified
ITT	Intention-To-Treat
MRX	Maralixibat
LTE	Extensión a Largo Plazo
PBO	Placebo
PedsQL	Inventario de Calidad de Vida Pediátrica
RSL	Revisión Sistemática de la Literatura
SALG	Síndrome de Allagile

Resumen

Introducción: El síndrome de Alagille (SALG) es una afección hereditaria multisistémica, caracterizada por defectos en la vía de señalización del receptor Notch, mayormente atribuidos a mutaciones en los genes JAGGED1 (95%) y NOTCH2 (2,5%)

Objetivo: Resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Maralixibat (Livmarli®) en personas con síndrome de Alagille.

Metodología: Se realizó una evaluación de tecnología a través de una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

Resultados: En el estudio pivotal ICONIC-LUM001-304, al final del periodo controlado con placebo se demostró una diferencia en la media por mínimos cuadrados estadísticamente significativa entre maralixibat y placebo con respecto al cambio en los ABS desde el inicio hasta la semana 18: $-117 \mu\text{mol/L}$, (IC95%: -232 a -2) en la población ITTm; y en la semana 22 de -114 (IC95%: -213 a -15) en la población ITT. La diferencia de maralixibat vs placebo en el cambio de la media en el puntaje del prurito desde la semana 18 hasta la semana 22 fue estadísticamente significativo con -1.5 (-2.1 a -0.8). En el estudio ITCH-LUM001-301, en el desenlace principal se observó que la diferencia media ajustada (DMa) en las puntuaciones de prurito (ItchRO, Obs) desde el inicio hasta la semana 13 entre los grupos que recibieron diferentes dosis de maralixibat y placebo fue la siguiente: i) Dosis de $70 \mu\text{g/kg/día}$: DMa -0.89 (IC95% -1.70 a -0.08 ; $P = 0.032$); ii) Dosis de $140 \mu\text{g/kg/día}$: DMa -0.91 (IC95% -1.62 a -0.19 ; $P = 0.014$); iii) Dosis de $280 \mu\text{g/kg/día}$: DMa -0.04 (IC95% -0.94 a 0.86 ; $P = 0.44$), y iv) Todas las dosis combinadas: DMa -0.61 (IC95% -1.24 a 0.20 ; $P = 0.055$). Esto indicó una reducción estadísticamente significativa del prurito en los grupos de dosis más bajas de maralixibat, mientras que la dosis más alta no mostró una diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo. En el IMAGO-LUM001-302 se observó una mejora estadísticamente significativa en los niveles de ácidos biliares séricos (sBA) desde el inicio hasta la semana 48 en el total de la muestra del estudio (-94.4 IC95% -145.26 a -43.55 ; $p = 0.0012$) y una reducción importante en las puntuaciones de prurito (ItchRO, Obs) desde el inicio hasta la semana 48, con una disminución de -1.095 puntos (IC 95% -1.464 a -0.726) en la población general del estudio. Maralixibat mostró buena tolerabilidad y un perfil de seguridad aceptable en pacientes pediátricos

Conclusiones: Los estudios en su conjunto sugieren que maralixibat tiene un potencial beneficio clínico en la reducción del prurito y los niveles de ABS en pacientes con SALG. Los resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas de los estudios y son necesarios nuevas investigaciones con seguimiento a largo plazo para confirmar estos hallazgos

Palabras clave: Síndrome de Alagille, Revisión Sistemática Rápida, Evaluación de tecnología en Salud.

Introducción

El síndrome de Alagille (SALG) es una afección hereditaria multisistémica, caracterizada por defectos en la vía de señalización del receptor Notch, atribuibles principalmente a mutaciones en los genes JAGGED1 (95%) y NOTCH2 (2,5%)(1), cuya confirmación requiere estudio molecular. También conocido como displasia arteriohepática, este trastorno presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas que afectan principalmente al hígado y los conductos biliares, como el cardiovascular, esquelético, oftalmológico y facial.

La expresión clínica del SALG es altamente variable, incluso entre miembros de una misma familia, y puede abarcar desde formas subclínicas hasta presentaciones potencialmente mortales, con una tasa de mortalidad que puede alcanzar hasta el 10%(2). Una característica definitoria es la escasez de conductos biliares en el hígado, causada por las mutaciones en los genes mencionados, lo que conduce a la acumulación de bilis y a complicaciones hepáticas significativas, como la colestasis(1).

Además de las manifestaciones hepáticas, el SALG afecta diversos órganos y sistemas del cuerpo. Por ejemplo, en el sistema cardiovascular, puede provocar anomalías en las arterias pulmonares; en el sistema esquelético, se observan características como vértebras en forma de mariposa; y en el sistema oftálmico, se presenta el embriotoxon posterior, entre otras manifestaciones. La gravedad y el tipo de síntomas pueden variar considerablemente, lo que subraya la importancia del diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario para abordar las complicaciones específicas de cada paciente(1).

El SALG es relativamente poco común, con una prevalencia estimada entre 1 caso por cada 30,000 a 1 por cada 100,000 nacimientos vivos(1), sin embargo, su impacto en la calidad de vida de los afectados puede ser significativo. Durante la infancia, los pacientes pueden experimentar complicaciones como hipertensión portal, prurito severo, alteraciones en la síntesis de proteínas, dislipidemia, entre otros.

A pesar de la variabilidad en la presentación clínica, entre el 15% y el 50% de los niños con SALG requerirán un trasplante de hígado antes de los 18 años(3,4), especialmente aquellos que experimentan colestasis neonatal (50%)(3). La progresión y resolución de los síntomas hepáticos en la infancia son impredecibles, lo que plantea desafíos en el manejo y la planificación del tratamiento para estos pacientes(5).

Además, la supervivencia global en el SALG a los 18 años se sitúa en torno al 88%(3), siendo la expectativa de vida a los 20 años mayor para aquellos que no necesitan trasplante hepático (80%) en comparación con aquellos que sí lo requieren (60%)(6).

En términos de tratamiento, se necesita un enfoque multidisciplinario, en función de los hallazgos de cada individuo afectado. En el caso de la enfermedad hepática, el tratamiento es principalmente de apoyo, tratando de mejorar el prurito y los

xantomos severos con agentes que ayudan con la colestasis (ácido ursodesoxicólico, naltrexona, rifampicina, colesevelam y colestiramina) (1). Se están investigando nuevas terapias dirigidas a abordar específicamente la colestasis asociada con esta enfermedad. Una de estas terapias en investigación es el Maralixibat, un inhibidor de la absorción intestinal de ácidos biliares que se usa para manejar el prurito en pacientes con diagnóstico de SALG y en la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP).

1. Objetivo

Resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Maralixibat (Livmarli®) en personas con SALG.

2. Pregunta

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Maralixibat (Livmarli®) en personas con SALG?

A continuación, en la *Tabla 1*, se describe la pregunta de investigación de acuerdo a los componentes propuesto en la estructura PICO.

Tabla 1. Pregunta de investigación según la estructura PICO

Población	Personas con síndrome de Alagille
Intervención	Maralixibat
Comparador(es)	Placebo o tratamiento estándar
Desenlaces	Eficacia Niveles de Ácido biliar sérico (ABS) Picazón medida a través de una escala: ItchRO (Obs), que define una reducción >1 punto como clínicamente significativa Calidad de vida relacionada con la salud Mortalidad Seguridad Eventos adversos

Fuente: Elaboración propia

3. Descripción de la tecnología

Maralixibat (Livmarli®) es un inhibidor reversible del transportador ileal de ácidos biliares, actuando localmente en el íleon distal para disminuir la recaptación de ácidos biliares y aumentar su eliminación a través del colon. Al reducir la reabsorción intestinal, maralixibat disminuye la concentración de ácidos biliares en el suero.

Este medicamento está indicado para tratar el prurito colestásico en pacientes con SALG. Se presenta en forma de solución oral (9,5 mg/ml) con una dosis diana

recomendada de 380 µg/kg/día. La dosis inicial es de 190 µg/kg/día, aumentando a 380 µg/kg/día después de una semana, y puede ajustarse según la tolerancia del paciente. La dosis diaria máxima no debe exceder los 28.5 mg (3 mL) por día (7).

En 2021, la FDA aprobó maralixibat para el tratamiento con diagnóstico con SALG y está indicado a partir de los 3 meses de edad(7). La EMA también aprobó su uso en pacientes con SALG y se encuentra indicado por esta agencia a partir de los 2 meses de edad(8). Este medicamento ha sido autorizado en circunstancias excepcionales debido a la rareza de la enfermedad, y su información se revisa anualmente para actualizar la ficha técnica según nueva evidencia disponible.

