

**Documento de posicionamiento del Grupo de trabajo de Hepatología de la SEGHNP,
con el apoyo consensuado de la AEEH y con el respaldo de la Federación Española de
enfermos y Trasplantados de Hígado, sobre las restricciones clínicas en el uso de los
inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares en pacientes con síndrome de
Alagille**

Índice

Introducción. Justificación de este documento de consenso..... 3

1. Situación actual 4

1.1 Indicación del inhibidor del IBAT5

1.2 Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos5

1.3 Requisitos de las Comisiones de Farmacia5

2. Evidencia científica 6

2.1 Ensayos Clínicos (EECC)6

2.2 Ensayos de evidencia en vida real8

3. Posicionamiento del grupo de trabajo 12

4. Conclusiones del grupo de trabajo, con el apoyo consensuado de la AEEH..... 13

Firmantes del documento 15

Abreviaturas y referencias..... 17

Introducción. Justificación de este documento de consenso

Este grupo de trabajo, formado por especialistas en hepatología pediátrica de centros especializados en España, con el apoyo consensuado de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y con el respaldo de la Federación Española de enfermos y Trasplantados de Hígado (FNETH), desea señalar al Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la discrepancia entre las condiciones de financiación actuales de inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares (IBAT, por sus siglas en inglés), la evidencia científica y la práctica en vida real en el tratamiento del síndrome de Alagille (SALG).

En este contexto, en la decisión de financiar un inhibidor del IBAT comercializado en la actualidad en España para el tratamiento del SALG, la resolución introdujo medidas para evaluar el éxito del tratamiento y la respuesta del paciente. Estas medidas se basan en los criterios de respuesta y las herramientas del ensayo clínico ICONIC, que fueron el nivel de ácidos biliares séricos (ABs), o una mejoría en la escala ItchRO para evaluar el prurito colestásico.

En la práctica clínica, el objetivo que los médicos buscamos alcanzar con el uso de los inhibidores del IBAT es, ante todo, el alivio del prurito (el mayor condicionante de la calidad de vida de estos pacientes) y evitar el trasplante hepático en pacientes con SALG.

En el estudio ICONIC, sólo algunos pacientes presentaron una correlación clara entre niveles anormales de ABs y prurito. Esta correlación débil entre los niveles de ABs y la mejora del prurito también se pone de manifiesto en dos estudios en vida real; uno con una cohorte francesa y otro con una cohorte italiana. Esto significa que para un paciente con prurito que responda bien al tratamiento al inhibidor del IBAT, pero que presente una disminución parcial o nula de ABs, ante las medidas impuestas actuales sería necesario suspender el tratamiento con inhibidores del IBAT debido a los criterios de financiación. Esto sitúa al médico, al paciente y al cuidador en una situación paradójica en la que se tiene que interrumpir un tratamiento que ha resultado clínicamente efectivo y el paciente se ve obligado a volver a la situación de inicio. En nuestra opinión, en este caso, sería lógico tener en cuenta la respuesta clínica al tratamiento para no tener que suspenderlo si clínicamente el paciente ha tenido una mejoría del prurito.

Consideramos que es fundamental adaptar los criterios de financiación a la práctica clínica teniendo en cuenta los resultados relevantes y significativos para el paciente y el cuidador.

Las siguientes líneas explican la evidencia detrás de la posición de este grupo.

Esperamos que se tengan en cuenta con el fin de conseguir adecuar las necesarias medidas de respuesta que se incorporan en los procesos de financiación de las terapias, con la práctica clínica en vida real y, sobre todo, con el potencial beneficio para los pacientes.

1. Situación actual

El SALG es una enfermedad rara (con una prevalencia aproximada de 1/70.000)¹ y multisistémica de origen genético.²

Se estima que casi el 95% de los individuos con SALG tienen una variante patogénica en el gen JAG1,³ que codifica un ligando de la vía Notch.⁴ Más recientemente, se ha descrito un pequeño grupo de pacientes con SALG que presenta una variante en NOTCH2, que codifica un receptor de señalización Notch.³ JAG1 y NOTCH2 son proteínas transmembrana y su interacción directa provoca la escisión y translocación nuclear de una región intracelular de NOTCH2 que interactúa con factores de transcripción para influir en la expresión génica. Como el número de variantes identificadas en JAG1 ha aumentado con los años (actualmente existen más de 600 variantes publicadas), se ha demostrado que las variantes de pérdida de función son el tipo de variante más frecuente, y se ha propuesto un patomecanismo de haploinsuficiencia.³

A pesar de que no se han encontrado correlaciones genotipo-fenotipo en ningún sistema orgánico,⁴ se ha planteado la hipótesis de que los genes modificadores pueden modular los efectos de las variantes patogénicas de JAG1 y NOTCH2.³

Existe un amplio espectro de variabilidad clínica en el SALG, desde enfermedades hepáticas o cardíacas potencialmente mortales hasta manifestaciones subclínicas. Esta expresividad tan variable se observa incluso entre individuos de la misma familia con la misma variante patogénica.³

