

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prezența 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 și suport nutrițional. Opțiunile chirurgicale includ derivația biliară externă parțială sau internă și, în formele severe progresive, transplantul hepatic.

Odevixibatam 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, Odevixibatam 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 pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste**

### **II. Criterii de includere în tratament**

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Odevixibat 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) **ȘI** testare genetică ce evidențiază mutații, în stare de heterozigot, în genele asociate cu PFIC

#### **2. Vârsta $\geq 6$ luni la momentul inițierii tratamentului**

#### **3. Activitate de boală**

- Niveluri crescute ale acizilor biliari serici (ABS)  $\geq 2 \times$  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  $\geq 1,5$

#### **4. Situația terapeutică anterioară**

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

#### **5. Greutate $\geq 4$ kg**

### **III. Criterii de excludere**

Tratamentul cu Odevixibat **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 Odevixibat este foarte scăzută.

#### **2. Status hepatic sever**

- ALT  $> 10 \times$  LSN sau bilirubină totală  $> 10 \times$  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 Odevixibatam 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 Odevixibatam.

##### Adaptarea numărului de capsule în funcție de greutatea corporală

**Tabelul 1: Numărul de capsule de Odevixibatam 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 Odevixibatam necesare pentru a atinge doza de 120 µg/kg/zi**

| Greutate corporală (kg) | Numărul de capsule de 1200 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                             |

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 Odevixibatului 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, Odevixibatul 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 Odevixibatului, 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 Odevixibatul 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 Odevixibatul, 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 Odevixibatului, 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 eficiente în timpul tratamentului cu Odevixibatul. Deoarece absorbția

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

- **Sarcina:** Odevixibat nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc metode contraceptive eficiente.
- **Alăptarea:** Nu se știe dacă Odevixibatul 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 Odevixibat, 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 Odevixibat**

| Parametru                                                                                | La fiecare 3 luni<br>(în primul an) | La fiecare 6-12 luni<br>(după primul an) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Evaluare clinică</b>                                                                  |                                     |                                          |
| 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 |
| <b>Teste biochimice</b>                                                        |                     |   |
| 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 Odevixibatam 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  $\geq 1$  punct pe o scală de 0-4) SAU scor  $\leq 1,0$  (prurit minim/absent) SAU
- Ameliorarea calității somnului și scăderea frecvenței episoadelor de scărpinat nocturn

#### Reducere a acizilor biliari serici

- Reducere  $\geq 70\%$  a concentrației acizilor biliari serici față de valoarea inițială SAU
- Atingerea unei valori a acizilor biliari serici  $\leq 70 \mu\text{mol/L}$

### VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul cu Odevixibatam 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  $\geq 70\%$  a acizilor biliari serici SAU  $\leq 70 \mu\text{mol/L}$  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  $120 \mu\text{g/kg/zi}$  (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  $> 10 \times$  LSN, bilirubină totală  $> 10 \times$  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 Odevixibat 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 Odevixibat se întrerupe la momentul transplantului)

***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*

## VII. Prescriptori

Tratamentul cu Odevixibat 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  $\geq 1,0$  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: 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  $\geq 1,0$  punct față de valoarea inițială
- **Scor țintă:**  $\leq 1,0$  (prurit minim/absent)