4. Metodología

Se realizó una evaluación de tecnología a partir de una Revisión Sistemática Rápida de acuerdo con las directrices del Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas del Instituto Global de Excelencia Clínica- Keralty, 2023.

4.1. Criterios de elegibilidad

4.1.1. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida estudios clínicos con o sin aleatorización. La búsqueda se realizó en pubmed (**Anexo 1**).

4.1.2. Búsqueda de información

Se condujo una primera búsqueda el 30 de abril de 2024, la cual fue actualizada el 10 de marzo del 2025, de documentos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Población: personas con síndrome de Alagille
- ✓ Intervención: Maralixibat (Livmarli®)
- ✓ Comparación: Placebo o tratamiento estándar
- ✓ Tipos de estudios: Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, Estudios clínicos con o sin aleatorización
- ✓ Idioma: sin restricción.
- ✓ Tiempo: sin restricción
- ✓ Formato de publicación: reportes completos.

La búsqueda incluyó los siguientes términos "maralixibat" OR "livmarli" AND "alagille syndrome", presentes en el título o el resumen de los estudios. La sintaxis de búsqueda utilizada se puede encontrar en el **Anexo 1**. La búsqueda no se restringió

en tiempo ni idioma. Se realizó una primera búsqueda dirigida a RSL, para la cual no se obtuvo resultados, por tanto, se procedió a realizar una segunda búsqueda dirigida a estudios clínicos. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

4.1.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de los estudios, para esto la revisora verificó que cada documento cumpliera los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de la evidencia disponible fueron resumidos de forma narrativa y a partir de tablas.

4.1.4. Evaluación de calidad y nivel de evidencia

Los estudios clínicos aleatorizados, fueron evaluados en su calidad metodológica con el instrumento de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos(9) (**Anexo 3**). La evaluación fue realizada por una sola evaluadora.

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección

Se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia en el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**. Se identificaron 7 documentos, de los cuales se incluyeron 5 para este resumen de evidencia. Dos estudios se identificaron a partir de la búsqueda realizada en pubmed y cinco a través de la revisión de las referencias de los estudios incluidos inicialmente y búsqueda libre en Google Scholar.

5.2. Síntesis de la evidencia

En la *Tabla 2*, se presenta la información detallada del estudio denominado ICONIC (NCT02160782) (10), que fue un ensayo multicéntrico de fase 2b a largo plazo y abierto que evaluó la eficacia y seguridad del maralixibat en pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con SALG. Comenzó con la fase abierta donde 31 pacientes recibieron maralixibat a una dosis de 380 µg/kg/día durante 18 semanas. Luego, en la fase de retirada del fármaco controlado con placebo, 13 pacientes continuaron con maralixibat y 16 con placebo durante 4 semanas. Después, 29 pacientes ingresaron a la fase de dosificación estable con maralixibat durante 26 semanas. Finalmente, 15 pacientes optaron por un seguimiento opcional a largo plazo con dosis de hasta 760 µg/kg/día durante 204 semanas.

La población para el análisis principal de eficacia fue la población ITTm (Intention-To-Treat modified: sujetos que recibieron el fármaco de estudio hasta la semana 18, y tuvieron una reducción de al menos un 50% de ABS en la determinación a la semana 12 o semana 18), aunque los análisis para las variables de eficacia primaria y secundarias se llevaron a cabo también en la población ITT (Intention-To-Treat).

En el desenlace principal se observó que el cambio promedio en los niveles de ABS desde el inicio hasta la semana 18 en el periodo controlado con placebo fue significativamente menor en los pacientes que continuaron con maralixibat (-117 $\mu\text{mol/L}$, IC95%: -232 a -2 población ITTm) en comparación con aquellos que recibieron placebo; y en la semana 22 fue de -114 $\mu\text{mol/L}$ (IC95%: -213 a -15) en la población ITT.

En cuanto a los desenlaces secundarios se observó lo siguiente:

- Gravedad del Prurito: Las puntuaciones de prurito en la Escala ItchRO[Obs] mostraron una mejora significativa en el grupo que continuó con maralixibat (cambio de 0.2, IC95% -0.3 a 0.7) versus el grupo placebo (cambio de 1.7, IC95% 1.2 a 2.2) durante la retirada del fármaco, es decir una reducción de -1.5 (-2.1 a -0.8).
- Xantomas: hubo una reducción en las puntuaciones de xantomas desde el inicio hasta la semana 18 (cambio de -0.4, IC95% -0.9 a 0.1), semana 48 (cambio de -0.9, IC95% -1.3 a -0.5) y semana 204 (cambio de -1.5, IC95% -2.4 a -0.6) en pacientes tratados con maralixibat.
- Parámetros de Crecimiento (Altura y Peso): Hubo aumentos no significativos en las puntuaciones z de altura y peso desde el inicio hasta la semana 204 en pacientes tratados con maralixibat.
- Función Hepática: Los niveles de GGT sérica, bilirrubina total y directa, y otras enzimas hepáticas no mostraron cambios significativos desde el inicio hasta la semana 18 o 48.
- Calidad de Vida (PedsQL): Las puntuaciones en la escala PedsQL mejoraron significativamente desde el inicio hasta las semanas 18 (cambio de 11 puntos, IC 95% 4 a 17) y 48 (cambio de 9 puntos, IC 95% 2 a 16) en pacientes tratados con maralixibat.

En seguridad/tolerabilidad se evidenció que los eventos adversos más comunes fueron diarrea, dolor abdominal y vómitos, mayormente de gravedad leve.

Tabla 2. Diseño y resumen del estudio del ensayo ICONIC en pacientes con síndrome de Alagille tratados con maralixibat (10)

	Descripción
Identificación del estudio	ICONIC- LUM001-304 (NCT02160782)
Diseño del estudio	Ensayo multicéntrico, incluyó un período controlado con placebo, aleatorizado, en doble ciego, durante 4 semanas, seguido de un período de extensión abierto de 204 semanas. fase 2b.

Intervención	Fase abierta: maralixibat 380 µg/kg/día durante 18 semanas (N=31). Fase de retirada del fármaco controlado con placebo: maralixibat (MRX-MRX-MRX) (N=13) o placebo (MRX-PBO-MRX) (N=16) durante 4 semanas. Fase de dosificación estable: maralixibat 380 µg/kg/día durante 26 semanas (N=29). Seguimiento opcional a largo plazo: hasta 760 µg/kg/día durante 204 semanas (N=15).
Principales criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con diagnóstico clínico y/o genético de SALG. Prurito intratable (puntuación >2 en la Escala de Evaluación del Picor ItchRO[Obs] durante semanas consecutivas). Niveles de ácidos biliares séricos (ABS) mayores a 3 veces el límite superior de la normalidad. Bilirrubina conjugada >1 mg/dL. Niveles de GGT (Gamma-Glutamil Transferasa) mayores a 3 veces el límite superior de la normalidad. Exclusión: Intervención quirúrgica para interrumpir la circulación enterohepática. Trasplante hepático previo. Cirrosis descompensada.
Desenlaces	Primario: Cambio promedio en los niveles de ABS desde la semana 18 hasta la semana 22 (fase de retirada del fármaco controlado con placebo) en pacientes con reducción de ABS ≥50% desde el inicio hasta la semana 12 o semana 18. Secundarios: Cambios en los desenlaces secundarios clave fueron evaluados desde el inicio hasta la semana 18, desde el inicio hasta la semana 48, y entre los pacientes que recibieron MRX-MRX-MRX y MRX-PBO-MRX desde la semana 18 hasta la semana 22 (fase de retirada del fármaco controlado con placebo). Cambio en la gravedad del prurito (puntuaciones promedio semanales por la mañana en la Escala de Evaluación del Picor ItchRO[Obs] [evaluación realizada por el cuidador; escala: 0–4] y puntuaciones de la Escala de Rasguños del Clínico [evaluación realizada por el investigador; escala: 0–4]). Cambio en la colestasis (niveles de ABS, colesterol sérico y niveles de C4). Cambio en los xantomas (puntuación de la Escala Clínica de Xantomas [evaluación realizada por el investigador; escala: 0–4]). Cambios en las puntuaciones z de altura y peso. Cambios en las enzimas hepáticas (niveles de ALT, GGT, ALP, y bilirrubina total/directa). Cambios en la puntuación PedsQL (evaluación realizada por el cuidador; escala: 0–100). Seguridad/tolerabilidad (frecuencia de eventos adversos y eventos adversos graves).
Población	Se inscribieron un total de 31 pacientes en el estudio. Se incluyeron 28 pacientes en el análisis de la semana 48. La edad promedio fue de 5.4 años.

