”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 401, cod (A05AX05): DCI ODEVIXIBATUM

Definiție

Colestaza intrahepatică familială progresivă (PFIC) este un grup de boli genetice autozomal recesive rare, caracterizate prin defecte de secreție și transport biliar, care determină colestază cronică, prurit sever, deficit de vitamine liposolubile, afectare a creșterii și progresie către ciroză și insuficiență hepatică.

PFIC1 și PFIC2 sunt cele mai frecvente forme, datorate mutațiilor în genele ATP8B1 (PFIC1) și ABCB11 (PFIC2, care codifică proteina BSEP - bile salt export pump), dar sunt descrise mai multe forme de PFIC corespunzătoare diferitelor mutații genetice descoperite recent.

Manifestările clinice pot include: prurit sever (adesea invalidant), icter, hepatosplenomegalie, retard de creștere, deficit de vitamine liposolubile (A, D, E, K), manifestări extrahepatice (pancreatită, surditate în PFIC1), progresie către ciroză, insuficiență hepatică și risc crescut de carcinom hepatocelular (în PFIC2).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza evaluării clinice, biochimice sau histologice care relevă prezenţa colestazei (niveluri crescute de acizi biliari serici, bilirubină conjugată, transaminaze crescute, GGT normal sau scăzut (în PFIC1 și PFIC2), biopsie hepatică (când este indicată) cu aspect de colestază hepatocelulară, proliferare ductulară, fibroză progresivă) și diagnostic genetic molecular cu identificarea mutațiilor patogene/likely patogene în genele ATP8B1, ABCB11 sau alte gene asociate PFIC (ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B etc.) în stare de homozigot sau heterozigot compus.

Tratamentul specific al PFIC include terapii medicale și opțiuni chirurgicale. Opțiunile medicale disponibile sunt terapia de întrerupere a circulației enterohepatice cu inhibitori ai transportorului ileal de acizi biliari (IBAT inhibitori), terapii adjuvante cu acid ursodeoxicolic (AUDC), rifampicină, antihistaminice, rășini schimbătoare de ioni (colestiramină), suplimentarea cu vitamine liposolubile şi suport nutrițional. Opțiunile chirurgicale includ derivația biliară externă parțială sau internă și, în formele severe progresive, transplantul hepatic.

Odevixibatum este un inhibitor reversibil, selectiv și puternic al transportorului ileal de acizi biliari (IBAT), o glicoproteină de membrană care co-transportă sodiu și acizi biliari și reglează circulația enterohepatică a acizilor biliari. Prin blocarea IBAT la nivelul ileului terminal, Odevixibatum reduce reabsorbția acizilor biliari din intestin, determinând creșterea excreției fecale a acestora și scăzând încărcarea hepatică cu acizi biliari, ameliorând astfel colestaza și pruritul asociat.

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum): tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienti cu varsta de 6 luni sau peste

II. Criterii de includere în tratament

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

1. Diagnostic de PFIC (orice tip) confirmat prin:

- Testare genetică ce evidențiază mutații patogene sau likely patogene, în stare de homozigot sau
  heterozigot compus, în genele asociate cu PFIC (ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B sau alte gene implicate) **SAU**
- Fenotip clinic, biochimic sau histologic compatibil cu PFIC (colestază cronică cu GGT scăzut/normal, excluderea altor cauze de colestază) **ŞI** testare genetică ce evidențiază mutații, în stare de heterozigot, în genele asociate cu PFIC

2. Vârstă ≥ 6 luni la momentul inițierii tratamentului

3. Activitate de boală

- Niveluri crescute ale acizilor biliari serici (ABS) ≥ 2 × limita superioară a normalului (LSN) înainte de inițierea tratamentului
- Prurit documentat clinic (semnificativ ca intensitate și frecvență, prin evaluarea medicului, cu impact negativ asupra calității vieții) – scor clinic pentru prurit ≥ 1,5

4. Situația terapeutică anterioară

Pacientul prezintă răspuns inadecvat (prurit persistent) SAU intoleranţă SAU contraindicație la tratamentul standard pentru prurit colestatic.

5. Greutate ≥ 4 kg

III. Criterii de excludere

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

1. Situații genetice specifice (PFIC2 cu mutații BSEP non-funcționale): Pacienți cu PFIC2 care prezintă variante patogene ale genei ABCB11 care prezic absența completă a expresiei proteinei BSEP (mutații „null"/non-funcționale, BSEP-3), deoarece probabilitatea de răspuns la Odevixibatum este foarte scăzută.

