

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 400, cod (A05AX04): DCI MARALIXIBATUM

Definiție

Sindromul Alagille este o boală genetică rară, autozomal dominantă, multisistemică, cauzată de mutații în genele JAG1 (90% din cazuri) sau NOTCH2 (1-2% din cazuri). Sindromul Alagille afectează multiple organe și sisteme, fiind caracterizat prin coleastă cronică secundară paucității ductelor biliare intrahepatice, dismorfism craniofacial caracteristic, anomalii oculare (embriotoxon posterior), malformații scheletale (vertebre în aripi de fluture), anomalii cardiace (stenoză pulmonară periferică, tetralogie Fallot defect de sept ventricular, defect de sept atrial, stenoza aortică și coarctare de aorta), afectare renală și vasculară (anevrisme, sindrom Moya-Moya, anomalii artere cerebrale, anomalii reno-vasculare, sindromul aortei medii).

Colestaza în sindromul Alagille determină acumularea de acizi biliari serici, ducând la prurit sever, intractabil, debilitant, icter, xantoame, retard de creștere, deficite de vitamine liposolubile (A, D, E, K), degradare progresivă a funcției hepatice. Pruritul reprezintă simptomul cel mai debilitant, putând conduce la automutilare, cicatrici, deprivare de somn, tulburări de dispoziție și afectare severă a calității vieții pacientului și familiei.

Diagnosticul clinic se stabilește când sunt prezente cel puțin 3 dintre cele 5 criterii majore:

1. Coleastă cronică, secundară paucității ductelor biliare interlobulare
2. Dismorfism craniofacial caracteristic (facies triunghiular: frunte proeminentă, ochi adânciți în orbite, hipertelorism moderat, bărbie ascuțită)
3. Anomalie oculară (embriotoxon posterior)
4. Malformație scheletală (vertebre în aripi de fluture)
5. Anomalii cardiace (stenoză pulmonară periferică, tetralogie Fallot și altele)

Diagnosticul este confirmat prin diagnostic molecular (mutații patogene în genele JAG1 sau NOTCH2). Histologia hepatică relevă paucitate a ductelor biliare intrahepatice (<0,5 ducte/spațiu port). Bioclinic, se evidențiază valori crescute ale acizilor biliari serici (ABS) și ale enzimelor colestatice (GGT, fosfatază alcalină).

În absența tratamentului specific aprobat până recent, managementul sindromului Alagille a inclus acid ursodeoxicolic, rifampicină (eficacitate limitată, profil de efecte adverse problematice) și intervenții chirurgicale de tip derivație biliară parțială, excludere ileală (eficacitate incertă, povara stomei pe viață) sau transplant hepatic pentru prurit refractar, xantoame severe sau decompensare hepatică. Supraviețuirea cu ficat nativ la 18,5 ani este de doar 24-41%, subliniind severitatea bolii hepatice în sindromul Alagille.

Maralixibat este un inhibitor selectiv, cu absorbție minimă, al transportorului de acizi biliari ileali apicali (ASBT/IBAT). Prin blocarea reabsorbției acizilor biliari la nivel ileal, Maralixibat întrerupe circulația enterohepatică, crescând excreția fecală de acizi biliari și reducând nivelurile serice de acizi biliari și colesterol.

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):

Tratamentul pruritului colestatic la pacienții cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste.

II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Maralixibatum pacienții care îndeplinesc **TOATE** criteriile următoare:

1. Diagnostic de sindrom Alagille confirmat prin:

- Diagnostic clinic (≥ 3 din 5 criterii majore) **SAU**
- Confirmare moleculară: mutații patogene în gena JAG1 sau NOTCH2 (în stare de heterozigot)

Notă: Diagnosticul poate fi confirmat și la pacienții care prezintă mai puțin de 3 criterii clinice majore dacă este prezentă o mutație în gena JAG1 sau NOTCH2.

2. Vârsta ≥ 2 luni la momentul inițierii tratamentului

3. Colestază confirmată: Nivel al acizilor biliari serici (ABS) $> 3 \times$ limita superioară a normalului (LSN)

4. Prurit persistent documentat clinic: semnificativ ca intensitate și frecvență, prin evaluarea medicului, cu impact negativ asupra calității vieții - scor clinic pentru prurit $\geq 1,5$

5. Situația terapeutică anterioară: Pacientul a fost tratat anterior și prezintă răspuns inadecvat (persistența pruritului sever) **SAU** intoleranță **SAU** contraindicație la tratamentul standard pentru prurit colestatic.