Resultados

Entre los pacientes que cumplieron con el criterio preespecificado de reducción de ABS de al menos el 50% desde el inicio hasta la semana 12 o 18:

Los pacientes que recibieron placebo durante la fase de retirada del fármaco, desde la semana 18 hasta la semana 22, experimentaron aumentos significativos en los niveles de ABS, mientras que los pacientes que continuaron con maralixibat mostraron un cambio promedio de $-117 \mu\text{mol/L}$ (IC95% = -232 a -2).

Entre todos los pacientes:

El nivel de sBA se redujo significativamente desde el inicio hasta la semana 12 ($-108 \mu\text{mol/L}$, IC95% -166 a -50) y la semana 18 ($-88 \mu\text{mol/L}$, IC 95% -133 a -42).

Durante la la fase de retirada del fármaco controlado con placebo (DWR), los participantes que recibieron maralixibat ($n=13$) mantuvieron las reducciones de ABS observadas en las primeras 18 semanas, mientras que aquellos asignados al azar al placebo ($n=16$) tuvieron aumentos significativos de ABS a niveles similares a los del inicio. Al final del DWR, el ABS fue significativamente diferente entre los grupos de maralixibat y placebo (diferencia media $-114 \mu\text{mol/L}$ [EE 48], IC95% -213 a -15)

- Cambio durante el período de retirada aleatoria (semanas 19-22) para ItchRO(Obs):

(Placebo; $n=16$): 1.7 (IC95% 1.2 a 2.2)

(Maralixibat $n=13$): 0.2 (IC95% -0.3 a 0.7).

Maralixibat vs placebo: -1.5 (IC95% -2.1 a -0.8)

- Cambio en los xantomas* desde el inicio hasta la semana 18 (maralixibat $n=29$): -0.4 (IC95% -0.9 a 0.1)

- Cambio en los xantomas * desde el inicio hasta la semana 48 (maralixibat $n=27$): -0.9 (IC95% -1.3 a -0.5)

-Cambio en los xantomas * desde el inicio hasta la semana 204 (maralixibat $n=15$): -1.5 (IC95% -2.4 a -0.6)

- Cambio (altura), puntuación Z desde el inicio hasta la semana 18 (maralixibat $n=29$): 0.12 (IC95% -0.04 a 0.29)

- Cambio (altura), puntuación Z desde el inicio hasta la semana 48 (maralixibat $n=27$): 0.18 (IC95% -0.02 a 0.37)

- Cambio (altura), puntuación Z desde el inicio hasta la semana 204 (maralixibat $n=15$): 0.40 (IC95% 0.12 a 0.69)

-Cambio (peso), puntuación Z desde el inicio hasta la semana 18 (maralixibat $n=29$): 0.02 (IC95% -0.10 a 0.14)

-Cambio (peso), puntuación Z desde el inicio hasta la semana 48 (maralixibat $n=27$): 0.02 (IC95% -0.15 a 0.18)

-Cambio (peso), puntuación Z desde el inicio hasta la semana 204 (maralixibat $n=15$): 0.16 (IC95% -0.25 a 0.58)

-Los valores medios para la GGT sérica, la bilirrubina total y directa, y otras evaluaciones de la función hepática no cambiaron significativamente desde el inicio hasta la semana 18 o la semana 48.

-En los 15 participantes que continuaron a largo plazo, los niveles medios de bilirrubina total y directa fueron más bajos desde el inicio hasta la semana 204, con una disminución significativa en la bilirrubina directa (-19.6 IC95% -37.6 a -1.7); -6.8 IC95% -35.9 a -1.7).

-En toda la cohorte, hubo poco cambio en la ALT durante aproximadamente las primeras 120 semanas. Después de este período, se identificó un aumento de aproximadamente 50 U/L.

- PedsQL: 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 fatiga (puntuación media Escala de Fatiga Multidimensional PedsQL) mejoró significativamente desde el inicio hasta la semana 18 (20, IC95% 9 a 32), semana 48 (20, IC95% 9 a 32), y semana 204 (17, IC95% 6 a 29).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes ($\geq 20\%$) fueron diarrea, dolor abdominal y vómitos, que en su mayoría fueron de gravedad leve.

En los participantes que continuaron hasta la semana 204 (n=15) se mantuvieron todas las mejoras

SALG: Síndrome de Alagille. ALP: Fosfatasa alcalina. ALT: Alanina aminotransferasa. GGT: Gamma-glutamyl transferasa. ItchRO(Obs): Resultado Reportado del Picor (Observador). JAG1: Jagged 1. MRX: Maralixibat. PBO: Placebo. PedsQL: Inventario de Calidad de Vida Pediátrica. ABS: Ácido biliar sérico.

*Con xantomas en la línea de base=14 participantes

Fuente: Elaboración propia

En la *Tabla 3*, se presenta la información detallada del estudio denominado ITCH/IMAGINE-II (NCT02057692/NCT02117713) (11), que fue un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad del maralixibat en pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con SALG, en el cual se incluyeron cuatro grupos de tratamiento que recibieron diferentes dosis de maralixibat (66.5 $\mu\text{g/kg/día}$, 133 $\mu\text{g/kg/día}$, 266 $\mu\text{g/kg/día}$) o placebo. En el desenlace principal se observó que la diferencia media ajustada (DMA) en las puntuaciones de ItchRO(Obs) desde el inicio hasta la semana 13 entre los grupos que recibieron diferentes dosis de maralixibat y placebo fue la siguiente:

- Dosis de 70 $\mu\text{g/kg/día}$: DMA -0.89 (IC95% -1.70 a -0.08; P = 0.032)
- Dosis de 140 $\mu\text{g/kg/día}$: DMA -0.91 (IC95% -1.62 a -0.19; P = 0.014)
- Dosis de 280 $\mu\text{g/kg/día}$: DMA -0.04 (IC95% -0.94 a 0.86; P = 0.44)
- Todas las dosis combinadas: DMA -0.61 (IC95% -1.24 a 0.20; P = 0.055)

Esto indicó una reducción estadísticamente significativa del prurito en los grupos de dosis más bajas de maralixibat, mientras que la dosis más alta no mostró una diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo. Una reducción de 1 punto en la puntuación de prurito fue más común en los participantes tratados con maralixibat que en los tratados con placebo (ItchRO para cuidadores: 65% vs. 25%, P = 0.06; puntuación del médico: 76% vs. 25%, P = 0.01).

En los desenlaces secundarios se observó lo siguiente:

- *Cambio en los niveles de ABS desde el inicio hasta la semana 13:*
 - Dosis de 70 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias -107 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -224 a 10)
 - Dosis de 80 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias -30 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -127 a 67)
 - Dosis de 280 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias -17 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -132 a 98)
- *Cambio en los niveles de bilirrubina total desde el inicio hasta la semana 13:*
 - Dosis de 70 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias -0.39 mg/dL (IC95% -1.35 a 0.56)
 - Dosis de 80 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias -0.46 mg/dL (IC95% -1.31 a 0.40)
 - Dosis de 280 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias -0.91 mg/dL (IC95% -1.92 a 0.10)
- *Cambio en los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) desde el inicio hasta la semana 13:*
 - Dosis de 70 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias 27 U/L (IC95% -20 a 73)
 - Dosis de 80 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias 25 U/L (IC95% -18 a 68)
 - Dosis de 280 $\mu\text{g/kg/día}$: diferencia de medias 41 U/L (IC95% -7 a 90)

Las puntuaciones medias de ItchRO(Obs) y CSS (Escala de Severidad de Colestasis) disminuyeron en 1.9 puntos desde el inicio de ITCH hasta la semana 48 de IMAGINE-II ($n = 28$), y se mantuvieron desde la semana 96 hasta el final del tratamiento ($n = 25$).

En seguridad/tolerabilidad, los eventos adversos más comunes en los grupos tratados con maralixibat y placebo incluyeron diarrea (32% y 50%, respectivamente) y dolor abdominal (16% y 17%, respectivamente), siendo en su mayoría de gravedad leve y consistentes con el perfil de seguridad conocido del fármaco.