2. Status hepatic sever

- ALT > 10 × LSN sau bilirubină totală > 10 × LSN înainte de inițierea tratamentului
- Boală hepatică decompensată, definită prin prezența uneia sau mai multor dintre următoarele:
  - Coagulopatie semnificativă, necorectabilă prin administrarea de vitamina K
  - Ascită clinic semnificativă
  - Hemoragie variceală activă sau recentă
  - Encefalopatie hepatică

3. Alte criterii de excludere

- Greutate < 4 kg

– Hipersensibilitate cunoscută la Odevixibatum sau la oricare dintre excipienții produsului

IV. Tratament

1. Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată: 40 µg/kg/zi, administrată oral, o dată pe zi, dimineața

Creșterea dozei: Dacă nu se obține un răspuns clinic corespunzător (ameliorare relevantă a pruritului și/sau reducere semnificativă a acizilor biliari serici) după **3 luni** de tratament continuu cu doza de 40 µg/kg/zi, doza poate fi crescută la **120 µg/kg/zi** (cu o doză zilnică maximă de 7.200 µg/zi)

Durata tratamentului: Tratament de lungă durată, atât timp cât beneficiul clinic se menține și profilul de siguranță rămâne acceptabil. Se reevaluează oportunitatea continuării tratamentului la 6 luni de la inițiere: dacă nu se poate documenta un beneficiu terapeutic, se va avea în vedere un tratament alternativ și întreruperea Odevixibatum.

Adaptarea numărului de capsule în funcție de greutatea corporală

Tabelul 1: Numărul de capsule de Odevixibatum necesare pentru a atinge doza de 40 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	**Numărul de capsule de 200 µg**	**Numărul de capsule de 400 µg**
între 4 și < 7,5	**1**	Nu se aplică
între 7,5 și < 12,5	**2**	**1**
între 12,5 și < 17,5	**3**	Nu se aplică
între 17,5 și < 25,5	**4**	**2**
între 25,5 și < 35,5	**6**	**3**
între 35,5 și < 45,5	**8**	**4**
între 45,5 și < 55,5	**10**	**5**
≥ 55,5	**12**	**6**

Tabelul 2: Numărul de capsule de Odevixibatum necesare pentru a atinge doza de 120 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)		**Numărul de capsule de 1 200 µg**
între 4 și < 7,5		Nu se aplică
între 7,5 și < 12,5		**1**
între 12,5 și < 17,5		Nu se aplică
între 17,5 și < 25,5		**2**
între 25,5 și < 35,5		**3**
între 35,5 și < 45,5		**4**
între 45,5 și < 55,5		**5**

≥ 55,5	**6**

Doza zilnică maximă: 7 200 µg/zi

Modul de administrare

- Administrare orală, o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente
- Capsulele pot fi **înghițite întregi** cu un pahar cu apă **SAU deschise**, iar conținutul presărat pe o cantitate mică de aliment moale sau dispersat în lichid (apă, lapte, suc), și administrat imediat
- Se evită amestecarea conținutului cu alimente sau lichide fierbinți
- Dacă o doză a fost omisă, pacientul trebuie să ia doza uitată cât mai curând posibil în aceeași zi, dar fără a depăși o doză pe zi

2. Grupe speciale de pacienți

- **Insuficiență renală:** Deoarece excreția renală a Odevixibatumului este neglijabilă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; se recomandă monitorizare clinică standard.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar se recomandă monitorizare atentă a funcției hepatice. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Odevixibatum poate fi administrat cu precauție, cu monitorizare mai frecventă a testelor de funcție hepatică și a evenimentelor adverse

3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea funcției hepatice

- Evaluarea testelor funcției hepatice (ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și directă) este recomandată la toți pacienții **înainte de inițierea** administrării Odevixibatum, cu monitorizare ulterioară conform practicii clinice standard
- La pacienții cu valori crescute inițial și la cei cu creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice după inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă

Diaree și tulburări gastrointestinale

- Diareea a fost raportată ca reacție adversă frecventă asociată utilizării de Odevixibatum și poate duce la deshidratare și tulburări hidroelectrolitice. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a asigura hidratarea corespunzătoare pe durata episoadelor de diaree.
- Se recomandă consilierea părinților/îngrijitorilor pentru recunoașterea semnelor de deshidratare și adaptarea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului dacă diareea este severă sau asociată cu alte semne (de exemplu, diaree cu sânge, vărsături, deshidratare)

Vitamine liposolubile și medicamente lipofile

- Tratamentul cu Odevixibatum, prin reducerea circulației enterohepatice a acizilor biliari, poate avea un impact asupra absorbției medicamentelor și substanțelor liposolubile, inclusiv vitaminele liposolubile (vitaminele A, D, E, K) și contraceptivele orale lipofile
- Evaluarea concentrațiilor serice ale vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E) și a raportului internațional normalizat (INR) este recomandată la toți pacienții înainte de inițierea administrării Odevixibatum, cu monitorizare conform practicii clinice standard
- Se recomandă ajustarea suplimentării cu vitamine liposolubile în funcție de nivelurile serice

Fertilitatea, sarcina și alăptarea ()

- **Femei aflate la vârsta fertilă:** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Odevixibatum. Deoarece absorbția

contraceptivelor orale lipofile poate fi afectată de Odevixibatum, trebuie folosită o metodă contraceptivă de tip barieră (suplimentar sau ca alternativă).