Criterii adiționale care susțin indicația:

- Xantoame prezente
- Retard de creștere (scor Z înălțime < -2)
- Colesterol total crescut (> 300 mg/dL sau $> 7,8$ mmol/L)

III. Criterii de excludere

Tratamentul cu Maralixibatum **nu se inițiază** în următoarele situații:

- Insuficiență hepatică severă sau ciroza decompensată:
 - Ascită refractară
 - Hemoragie digestivă superioară din varice esofagiene sau gastrice
 - Encefalopatie hepatică grad III-IV
 - Sindrom hepatorenal
- Insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min/1,73 m²) - risc de toxicitate la propilenglicol
- Hipersensibilitate la Maralixibatum sau la oricare dintre excipienți
- Vârsta < 2 luni

IV. Tratament

1. Doze și mod de administrare

Preparat farmaceutic:

Maralixibatam 9,5 mg/ml soluție orală: fiecare ml conține clorură de Maralixibatam echivalent cu 9,5 mg Maralixibatam; flacon de 30 ml, include 3 seringi pentru administrare orală (0,5 ml, 1 ml și 3 ml)

Doza țintă: 380 micrograme/kg/zi, administrată oral, o dată pe zi, dimineața

Schema de escaladare a dozei:

Săptămâna	Doza	Observații
Săptămâna 1	190 µg/kg	Doza inițială (dimineața, înainte de masă cu ≤ 30 min sau în timpul mesei)
Săptămâna 2 și ulterior	380 µg/kg	Doza țintă (dimineața, înainte de masă cu ≤ 30 min sau în timpul mesei)

Tabel dozare practică în funcție de greutatea corporală:

Greutate (kg)	Zilele 1-7 (190 µg/kg/zi)		Ziua 8 și ulterior (380 µg/kg/zi)	
	Volum (ml)	Seringă (ml)	Volum (ml)	Seringă (ml)
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25	3	2,5	
≥ 70	1,5		3	

Notă: Doza maximă absolută este de 3 ml (28,5 mg Maralixibatam) pe zi, indiferent de greutate

Modul de administrare:

- Administrare orală utilizând seringă pentru administrare orală graduată
- Dimineața, înainte de masă cu până la 30 minute **SAU** în timpul mesei
- Poate fi administrat cu sau fără alimente (absorbția este relativ mai mare pe stomacul gol, dar nu este necesară ajustarea dozei)

- NU se amestecă soluția orală direct în alimente sau băuturi înainte de administrare
- Pacientul trebuie să stea în poziție verticală în timpul administrării și câteva minute după aceea

Durata tratamentului: Tratament pe termen lung, continuu. Se reevaluează oportunitatea continuării la 6 luni: dacă nu se observă niciun beneficiu clinic, trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

2. Ajustări de doză

a) Tolerabilitate slabă (diaree, durere abdominală):

- Reducerea dozei de la 380 µg/kg/zi la 190 µg/kg/zi **SAU** întreruperea temporară a tratamentului
- Reîncercarea escaladării dozei după ameliorarea simptomelor, în funcție de tolerabilitate

b) Insuficiență renală moderată (CrCl 30-60 ml/min/1,73 m²):

- NU este necesară ajustarea dozei în sindromul Alagille
- Monitorizare atentă pentru semne de toxicitate la propilenglicol

c) Insuficiență hepatică moderată:

- NU este necesară ajustarea dozei
- Monitorizare atentă a pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal sau evoluție către decompensare

3. Grupe speciale de pacienți - Contraindicații relative/precauții:

- Întrerupere chirurgicală a circulației enterohepatice (derivație biliară externă/internă, excludere ileală, anastomoză porto-cavă)
- Transplant hepatic anterior
- Afecțiuni gastrointestinale care afectează motilitatea/absorbția: diaree cronică care necesită perfuzie intravenoasă de fluide sau nutriție parenterală, sindrom de malabsorbție sever, insuficiență intestinală
- Sarcină și alăptare: datele clinice sunt insuficiente, absorbția sistemică minimă face riscul fetal/neonatal improbabil, dar se recomandă evitarea

4. Medicații concomitente

Permise:

- Acid ursodeoxicolic - continuare în doză stabilă
- Rifampicin - continuare în doză stabilă
- Suplimentare cu vitamine liposolubile (A, D, E, K) - obligatoriu dacă deficitul este documentat

Interzise/Restricționate:

- Rășini sechestrante de acizi biliari (colestiramină, colestipol) - **INTERZISE** (reduc eficacitatea)
- Medicamente transportate de OATP2B1 (fluvastatin, rosuvastatin) - monitorizare pentru reducerea absorbției orale
- Medicamente metabolizate de CYP3A4 (midazolam, simvastatin) - prudență, posibilă creștere a concentrațiilor plasmatice
- Medicamente/suplimente cu propilenglicol sau alcool - prudență la copii < 5 ani sau insuficiență renală/hepatică

V. Monitorizarea tratamentului și criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Evaluare inițială (înainte de inițierea tratamentului)