Tabla 3. Diseño del estudio y resumen de los ensayos ITCH/IMAGINE-II en pacientes con síndrome de Alagille tratados con maralixibat (11)

	Descripción
Identificación del estudio	ITCH-LUM001-301/IMAGINE-II-LUM001-305 (NCT02057692/NCT02117713)
Diseño del estudio	ITCH-LUM001-301: Ensayo de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. IMAGINE-II-LUM001-305: Etiqueta abierta, multicéntrico, asignación de un solo grupo (Extensión del ITCH-LUM001-301).
Intervención	Cuatro grupos de tratamiento: • Maralixibat 66.5 µg/kg/día • Maralixibat 133 µg/kg/día • Maralixibat 266 µg/kg/día • Placebo
Principales criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: • Pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con diagnóstico confirmado de SALG. • Evidencia de colestasis. • Prurito significativo (puntuación promedio diaria del observador mayor a 2 en ItchRO[Obs]). Exclusión: • Intervención quirúrgica para interrumpir la circulación enterohepática. • Antecedentes conocidos de trasplante hepático. • Cirrosis descompensada.
Desenlaces	Primario: • Cambio en el prurito medido por ItchRO(Obs) desde el inicio hasta la semana 13. Secundarios: • Cambio en los niveles de sBA desde el inicio hasta la semana 13. • Cambio en los niveles de marcadores bioquímicos hepáticos (ALT, AST, ALP, GGT, bilirrubina total y bilirrubina directa) desde el inicio hasta la semana 13.
Población	Se inscribieron un total de 37 pacientes. 34 pacientes completaron el estudio ITCH y fueron inscritos en IMAGINE-II (extensión a largo plazo). La edad promedio fue de 7.0 años.
Resultados	La diferencia media ajustada (DMA) en las puntuaciones de ItchRO(Obs) desde el inicio hasta la semana 13 entre los participantes que recibieron 140 o 280 µg/kg/día y placebo fue de -0,47 (IC95%: -1,14 a 0,20; $P = 0,16$). Se observaron disminuciones estadísticamente significativas con dosis de 70 y 140 µg/kg/día (DMA: -0,89; IC 95%: -1,70 a -0,08; $P = 0,032$; y DMA: -0,91; IC95%: -1,62 a -0,19; $P = 0,014$) pero no 280 µg/kg/día (DMA: -

0,04; IC95%: -0,94 a 0,86; $P = 0,44$) o todas las dosis combinadas (DMA: -0,61; IC95%: -1,24 a 0,20; $P = 0,055$). Una reducción de 1 punto en el prurito fue más común en los participantes tratados con maralixibat que en los tratados con placebo (ItchRO para cuidadores, 65% versus 25 %; $P = 0,06$; puntuación del médico, 76% frente a 25%; $P = 0,01$).

Desde el inicio hasta la semana 13:

- sBA ($\mu\text{mol/L}$)
, diferencias de medias con maralixibat 70 $\mu\text{g/kg/día}$: -107 (IC95% -224 a 10)
- sBA ($\mu\text{mol/L}$), diferencias de medias con maralixibat 80 $\mu\text{g/kg/día}$: -30 (IC95% -127 a 67)
- sBA ($\mu\text{mol/L}$), diferencias de medias con maralixibat 280 $\mu\text{g/kg/día}$: -17 (IC95% -132 a 98)
- Bilirrubina total (mg/dL) diferencias de medias con maralixibat 70 $\mu\text{g/kg/día}$: -0.39 (IC95% -1.35 a 0.56)
- Bilirrubina total (mg/dL) diferencias de medias con maralixibat 80 $\mu\text{g/kg/día}$: -0.46 (IC95% -1.31 a 0.40)
- Bilirrubina total (mg/dL) diferencias de medias con maralixibat 280 $\mu\text{g/kg/día}$: -0.91 (IC95% -1.92 a 0.10)
- ALT (U/L) diferencias de medias con maralixibat 70 $\mu\text{g/kg/día}$: 27 (IC95% -20 a 73)
- ALT (U/L) diferencias de medias con maralixibat 80 $\mu\text{g/kg/día}$: 25 (IC95% -18 a 68)
- ALT (U/L) diferencias de medias con maralixibat 280 $\mu\text{g/kg/día}$: 41 (IC95% -7 a 90)

Las puntuaciones medias de ItchRO(Obs) y CSS disminuyeron en 1.9 puntos desde el inicio de ITCH hasta la semana 48 de IMAGINE-II ($n = 28$), y se mantuvieron desde la semana 96 hasta el final del tratamiento ($n = 25$).

Los eventos adversos más comunes en los grupos tratados con maralixibat y placebo incluyeron diarrea (32% y 50%, respectivamente) y dolor abdominal (16% y 17%, respectivamente), que en su mayoría fueron de gravedad leve.

Abreviaturas: SALG, síndrome de Alagille; ALP, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato transaminasa; CSS, Clinical Scratch Scale; GGT, gamma-glutamyl transferasa; ItchRO(Obs), Resultado del Picor Reportado (Observador); ABS, ácido biliar sérico.

Fuente: Elaboración propia

En la *Tabla 4*, se presenta la información detallada del estudio denominado IMAGO/IMAGINE (NCT01903460/NCT02047318)(12,13). IMAGO fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2 que evaluó diferentes dosis de maralixibat en pacientes pediátricos con SALG durante un período de tratamiento de 13 semanas. Se incluyeron 20 pacientes, distribuidos en cuatro grupos: 6 pacientes recibieron Maralixibat a 140 $\mu\text{g/kg/día}$, 8 pacientes recibieron 280 $\mu\text{g/kg/día}$, 3 pacientes fueron asignados al placebo en la cohorte A y 3 al placebo en la cohorte B. La intervención incluyó una fase de titulación de 3 a 5 semanas, seguida de un tratamiento de mantenimiento de 8 a 10 semanas y un seguimiento postratamiento de 4 semanas. El resultado primario del estudio fue la reducción de los niveles de ácidos biliares séricos en ayunas. Se observó una disminución de -82.86 $\mu\text{mol/L}$ en el grupo de 140 $\mu\text{g/kg/día}$ (6 pacientes) y -49.38 $\mu\text{mol/L}$ en el grupo de 280 $\mu\text{g/kg/día}$ (8 pacientes), comparado con -42.16 $\mu\text{mol/L}$ en los grupos placebo

(6 pacientes en total). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.5740$ y $p=0.9147$, respectivamente). En cuanto a la mejoría del prurito, evaluada mediante la escala ItchRO, se encontró una reducción de -1.16 puntos en el grupo de 140 $\mu\text{g/kg/día}$ y -0.61 puntos en el grupo de 280 $\mu\text{g/kg/día}$, mientras que el grupo placebo mostró una reducción de -0.81 puntos, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.6907$ y $p=0.7897$). Adicionalmente, se analizaron los cambios en las enzimas hepáticas (ALT, AST y ALP), observándose reducciones leves en ALT, con una disminución de -59.3 U/L en el grupo de 140 $\mu\text{g/kg/día}$ y -10.5 U/L en el grupo de 280 $\mu\text{g/kg/día}$, comparado con -2.7 U/L en el grupo placebo. No obstante, estas diferencias tampoco alcanzaron significancia estadística ($p=0.0783$). En términos de seguridad, el medicamento fue bien tolerado, sin reportes de eventos adversos graves. Sin embargo, se presentaron efectos adversos leves a moderados, principalmente diarrea (67% en el grupo de 140 $\mu\text{g/kg/día}$ y 63% en el de 280 $\mu\text{g/kg/día}$), dolor abdominal y vómitos, así como infecciones respiratorias en algunos casos. Un participante en el grupo placebo se retiró del estudio debido a un evento adverso.

IMAGINE fue un estudio clínico abierto, donde todos los participantes recibieron el medicamento en dosis progresivas, alcanzando hasta 280 $\mu\text{g/kg/día}$, con algunos pacientes escalando hasta 560 $\mu\text{g/kg/día}$ en la fase de tratamiento a largo plazo. La muestra inicial incluyó 19 participantes, con edades comprendidas entre menos de 2 años y hasta 18 años, de los cuales 9 eran mujeres y 10 hombres. La distribución étnica fue mayoritariamente caucásica (84.2%), con minorías asiáticas y afroamericanas. A lo largo del estudio, solo 7 pacientes completaron la fase de tratamiento a largo plazo, debido a retiros por eventos adversos o decisión del cuidador. Los resultados demostraron una reducción significativa de los niveles de ácidos biliares en ayunas (ABS), pasando de 261.96 $\mu\text{mol/L}$ a 128.32 $\mu\text{mol/L}$ en la semana 48 ($p=0.0012$), lo que sugiere una mejoría en la función hepática. Además, el prurito, medido con la escala ItchRO(Obs), disminuyó de 2.43 a 1.31 en la semana 48 ($p<0.0001$), indicando una mejor calidad de vida para los pacientes. También se observó una reducción en la gravedad de los xantomas en algunos casos. Sin embargo, se reportó un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), lo que podría indicar un impacto en la función hepática, aunque no se observaron cambios significativos en la bilirrubina total ni directa. En términos de seguridad, el 31.6% de los participantes experimentó al menos un evento adverso grave, incluyendo fracturas óseas, hemorragias gastrointestinales y alteraciones hepáticas. Entre los eventos adversos no graves más comunes estuvieron el dolor abdominal, diarrea y fatiga.