- **Sarcina:** Odevixibatum nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive eficace.
- **Alăptarea:** Nu se știe dacă Odevixibatumul sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri/a se abține de la tratamentul cu Odevixibatum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

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
  - Tulburări de somn
  - Prezența leziunilor de grataj, excoriații
  - Înălțime, greutate, IMC (scor Z pentru vârstă și sex)
  - 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: ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și directă, albumină, INR
  - Acizi biliari serici (în repaus alimentar, dacă este posibil)
  - Nivelul vitaminelor liposolubile: vitamina A, vitamina D (25-OH-vitamina D), vitamina E
  - Hemoleucogramă completă
  - Creatinină serică, uree, clearance-ul creatininei estimat
  - Profil lipidic: colesterol total, HDL, LDL, trigliceride
  - Glicemie, HbA1c (opțional, la copiii mai mari)
- **Documentarea genetică:**
  - Genotip PFIC (tipul de mutații și genele afectate)
- **Evaluarea greutății corporale** pentru calculul dozei inițiale

2. Monitorizare în cursul tratamentului

Tabelul 3: Parametri de monitorizare în cursul tratamentului cu Odevixibatum

Parametru	**La fiecare 3 luni (în primul an)**	**La fiecare 6-12 luni (după primul an)**
Evaluare clinică		
Evaluarea pruritului (intensitate, frecvență, scor clinic); evaluarea calității somnului	X	X
Examen clinic complet	X	X
Monitorizarea greutății, înălțimii, IMC (Z-score)	X	X
Monitorizarea aderenței la tratament	X	X

Evaluarea evenimentelor adverse (diaree, deshidratare, sângerări etc.)	X	X
Teste biochimice		
Acizi biliari serici	X	X
ALT, AST, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și directă, albumină, INR	X	X
Hemoleucogramă	X	X
Vitamine liposolubile (A, D, E)	X (la 6 și 12 luni)	X
Creatinină, clearance creatinină estimat	X	X
Profil lipidic (colesterol, trigliceride)		X

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

- Monitorizarea mai frecventă (la 1-2 luni) poate fi necesară în primele 3-6 luni de tratament sau în cazul evenimentelor adverse
- La pacienții cu creșteri ale testelor hepatice sau cu evenimente adverse semnificative, monitorizarea trebuie intensificată

3. Criterii de răspuns terapeutic

Răspunsul favorabil la tratamentul cu Odevixibatum este definit prin **cel puțin unul** dintre următoarele criterii:

Ameliorare clinică 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 ≤ 1,0 (prurit minim/absent) SAU
- Ameliorarea calității somnului și scăderea frecvenței episoadelor de scărpinat nocturn

Reducere a acizilor biliari serici

- Reducere ≥ 70% a concentrației acizilor biliari serici față de valoarea inițială **SAU**
- Atingerea unei valori a acizilor biliari serici ≤ 70 µmol/L

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

1. Lipsa răspunsului terapeutic: 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 ≥ 70% a acizilor biliari serici SAU ≤ 70 µmol/L ȘI absența oricărei îmbunătățiri subiective raportate de pacient/familie asupra calității vieții/somnului, documentată după **6 luni** de tratament zilnic continuu, în ciuda creșterii dozei la 120 µg/kg/zi (atunci când a fost indicată și administrată)

2. Evenimente adverse severe sau intoleranță

- Diaree severă persistentă (> 3 zile), cu deshidratare sau tulburări hidroelectrolitice semnificative, refractară la măsuri de suport și/sau reducerea temporară a dozei
- Diaree cu sânge (hematochezie) sau diaree asociată cu dureri abdominale severe

- Creșteri marcate ale testelor funcției hepatice (ALT sau AST > 10 × LSN, bilirubină totală > 10 × 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
- Manifestări clinice severe de deficit de vitamine liposolubile (sângerări semnificative, fracturi, rahitism sever), refractare la suplimentare
- Reacții de hipersensibilitate la Odevixibatum sau la excipienți

3. Alte motive

- Lipsa persistentă a aderenței la tratament, în ciuda consilierii și a măsurilor de suport
- Decizia pacientului/familiei de a întrerupe tratamentul
- Sarcină la adolescente (decizie individualizată, în funcție de evaluarea raport beneficiu/risc)
- Progresie către boală hepatică în stadiu terminal cu necesitatea transplantului hepatic (tratamentul cu Odevixibatum se întrerupe la momentul transplantului)

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

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Odevixibatum va fi **inițiat și monitorizat** exclusiv de medici **gastroenterologi pediatri** sau **gastroenterologi**, cu experiență în diagnosticul și managementul colestazelor genetice și al PFIC. 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 DE EVALUARE A PRURITULUI (PRUCISION ObsRO)

Scala PRUCISION Observer-Reported Outcome (ObsRO) este un instrument validat pentru evaluarea impactului pruritului la copiii cu boli hepatice colestatice, inclusiv PFIC.

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 copilului 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 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; scărpinare frecventă, posibile leziuni cutanate
4	Foarte severă	Prurit intolerabil, debilitant; automutilare, hemoragie, cicatrice; interferență majoră cu viața cotidiană

Interpretare:

- **Modificare clinic semnificativă:** Reducere ≥ 1,0 punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** ≤ 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: scărpinare vizibilă, repetată, dar fără leziuni cutanate evidente
3	Severă	Leziuni de grataj: scărpinare 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 ≥ 1,0 punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:** ≤ 1,0 (prurit minim/absent)