- **Istoric și examen clinic complet, inclusiv:**
 - Evaluarea severității pruritului (scor clinic, intensitate, frecvență, impact asupra calității vieții și somnului)- anexa 1 și anexa 2
 - Evaluare nutrițională; înălțime, greutate, IMC (scor Z pentru vârstă și sex)
 - Prezența xantoamelor
 - Semne de insuficiență hepatică (icter, ascită, encefalopatie, sângerări)
 - Semne de deficit de vitamine liposolubile (sângerări, rahitism, tulburări vizuale)
- **Teste biologice obligatorii:**
 - Teste de funcție hepatică: AST, ALT, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală/directă, albumină, INR
 - Acizi biliari serici
 - Colesterol total/HDL/LDL, trigliceride
 - Nivelul vitaminelor liposolubile: vitamina A, vitamina D (25-OH-vitamina D), vitamina E
 - Hemoleucogramă completă
 - Creatinină, uree, clearance-ul creatininei estimat
 - Glicemie
- **Documentarea genetică:**
 - Genotip JAG1/NOTCH2 (confirmare moleculară dacă nu este deja disponibilă)
- **Evaluări suplimentare:**
 - Ecografie abdominală (evaluare ficat, splină, hipertensiune portală)
 - Ecocardiografie
 - Evaluare renală: ecografie renală
 - Examen oftalmologic (embriotoxon)

2. Monitorizare în cursul tratamentului

Tabelul 2: Parametri de monitorizare în cursul tratamentului cu Maralixibat

Parametru	Lunar primele 3 luni	La 3 luni interval	La 6 luni interval	Anual
Evaluare clinică				
Examen clinic complet	x	x		
Evaluare prurit (scor clinic)	x	x		
Înălțime, greutate, IMC (scor Z)	x	x		
Monitorizarea aderenței la tratament	x	x		
Teste biochimice				
AST, ALT, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală/directă, albumină, INR, colesterol total/HDL/LDL, trigliceride, glicemie	x	x		
Acizi biliari serici	x	x		
Hemoleucogramă	x	x		
Vitamine liposolubile (A, D, E)			x	
Creatinină, uree, clearance creatinină estimat				x
Alte evaluări				
Ecografie abdominală			x	
Ecocardiografie				x
Ecografie renală				x

Examen oftalmologic (embriotoxon)				x
-----------------------------------	--	--	--	----------

Note: Monitorizarea poate fi adaptată în funcție de severitatea bolii, răspunsul terapeutic și evenimentele adverse.

3. Criterii de răspuns terapeutic

Răspunsul favorabil la tratamentul cu Maralixibatam este definit prin **cel puțin unul** dintre următoarele criterii (evaluare inițială la 3 și decizională la 6 luni):

Ameliorare a pruritului:

- Scăderea semnificativă clinic a intensității și/sau frecvenței pruritului (reducerea scorului de prurit cu ≥ 1 punct pe o scală de 0-4) SAU scor de prurit $\leq 1,0$ (prurit minim/absent) SAU
- Ameliorarea calității somnului și scăderea frecvenței episoadelor de scărpinat nocturn cu îmbunătățirea calității vieții

Reducere a acizilor biliari serici:

- Reducere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială SAU
- Nivel al acizilor biliari serici $< 102 \mu\text{mol/L}$ (dacă inițial $> 102 \mu\text{mol/L}$)

4. Monitorizare specifică pentru siguranță

- a. **Funcție hepatică:** Creșterea ALT/AST poate apărea, dar de obicei creșterea este tranzitorie, ușoară sau moderată
- b. **Deshidratare** (secundară diareei): necesită hidratare adecvată în timpul episoadelor de diaree
- c. **Deficit de vitamine liposolubile:** Monitorizare conform practicilor clinice standard și suplimentare conform deficitelor identificate. Nu s-a observat agravare a deficitelor sub tratament cu Maralixibatam
- d. **Toxicitate propilenglicol:** La risc sunt copiii < 5 ani, insuficiență renală/hepatică. Semne: hiperosmolalitate $\pm$ acidoză lactică, disfuncție renală, cardiotoxicitate, depresie SNC, depresie respiratorie, hemoliză. Monitorizare clinică atentă

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul cu Maralixibatam trebuie **întrerupt** în următoarele situații:

1. **Lipsa de răspuns la tratament:** Absența scăderii semnificative clinic a intensității și/sau frecvenței pruritului (reducerea scorului de prurit cu < 1 punct pe o scală de 0-4) ȘI absența scăderii cu $\geq 50\%$ a acizilor biliari serici ȘI absența oricărei îmbunătățiri subiective raportate de pacient/familie asupra calității vieții/somnului după **6 luni de tratament zilnic continuu la doza țintă de $380 \mu\text{g/kg/zi}$**
2. **Reacții adverse severe:**
 - Hipersensibilitate/reacție alergică severă (anafilaxie, angioedem)
 - Creșteri marcate ale testelor funcției hepatice (ALT sau AST $> 10 \times \text{LSN}$, bilirubină totală $> 10 \times \text{LSN}$) sau creșteri semnificative ale INR, compatibile cu hepatotoxicitate indusă de medicament sau agravare acută a bolii hepatice, la care nu se identifică altă cauză
 - Diaree severă refractară cu deshidratare recurentă care necesită spitalizare
 - Manifestări clinice severe de deficit de vitamine liposolubile (sângerări semnificative, fracturi, rahitism sever), refractare la suplimentare

- Toxicitate la propilenglicol (manifestări clinice: hiperosmolalitate, acidoză lactică, disfuncție renală, cardiotoxicitate)
- 3. Evoluție nefavorabilă sub tratament:
 - Progresie către decompensare hepatică (ascită, encefalopatie, hemoragie digestivă) cu necesitatea transplantului hepatic (tratamentul cu Maralixibat se întrerupe la momentul transplantului)
 - Deteriorare clinică severă inexplicată
- 4. Alte motive:
 - Sarcină (decizie medicală individualizată)
 - Diaree persistentă moderată care afectează semnificativ calitatea vieții (în ciuda reducerii dozei)
 - Durere abdominală persistentă moderată
 - Lipsa complianței sau refuz de tratament (la adolescenți) în ciuda consilierii și a măsurilor de suport

Notă: Înainte de întreruperea definitivă a tratamentului pentru lipsa răspunsului, se recomandă verificarea aderenței la tratament și excluderea altor cauze care pot contribui la persistența simptomelor.

Management la întrerupere:

- **Oprire temporară:** Poate fi reluat după ameliorarea simptomelor, cu doză redusă și escaladare graduală
- **Oprire definitivă:** Revenire la opțiunile terapeutice anterioare (acid ursodeoxicolic, rifampicin) sau considerarea derivației biliare chirurgicale (parțială/excludere ileală) sau transplant hepatic

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Maralixibat va fi inițiat și monitorizat exclusiv de medici gastroenterologi pediatri sau gastroenterologi, cu experiență în diagnosticul și managementul bolilor hepatice colestatice, inclusiv sindromul Alagille. Continuarea tratamentului poate fi efectuată și de medicii în specialitatea pediatrie sau medicină internă, în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.

ANEXA 1

SCALA ITCH REPORTED OUTCOME - OBSERVER (ItchRO-Obs)

Scala ItchRO-Obs este un instrument validat pentru evaluarea impactului pruritului la copiii cu boli hepatice colestatice, inclusiv sindromul Alagille.

Administrare:

- Completată de către părinți/îngrijitori
- Evaluare zilnică dimineața și seara
- Perioada de raportare: ultimele 24 ore
- Calculul scorului săptămânal: media scorurilor zilnice (dimineață + seară) pentru o săptămână

Întrebarea: "Cât de severă a fost mâncărimea în ultimele 24 ore?"

Scala de evaluare (0-4):

Scor	Severitate	Descriere
0	Deloc	Copilul nu a avut prurit deloc
1	Ușoară	Prurit prezent, dar nu deranjează în mod semnificativ; copilul nu se scarpină frecvent
2	Moderată	Prurit deranjant; copilul se scarpină frecvent, dar nu interferează major cu activitățile sale
3	Severă	Prurit care interferează cu activitățile zilnice și somnul; scărpănare frecventă, posibile leziuni cutanate
4	Foarte severă	Prurit intolerabil, debilitant; automutilare, hemoragie, cicatrice; interferență majoră cu viața cotidiană

Interpretare:

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere $\geq 1,0$ punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** $\leq 1,0$ (prurit minim/absent)

ANEXA 2:**SCALA CSS - Clinician Scratch Scale**

Scala CSS este un instrument de evaluare obiectivă a pruritului completat de către clinician.

Scala de evaluare (0-4):

Scor	Severitate	Descriere
0	Deloc	Deloc: fără semne de grataj
1	Ușoară	Grataj ușor când este distras: ocazional se scarpină, dar oprește când este distras
2	Moderată	Grataj activ fără leziuni: scărpănare vizibilă, repetată, dar fără leziuni cutanate evidente
3	Severă	Leziuni de grataj: scărpănare cu leziuni cutanate superficiale (zgârieturi, excoriații)
4	Foarte severă	Leziuni cutanate severe de grataj, hemoragie, cicatrici vizibile; posibile zone de hiperpigmentare sau hipopigmentare

Interpretare:

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere $\geq 1,0$ punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** $\leq 1,0$ (prurit minim/absent)”