Tabla 4. Diseño del estudio y resumen de los ensayos IMAGO/IMAGINE en pacientes con síndrome de Alagille tratados con maralixibat (12,13)

	Descripción
Identificación del estudio	IMAGO-LUM001-302/IMAGINE-LUM001-303 (NCT01903460/NCT02047318)
Diseño del estudio	IMAGO-LUM001-302: Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2. IMAGINE-LUM001-303: Etiqueta abierta, multicéntrico, asignación de un solo grupo (Extensión del IMAGO-LUM001-302).
Intervención	LUM001-302: Grupo placebo: Recibió un tratamiento simulado sin el fármaco activo. Grupo Maralixibat 140 µg/kg/día: Recibió la dosis más baja del fármaco. Grupo Maralixibat 280 µg/kg/día: Recibió la dosis más alta del fármaco. LUM001-303: Dosificación de maralixibat con el objetivo de conseguir un control óptimo del prurito a un nivel de dosis tolerado por el paciente y hasta una dosis diaria máxima de 560 µg/kg/día
Principales criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: • Pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con diagnóstico confirmado de SALG. • Colestasis crónica (niveles totales de ABS >3 veces el límite superior de lo normal). • Prurito intratable (puntuación >2 en ItchRO[Obs]). • Hígado nativo. • Cuidador constante durante todo el estudio. Exclusión: • Interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática. • Cirrosis descompensada.
Desenlaces	Primario: • Cambio en los niveles de ABS desde el inicio hasta la semana 13 o final del tratamiento y en el estudio de extensión hasta las 48 semanas. Secundarios: • Cambio en los niveles de prurito utilizando puntuaciones de ItchRO(Obs) y CSS. • Número de pacientes que presentan eventos adversos relacionados con el tratamiento.
Población	Se inscribieron un total de 19 pacientes. Los 19 pacientes completaron el estudio IMAGO y pasaron a IMAGINE (extensión a largo plazo). La edad media fue de 5 años.
Resultados	LUM001-302: Cambio en los niveles de ácidos biliares séricos en ayunas (Semana 13) LUM001 140 µg/kg/día vs. Placebo: Diferencia de medias: -40.707 IC 95%: -191.679 a 110.265 p = 0.5740 (no significativo)

LUM001 280 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: -7.231
IC 95%: -148.726 a 134.264
p = 0.9147 (no significativo)
LUM001 (todas las dosis) vs. Placebo:
Diferencia de medias: -23.969
IC 95%: -151.969 a 104.031
p = 0.6954 (no significativo)

Cambio en enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP)

ALT (alanina aminotransferasa)

LUM001 140 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: 56.7
IC 95%: -7.2 a 120.6
p = 0.0783 (tendencia, pero no significativo)

LUM001 280 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: 7.8
IC 95%: -51.4 a 67.0
p = 0.7827 (no significativo)

LUM001 (todas las dosis) vs. Placebo:
Diferencia de medias: 32.2
IC 95%: -21.9 a 86.3
p = 0.2235 (no significativo)

AST (aspartato aminotransferasa)

LUM001 140 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: 24.0
IC 95%: -17.5 a 65.5
p = 0.2372 (no significativo)

LUM001 280 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: -15.8
IC 95%: -54.1 a 22.4
p = 0.3914 (no significativo)

LUM001 (todas las dosis) vs. Placebo:
Diferencia de medias: 4.1
IC 95%: -31.0 a 39.1
p = 0.8081 (no significativo)

ALP (fosfatasa alcalina)

LUM001 140 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: 51.7
IC 95%: -140.3 a 243.7
p = 0.5748 (no significativo)

LUM001 280 µg/kg/día vs. Placebo:
Diferencia de medias: 11.9
IC 95%: -158.4 a 182.2
p = 0.8835 (no significativo)

LUM001 (todas las dosis) vs. Placebo:
Diferencia de medias: 31.8
IC 95%: -135.8 a 199.4
p = 0.6917 (no significativo)

Cambio en el prurito (Itch Reported Outcome - ItchRO)

ItchRO Paciente

LUM001 140 µg/kg/día vs. Placebo:

Diferencia de medias: -0.348

IC 95%: -2.468 a 1.772

p = 0.6907 (no significativo)

LUM001 280 µg/kg/día vs. Placebo:

Diferencia de medias: 0.202

IC 95%: -1.647 a 2.052

p = 0.7897 (no significativo)

LUM001 (todas las dosis) vs. Placebo:

Diferencia de medias: -0.073

IC 95%: -1.850 a 1.705

p = 0.9203 (no significativo)

ItchRO Observador

LUM001 140 µg/kg/día vs. Placebo:

Diferencia de medias: -0.210

IC 95%: -1.038 a 0.618

p = 0.5966 (no significativo)

LUM001 280 µg/kg/día vs. Placebo:

Diferencia de medias: 0.173

IC 95%: -0.580 a 0.926

p = 0.6320 (no significativo)

LUM001 (todas las dosis) vs. Placebo:

Diferencia de medias: -0.019

IC 95%: -0.710 a 0.673

p = 0.9547 (no significativo)

Eventos Adversos

No se reportaron muertes ni eventos adversos graves.

Eventos adversos comunes (≥5% de los participantes):

Gastrointestinales: dolor abdominal (62.5% en el grupo de 280 µg/kg/día), diarrea (66.7% en el grupo de 140 µg/kg/día).

Infecciones: infecciones respiratorias superiores (50% de los participantes).

Neurológicos: dolor de cabeza (33.3% en el grupo de 140 µg/kg/día).

Piel: erupción cutánea (16.67% en el grupo de 140 µg/kg/día).

Evento adverso que llevó a la discontinuación: 1 participante en el grupo placebo.

IMAGINE-LUM001-303:

Reducción de ácidos biliares en ayunas (sBA) desde la línea de base hasta la semana 48: Se observó una reducción significativa en los niveles de sBA, pasando de 261.96 µmol/L al inicio a 128.32 µmol/L en la semana 48 (p=0.0012).

Reducción del prurito (picazón) desde la línea de base hasta la semana 48: Evaluado con la escala ItchRO(Obs) (0 = sin picazón, 4

= picazón severa), el puntaje promedio bajó de 2.43 a 1.31 en la semana 48 ($p < 0.0001$).

Disminución de la gravedad del xantoma clínico: La puntuación del xantoma (lesiones cutáneas asociadas al síndrome) disminuyó en algunos participantes de 0.4 a 0.2 en la semana 48.

Reducción de fosfatasa alcalina (ALP) a lo largo del estudio: A pesar de la disminución observada en la semana 252 (601.5 U/L a 430.5 U/L), el cambio no fue estadísticamente significativo ($p = 0.22$).

Aumento de alanina aminotransferasa (ALT): Se observó un incremento en los niveles de ALT desde 130.7 U/L a 174.5 U/L en la semana 48 ($p = 0.0307$).

Bilirrubina total y directa: No se observaron cambios significativos en la bilirrubina total ni directa a lo largo del estudio ($p = 0.7839$ para bilirrubina total, $p = 0.5298$ para bilirrubina directa).

Abreviaturas: SALG, síndrome de Alagille; CSS, Clinical Scratch Scale; ItchRO(Obs), Resultado del Picor Reportado (Observador); PBO, placebo; ABS, ácido biliar sérico.