A nivel hepático, el SALG se caracteriza por presentar anomalías en los conductos biliares y una reducción en su cantidad, produciendo colestasis. Esto conduce a la acumulación de bilis en el hígado, dañando el tejido hepático normal y sustituyéndolo por tejido cicatricial, conocido como fibrosis, lo que impide un funcionamiento adecuado del hígado.^{3,4} La historia natural de la colestasis en el SALG demuestra una carga de enfermedad hepática con colestasis profunda temprana y una “segunda oleada” en la infancia tardía con el desarrollo de hipertensión portal. Esta fase de hipertensión portal se asocia con complicaciones clínicamente impactantes como ascitis y a la necesidad de trasplante hepático.⁵ Los síntomas asociados pueden incluir ictericia, prurito, hipercolesterolemia, defectos en el crecimiento y la aparición de depósitos de colesterol en la piel, conocidos como xantomas.^{3,4} Estos síntomas relacionados con la colestasis se relacionan con un marcado deterioro de la calidad de vida de los pacientes, especialmente el prurito intenso,⁶ el cual se desarrolla precozmente y a menudo resulta más grave que el grado de colestasis medido por los indicadores de laboratorio. Según el estudio de historia natural de la enfermedad publicado por el grupo del GALA, casi un 60% de los pacientes fallecen o requieren un trasplante de hígado antes de los 18 años de edad. Entre los pacientes trasplantados, el 75% recibían el trasplante antes de los 5 años de edad (edad media 2,8 años). La principal indicación de trasplante en un 72% de los casos eran las complicaciones relacionadas con la colestasis, especialmente el prurito.⁷

A pesar del amplio conocimiento que se tiene acerca de las características de la enfermedad, actualmente no existe un tratamiento curativo.² Para tratar los síntomas de prurito y xantomas que suelen acompañar al rasgo colestásico de la enfermedad se han utilizado medicamentos fuera de indicación, como el ácido ursodesoxicólico, la colestiramina, la rifampicina, la naltrexona y, más recientemente, la sertralina. A veces son necesarias intervenciones más invasivas, como

la derivación biliar y el trasplante hepático, para tratar el prurito refractario o la hepatopatía progresiva. La enfermedad cardíaca compleja se trata quirúrgicamente cuando los síntomas lo indican, y las manifestaciones menos graves se tratan según dicte la lesión cardíaca y la gravedad.²

1.1 Indicación del inhibidor del IBAT

Actualmente sólo existe un medicamento financiado en España para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG⁸ y posee dos indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés):

- El prurito colestásico causado por el síndrome de SALG en pacientes a partir de los 2 meses de edad.⁹
- La colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) en pacientes a partir de los 3 meses de edad.¹⁰

En España, este medicamento está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG de 2 meses de edad y mayores.¹⁰

De acuerdo con las condiciones de financiación se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes para los que no se pueda establecer un beneficio terapéutico después de 3 meses de tratamiento diario continuo.¹⁰

1.2 Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos

En mayo de 2024, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos aprobó la financiación Livmarli® (maralixibat) para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con SALG, introduciendo las siguientes restricciones:¹¹

- Pacientes con diagnóstico confirmado de SALG que presenten **prurito colestásico con una puntuación de, al menos, 2 puntos** en la escala ItchRO(Obs), equivalente a prurito moderado.¹¹
- Criterio de parada a los 3 meses de tratamiento, para los pacientes que no sean respondedores al mismo. Se considera paciente respondedor el que a los 3 meses de tratamiento presente una reducción de, al menos, 1 punto en la escala ItchRO (Obs) junto con una reducción del 30% en ABs desde el valor basal.¹⁰

1.3 Requisitos de las Comisiones de Farmacia

Las Comisiones de Farmacia de los Hospitales establecen los siguientes requisitos para la continuación del tratamiento con el inhibidor del IBAT:

- El paciente debe presentar una **reducción de 1 punto en la escala de prurito y 30% en ABs** a los 3 meses de inicio del tratamiento.

2. Evidencia científica

2.1 Ensayos Clínicos (EECC)

El mecanismo de acción (MoA, por sus siglas en inglés) de los inhibidores del IBAT consiste en bloquear una proteína conocida como IBAT que ayuda a transportar los ácidos biliares (AB) del intestino a la sangre y al hígado, reabsorbiéndolos a nivel del íleon terminal para que sean transportados al hígado mediante la circulación portal. Al inhibir el IBAT, el medicamento reduce la cantidad de AB que se transporta desde el intestino hasta el hígado. Esto hace que se elimine del organismo un exceso de AB por las heces, con lo que se reduce su acumulación y eventualmente se alivian los síntomas del prurito colestásico.⁹

La seguridad y eficacia a largo plazo del inhibidor del IBAT se estudiaron en el ensayo clínico ICONIC.¹²