Fuente: Elaboración propia

Por último, un estudio que realizó un análisis que reúne los datos de los ensayos clínicos: IMAGO, ITCH, IMAGINE e IMAGINE II, para evaluar la eficacia de maralixibat a largo plazo evidenció que en la semana 48, se observaron mejoras estadística y clínicamente significativas en la media de mínimos cuadrados en prurito y calidad de vida (ItchRO[Obs: -1,59, IC95% -1,81 a -1,36; CSS: -1,36, IC95% -1,67 a -1,05; PedsQL +10,17, IC95%: 4,48 a 15,86; y fatiga multidimensional [MFS] +13,97, IC 95% 7,85 a 20,08]). Adicionalmente, en la semana 48, los ASB (-79,88 $\mu\text{mol/L}$, IC95% -114,57 a -45,19), el recuento de plaquetas (-38,53 IC95% -68,82 a -8,23) y el colesterol (-74,78 IC95% -135,66 a -13,91) disminuyeron, mientras que la alanina aminotransferasa (ALT) aumentó y la bilirrubina total (BT) y la albúmina se mantuvieron estables. Los cambios fueron duraderos en la semana 72 y al final del tratamiento. No hubo muertes; 2 participantes se sometieron a trasplante hepático. El fármaco del estudio se suspendió en 9 participantes después de eventos adversos emergentes del tratamiento, 6 de los cuales fueron eventos de aumento de ALT o BT (14).

6. Conclusiones

De acuerdo con la evidencia reportada en esta síntesis sobre la eficacia y seguridad de maralixibat en personas con SALG, se concluye lo siguiente:

La eficacia y seguridad de maralixibat en el tratamiento de pacientes con SALG se ha evaluado principalmente en 3 ensayos clínicos. Los estudios ITCH-LUM001-301 e IMAGO-LUM001-302 constan de dos partes, la primera que evaluó desenlaces a corto plazo y la segunda es una extensión de los ensayos que evaluó los desenlaces a largo plazo, que son los estudios IMAGINE II-LUM001-305 e IMAGINE-LUM001-303,

respectivamente. Adicionalmente, el estudio ICONIC-LUM001-304 que también incluyó una segunda etapa de extensión a largo plazo.

Los estudios en su conjunto sugieren que maralixibat puede ofrecer un beneficio clínico relevante en la reducción del prurito y los niveles de ABS en pacientes con SALG. Maralixibat mostró buena tolerabilidad y un perfil de seguridad aceptable en pacientes pediátricos, aunque persiste incertidumbre sobre la hepatotoxicidad, especialmente en menores de 1 año. Los resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas de los estudios y la necesidad de más datos a largo plazo para confirmar estos hallazgos. Además, no se dispone de evidencia suficiente para su uso en pacientes con prurito leve, aquellos que han recibido un trasplante de hígado o han tenido una interrupción quirúrgica del ciclo enterohepático.

7. Consideraciones adicionales

Se identificó una evaluación de tecnología realizado por la Alta Autoridad de Salud (HAS) de Francia reconocieron la eficacia y seguridad del maralixibat para tratar el prurito colestásico como tratamiento de primera elección en pacientes con SALG a partir de los 2 meses de edad y sugiere que su administración sea supervisada por profesionales médicos especializados. En esta ETS, se recomendó que la prescripción inicial y subsiguientes se realice en el medio hospitalario, en un centro de referencia o con competencias sobre la enfermedad(15).

Por otro lado, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE) ha pospuesto la evaluación de tecnología de maralixibat con el fin de permitir más tiempo para que la compañía farmacéutica discuta y llegue a un acuerdo comercial con NHS England. Esto se debe a que las tasas de costo-efectividad incrementales están por encima de lo que el NICE generalmente considera aceptable para las evaluaciones de tecnología estándar dentro del contexto del sistema de salud del Reino Unido(16).

Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos que evalúan la eficacia y seguridad de maralixibat, los cuales se describen a continuación:

1. El estudio MRX-800 (NCT04168385) (17) (*Tabla 5*), es un ensayo en curso, fase II con asignación de grupo único y etiqueta abierta que investiga el uso de la solución oral de cloruro de maralixibat en pacientes pediátricos y adultos con SALG y colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC). Los participantes recibirán hasta 1200 mcg/kg/día de maralixibat por vía oral, ajustado según la indicación médica. El estudio se centra en evaluar la frecuencia de eventos adversos, así como varios desenlaces secundarios como cambios en el prurito, niveles de ácidos biliares séricos, efectos sobre el hígado, crecimiento y bilirrubina sérica. Se espera que el estudio, que cuenta con la participación de 52 pacientes de 12 meses en adelante, proporcione

información crucial sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de maralixibat en esta población. La fecha prevista para la finalización del estudio es julio de 2024.

Tabla 5. Diseño del estudio y resumen del ensayo en curso MRX-800 en pacientes con enfermedad hepática colestásica que incluye, entre otros, síndrome de Alagille (SALG), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) y atresia biliar (17).

	Descripción
Identificación del estudio	MRX-800- <u>NCT04168385</u>
Diseño del estudio	Asignación de grupo único, etiqueta abierta- Fase II
Intervención	Maralixibat Solución oral de cloruro de maralixibat por vía oral dos veces al día (hasta 1200* mcg/kg/día), y según la indicación. *equivalente a 1140 mcg/kg/día de maralixibat
Principales criterios de inclusión y exclusión	Inclusión: Participación previa en un estudio de maralixibat y con la aprobación del Monitor Médico. La participación previa se define como: Haber completado la Visita de Fin del Tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés), para sujetos provenientes de los estudios de Fase 2 de maralixibat. Haber completado toda la duración del estudio (es decir, núcleo y extensión, si corresponde), para sujetos provenientes de los estudios de Fase 3 de maralixibat. Al menos 1 año de edad. Varones y mujeres sin capacidad para procrear. Los varones y las mujeres en edad fértil no embarazadas ni lactantes deben aceptar usar anticonceptivos aceptables durante el estudio y durante los 30 días siguientes a la última dosis del medicamento del estudio. Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa. Los cuidadores (y/o los sujetos de edad apropiada) deben tener acceso al correo electrónico o al teléfono para las visitas programadas remotas, si corresponde. Disposición del sujeto y del cuidador para cumplir con todas las visitas y requisitos del estudio. Exclusión: Experimentó un evento adverso (AE) o evento adverso grave (SAE) relacionado con maralixibat durante el protocolo de inicio que llevó a la discontinuación permanente del sujeto de maralixibat. Cualquier condición o anomalía (incluidas las anomalías de laboratorio) que, en opinión del investigador o del Monitor Médico, pueda comprometer la seguridad del sujeto o interferir con la participación o finalización del estudio. Antecedentes de falta de adherencia a los regímenes médicos, falta de confiabilidad, afección médica, inestabilidad mental o deterioro cognitivo que, en opinión del investigador o del Monitor Médico del patrocinador, pueda comprometer la validez del consentimiento informado, la seguridad del sujeto o llevar a una falta de adherencia al protocolo del estudio o la incapacidad para llevar a cabo los procedimientos del estudio.
Desenlaces	Primario: Frecuencia de eventos adversos informados [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años] Secundarios: 1. Cambio desde el valor inicial de maralixibat durante el transcurso del estudio en la puntuación de gravedad de ItchRO (Obs) TM

	matutino promedio semanal [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años] 2. Cambio desde el valor inicial de maralixibat durante el transcurso del estudio en la puntuación de frecuencia matutina promedio semanal de ItchRO (Obs) TM (ALGS y PFIC) [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años] 3. Evaluar el efecto a largo plazo de maralixibat sobre la gravedad del prurito utilizando la Escala clínica de Scratch (CSS) como cambio desde el inicio durante el transcurso del estudio [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años] 4. Evaluar el efecto a largo plazo del maralixibat sobre los niveles séricos de ácidos biliares [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años] 5. Evaluar el efecto a largo plazo de maralixibat en el tiempo hasta los resultados asociados al hígado informados como un cambio medio desde el inicio (es decir, desviación biliar externa parcial [PEBD] o trasplante de hígado) Desde el inicio hasta la aparición del evento asociado al hígado, hasta aproximadamente 3 años] 6. Evaluar los efectos a largo plazo de maralixibat sobre el crecimiento [Período de tiempo: hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años] Cambio desde el inicio en altura y peso, resumido como una puntuación Z durante el transcurso del estudio 7. Cambio desde el valor inicial de maralixibat durante el transcurso del estudio en la bilirrubina sérica total media Cambio desde el valor inicial hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente 3 años
Población	12 meses en adelante (niño, adulto, adulto mayor) N= 52 participantes
Resultados	No aplica
Fecha probable de terminación del estudio	Julio 2024
Abreviaturas: SALG, síndrome de Alagille; CSS, Clinical Scratch Scale; ItchRO(Obs), Resultado del Picor Reportado (Observador); PBO, placebo; ABS, ácido biliar sérico. colestasis intrahepática familiar progresiva [PFIC].	

- El estudio clínico MRX-801- NCT04729751(18)(*Tabla 6*), es un ensayo en curso abierto fase II, tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Maralixibat en bebés con colestasis intrahepática familiar progresivo (PFIC) o SALG. En este estudio de fase II con asignación de grupo único y etiqueta abierta, los participantes recibirán Maralixibat en forma de solución oral, con dosis de hasta 600 µg/kg dos veces al día para PFIC o hasta 400 µg/kg una vez al día para SALG, durante un período de 13 semanas en el estudio principal y durante la extensión a largo plazo (LTE), según sea necesario. Se incluyen bebés con un peso corporal ≥2.5 kg, edad gestacional ≥36 semanas al nacer y diagnóstico confirmado de PFIC o SALG. Los criterios de exclusión abarcan condiciones que podrían interferir con la absorción, metabolismo o excreción de medicamentos, incluyendo antecedentes de trasplante hepático o cirrosis descompensada. Los desenlaces primarios incluyen la frecuencia de eventos adversos emergentes del tratamiento, mientras que los desenlaces secundarios comprenden cambios en los niveles de ácidos biliares séricos, efectos sobre enzimas hepáticas y evaluaciones de la función hepática. Se espera que este estudio proporcione información valiosa sobre el

uso de Maralixibat en bebés con PFIC o SALG. La fecha probable de término del estudio es en mayo de 2024.

Tabla 6. Diseño del estudio y resumen del ensayo en curso MRX-801 en pacientes <12 meses de edad con síndrome de Alagille [SALG] o colestasis intrahepática familiar progresiva [PFIC](18).

Descripción		
Identificación del estudio	MRX-801- NCT04729751	
Diseño del estudio	Asignación de grupo único, etiqueta abierta – Fase II	
Intervención	Maralixibat Los participantes recibirán hasta 600 µg/kg dos veces al día (PFIC) o hasta 400 µg/kg una vez al día (SALG) durante 13 semanas en el estudio principal y durante la extensión a largo plazo (LTE), cuando corresponda. Cloruro de maralixibat proporcionado en forma de solución oral (es decir, 5, 10, 15 y 20 mg/ml) 400 µg/kg de cloruro de maralixibat equivalen a 380 µg/kg de base libre de maralixibat 600 µg/kg de cloruro de maralixibat equivalen a 570 µg/kg de base libre de maralixibat Otros nombres: Anteriormente LUM001 y SHP625	
Principales criterios de inclusión y exclusión	de	Inclusión: Peso corporal de ≥ 2.5 kg. Menos de 12 meses de edad en la visita inicial (ROW). Más de 31 días y menos de 12 meses de edad en la visita inicial (EE. UU.). Edad gestacional ≥ 36 semanas al nacer. Para niños nacidos con una edad gestacional entre 32 y 36 semanas, se requiere una edad postmenstrual de ≥ 36 semanas. Diagnóstico de PFIC o SALG. Exclusión: Predicción de la ausencia completa de la función de la bomba de excreción de sales biliares (BSEP). Antecedentes de interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática. Antecedentes de trasplante hepático o necesidad inminente de trasplante hepático. Cirrosis descompensada. Presencia de cualquier otra enfermedad o condición conocida por interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de medicamentos, incluido el metabolismo de las sales biliares en el intestino (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal), según el criterio del investigador. Presencia de otra enfermedad hepática significativa o cualquier otra condición o anomalía que, en opinión del investigador o del monitor médico, pueda comprometer la seguridad del participante o interferir con la participación o finalización del estudio.
Desenlaces	Primarios Frecuencia de eventos adversos emergentes del tratamiento [TEAE] [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente la semana 13] Secundarios 1. Cambio en los niveles de ácidos biliares séricos (sBA) en ayunas [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente la semana 13]	

	2. Evaluar el efecto sobre las enzimas hepáticas (ALT, AST) y la bilirrubina [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente la semana 13] 3. Evaluar el efecto sobre los LSV [Marco de tiempo: desde el inicio hasta la finalización del estudio, hasta aproximadamente la semana 13] 4. Evaluar el nivel plasmático de maralixibat en bebés participantes [Marco de tiempo: Al inicio, semana 6, semana 10, semana 13 o visita de terminación anticipada]
Población	0 días a 364 días de nacidos 2 cohortes: al menos 6 participantes cada uno de SALG y PFIC. N=12 participantes
Resultados	No aplica
Fecha probable de terminación del estudio	Mayo 2024
Abreviaturas: SALG, síndrome de Alagille; CSS, Clinical Scratch Scale; ItchRO(Obs), Resultado del Picor Reportado (Observador); PBO, placebo; ABS, ácido biliar sérico. colestasis intrahepática familiar progresiva [PFIC].	

8. Aspecto regulatorio

En Colombia, hasta la fecha (04 de diciembre del 2025), maralixibat no cuenta con registro sanitario en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

9. Recomendaciones

1. Se recomienda que todos los casos clínicos sean presentados y evaluados en el marco de una Junta Médica interdisciplinaria, conforme a los lineamientos del Manual metodológico para la conformación de juntas médicas en el manejo de enfermedades huérfanas (EPS Sanitas 2024). Esta instancia deberá garantizar una evaluación integral, sistemática y centrada en la persona, sustentada en una historia clínica completa, rigurosa y actualizada, que incorpore de manera explícita las necesidades multidimensionales del paciente y su familia; biológicas, psicológicas, funcionales, sociales y contextuales.
2. Se recomienda que la evaluación integral e individualizada de los pacientes con SALG se realice bajo los principios de una práctica basada en la evidencia, haciendo uso sistemático de herramientas diagnósticas validadas, protocolos de seguimiento clínico, y la formulación de metas terapéuticas claras e indicadores de impacto que orienten la toma de decisiones hacia los mejores desenlaces posibles.
3. En pacientes que reciban el tratamiento, se recomienda realizar un seguimiento clínico periódico y, a los tres meses de uso continuo, evaluar la respuesta terapéutica,

la seguridad y la ocurrencia de eventos adversos. Se considerará que existe una respuesta clínica significativa cuando se cumplan los siguientes criterios:

- reducción mayor a 1 punto en la escala ItchRO-Obs;
- reducción igual o superior al 50 % de los ácidos biliares séricos respecto al valor basal;
- mejoría en la calidad de vida, evaluada mediante un instrumento validado.

4. En los pacientes en quienes no se evidencie una respuesta clínicamente significativa y/o que presenten eventos adversos relevantes, se recomienda revalorar el plan terapéutico y considerar ajustes o alternativas de manejo, de acuerdo con el juicio clínico, la disponibilidad de recursos y las preferencias del paciente y su familia.

5. Se recomienda la realización de estudios con alta calidad metodológica que permitan evaluar rigurosamente la efectividad y seguridad a largo plazo, así como su impacto en desenlaces clínicos de alto valor, calidad de vida y satisfacción del paciente. Así mismo, es imperativo, incorporar análisis de costo-efectividad e impacto presupuestal adaptados a los contextos específicos, con el fin de sustentar decisiones basadas en valor, que maximicen el beneficio para el paciente y su familia, y contribuyan a la sostenibilidad del sistema de salud.

10. Bibliografía

1. Diaz-Frias J KN. StatPearls. Alagille Syndrome. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507827/>
2. Benabed Y, Chaillou E, Denis MC, Simard G, Reynier P, Homedan C. Alagille syndrome: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Dec;76(6):675–80.
3. Vandriel SM, Li L, She H, Wang J, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology* [Internet]. 2023;77(2). Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/02000/natural_history_of_liver_disease_in_a_large.19.aspx
4. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):148–56.
5. Spinner NB, Loomes KM, Krantz ID, Gilbert MA. Alagille Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
6. Rare Disease Advisor. Alagille Syndrome [Internet]. Available from: <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/alagille-syndrome-life-expectancy/>
7. Food & Drug Administration (FDA). FDA approved drug products. 2024. LIVMARLI. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214662s005s008lbl.pdf
8. EMA EMA. Livmarli [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli>
9. Cochrane. 2022. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool.
10. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* [Internet]. 2021 Oct 30;398(10311):1581–92. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01256-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01256-3)
11. Shneider BL, Spino C, Kamath BM, Magee JC, Bass LM, Setchell KD, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. *Hepatol Commun*. 2018 Oct;2(10):1184–98.
12. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Patients With Alagille Syndrome (IMAGO) [Internet]. Available from:

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903460>

13. ClinicalTrials.gov. An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects With Alagille Syndrome (ALGS) (IMAGINE) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02047318>
14. Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, Magee JC, Ignacio R V, Huang S, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatol Commun*. 2022 Aug;6(8):1922–33.
15. Les ASUR. LIVMARLI. ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ [Internet]. 2023. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20135_LIVMARLI_PIC_INS_AvisDef_CT20135.pdf
16. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Maralixibat for treating cholestatic pruritus in Alagille syndrome [ID3941] [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10832>
17. ClinicalTrials.gov. MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study (MERGE) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04168385>
18. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in Infant Participants With Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) and Alagille Syndrome (ALGS). (RISE) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04729751>

4. Anexos

Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda revisiones sistemáticas y estudios clínicos en Pubmed

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	30/04/2024
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Filters: (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])
Estrategia de búsqueda	((maralixibat) OR (livmarli)) AND (Alagille Syndrome[MeSH Terms]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])
Referencias identificadas	0

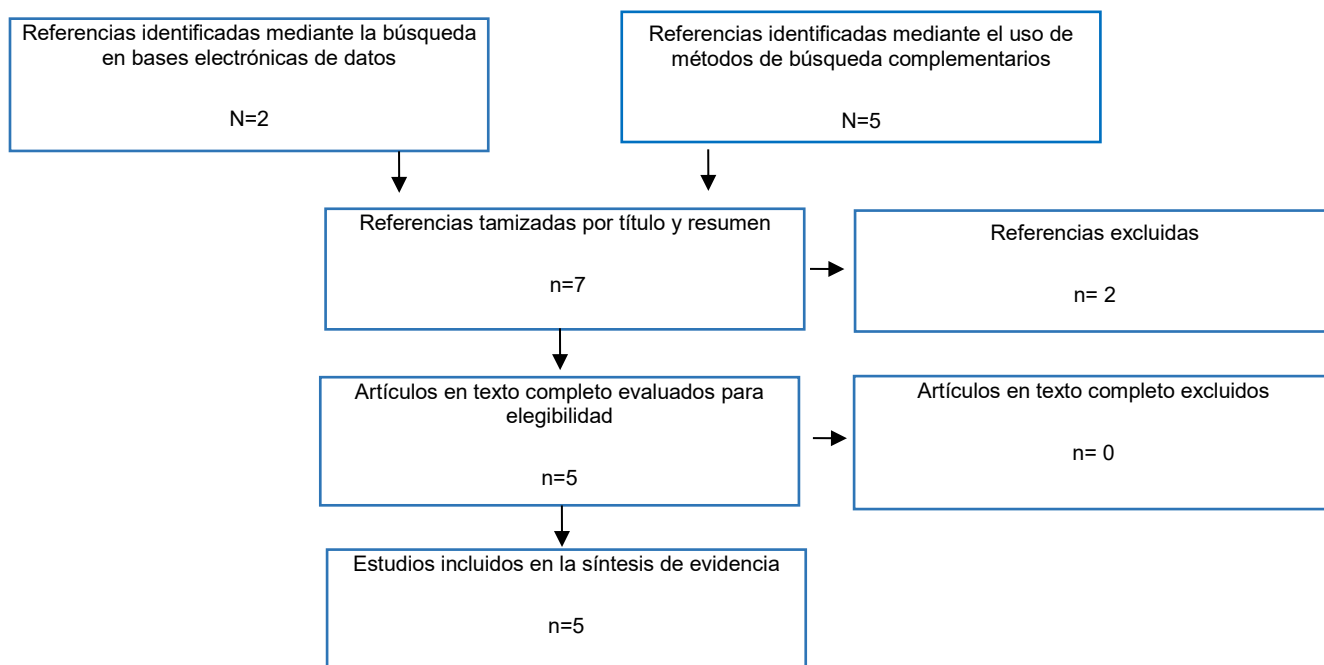
Fuente: Elaboración propia

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	30/04/2024
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Filters: (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])

Estrategia de búsqueda	(("maralixibat"[Supplementary Concept] OR "maralixibat"[All Fields] OR ("maralixibat"[Supplementary Concept] OR "maralixibat"[All Fields] OR "livmarli"[All Fields])) AND "alagille syndrome"[MeSH Terms]) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])
Referencias identificadas	2

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios clínicos aleatorizados.

Fuente: Elaboración propia

Autor, año	Generación de secuencias aleatorias	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y el personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Selección de datos- resultados. Datos de resultados incompletos	Otros sesgos
Gonzales, 2022 ¹ ICONIC- LUM001-304 (NCT02160782)						
IMAGO- LUM001- 302/IMAGINE- LUM001-303 (NCT01903460/ NCT02047318) ²						
Shneider, 2018 ITCH-LUM001- 301/IMAGINE-II- LUM001-305 (NCT02057692/ NCT02117713) ³						

Fuente: Elaboración propia

1. La comparación con el placebo en el estudio ICONIC se realizó únicamente en el subgrupo de pacientes seleccionados como respondedores (definidos por una reducción de los ácidos biliares séricos > 50% entre la inclusión y la semana 12 o la semana 18) durante la fase de titulación, es decir, la mitad de la muestra incluida repartida de manera desigual entre los 2 grupos con 5/13 pacientes en el grupo de maralixibat frente a 10/16 pacientes en el grupo de placebo, lo que podría inducir un sesgo de selección y un desequilibrio entre los dos grupos de tratamiento. La corta duración del periodo ciego y controlado con placebo limita la robustez de la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento. En seguridad, no es suficiente para observar todos los posibles efectos adversos a largo plazo. Aunque los datos sugieren que la eficacia persiste hasta la semana 48, la falta de un control con placebo para el prurito, un síntoma subjetivo y variable, es una limitación importante. Asimismo, no está claro si el régimen de dosificación propuesto es el más adecuado, ya que se deriva de un estudio exploratorio controlado con placebo de solo 4 semanas. A pesar de estas limitaciones, el efecto sobre los niveles de ácidos biliares séricos (ABS) y el prurito es lo suficientemente significativo como para concluir que hay un beneficio clínico relevante. La falta de ajuste por múltiples comparaciones puede llevar a resultados falsamente positivos. Al realizar múltiples pruebas estadísticas, aumenta la probabilidad de encontrar al menos un resultado significativo por azar. Por otro lado, el estudio es patrocinado por la industria farmacéutica, es conocido que los estudios financiados por la industria tienden a reportar resultados más favorables para el producto del patrocinador.
2. El número de participantes en el estudio fue limitado y seleccionado más por consideraciones prácticas que por consideraciones de potencia estadística. El reporte de los resultados sobre la eficacia está dada a la semana 48 sobre el total de pacientes que recibieron maralixibat y no sobre la aleatorización inicial. El estudio es patrocinado por la industria farmacéutica.

3. Sesgos de selección: a) Tamaño de la Muestra: El número de participantes en el estudio fue limitado y seleccionado más por consideraciones prácticas que por consideraciones de potencia estadística. Esto puede haber afectado la representatividad de la muestra. b) Distribución de Edad: Tanto el grupo placebo como el grupo de 280 µg/kg/día tenían una preponderancia de niños menores de 5 años, lo cual puede haber influido en los resultados, ya que la respuesta al tratamiento puede variar con la edad. Sesgo de Aleatorización: a) El proceso de aleatorización asignó solo 6 participantes a la dosis de 280 µg/kg/día, lo cual es un tamaño de muestra muy pequeño y puede no ser suficiente para asegurar una distribución equitativa de características basales entre los grupos. Sesgo de Medición: a) Herramienta ItchRO es una herramienta de medición con experiencia de rendimiento limitada. No está claro si esta herramienta funciona de manera consistente en todas las edades, lo que podría haber afectado la precisión y la validez de la medición del prurito en los niños. Sesgo de Respuesta: a) La falta de respuesta en los niños que recibieron 280 µg/kg/día de maralixibat es inesperada y sugiere que podría haber otros factores no considerados que influyeron en la respuesta al tratamiento. Esto puede incluir variabilidad en la absorción del fármaco o diferencias individuales en la patofisiología del SALG. Efecto Placebo: Aunque el estudio reconoce la necesidad de considerar los posibles efectos placebo en curso, la influencia de estos efectos no se detalla completamente. El efecto placebo puede ser significativo en estudios con muestras pequeñas y puede haber influido en los resultados observados. Sesgo de Confusión: Efectos Bioquímicos y Sintomáticos: La relación entre las respuestas a la dosis, la actividad ileal de ASBT y los efectos bioquímicos y sintomáticos no está completamente clara. La confusión entre estos factores podría haber afectado la interpretación de los resultados. Por otro lado, el estudio es patrocinado por la industria farmacéutica, es conocido que los estudios financiados por la industria tienden a reportar resultados más favorables para el producto del patrocinador