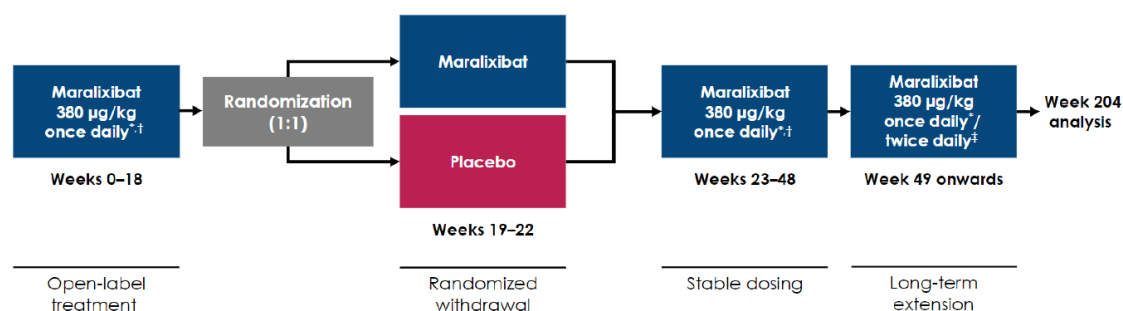


Figura 1. Diseño del estudio ICONIC. Gonzales, *et al.* 2021.

En el estudio ICONIC se seleccionaron pacientes con SALG con niveles de ABs por encima de 3 veces el límite superior de normalidad, y prurito intratable.¹²

Durante las 18 primeras semanas todos los pacientes (n=31) recibieron el inhibidor del IBAT a razón de 380 µg/kg de peso corporal una vez al día. Durante las semanas 19-22, los pacientes fueron aleatorizados en un esquema 1:1 para continuar el tratamiento con el inhibidor del IBAT o recibir placebo.^{9,12} Los resultados demostraron que la mayoría de los pacientes que continuaron el tratamiento con el inhibidor del IBAT seguían presentando una reducción significativa tanto del prurito como de los niveles de ABs, mientras que los que cambiaron el tratamiento a placebo experimentaron aumentos significativos (Figura 2).^{9,12}

Tras este periodo de retirada aleatorizado, todos los pacientes recibieron de nuevo el inhibidor del IBAT en régimen abierto a una dosis de 380 µg/kg una vez al día hasta la semana 48. Cuando los pacientes que tomaron placebo reanudaron el tratamiento con el inhibidor del IBAT, sus niveles de prurito y de ABs se redujeron a los niveles observados anteriormente con el inhibidor del IBAT (Figura 2).^{9,12}

A partir de la semana 49, los pacientes continuaron recibiendo una dosis del inhibidor del IBAT de 380 µg/kg una o dos veces al día.¹²

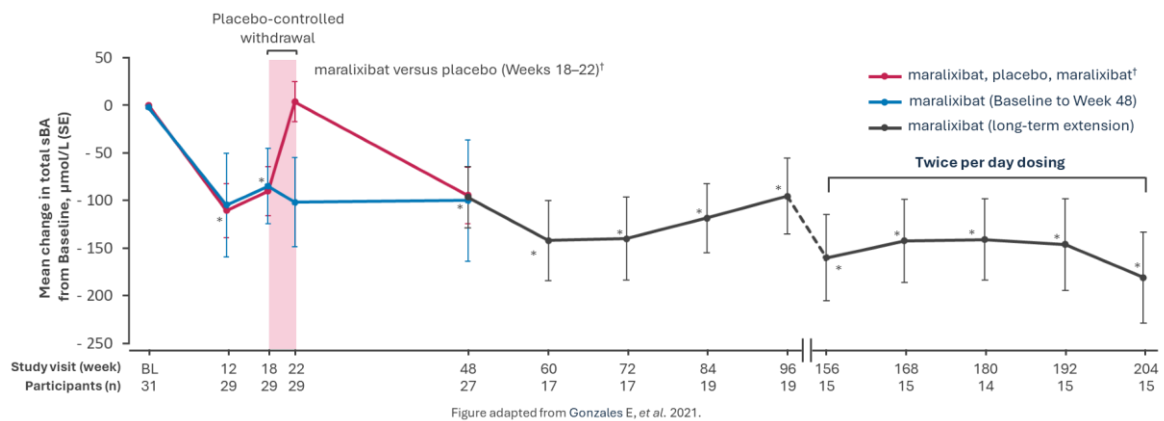


Figura 2. Cambios en los niveles de ABs. Gonzales, *et al.* 2021.

A pesar de que se ha observado una correlación entre la reducción de ABs y la mejoría del prurito, esta correlación se considera débil y existe una amplia variabilidad entre sujetos. El criterio de valoración principal del estudio ICONIC fue la reducción del 50% de ABs. Sin embargo, esta decisión no se debió a consideraciones clínicas, sino que fue establecido con el objetivo de aumentar la probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos medibles objetivamente.¹²

El estudio ICONIC demostró que el efecto medio sobre el prurito en el conjunto de la población estudiada, incluyendo aquellos pacientes que redujeron sus niveles de ABs en menor porcentaje del 50%, no difiere del efecto obtenido en la subpoblación que mostró una reducción mayor del 50%, lo que confirma la débil correlación entre ambos parámetros.¹² Por tanto, se observó que, a pesar de que los pacientes con una mayor reducción de ABs tienen más probabilidades de conseguir también un mayor impacto sobre el prurito, hay un número significativo de pacientes que muestran un control del prurito, a pesar de reducciones menores de ABs (Figura 3).¹²

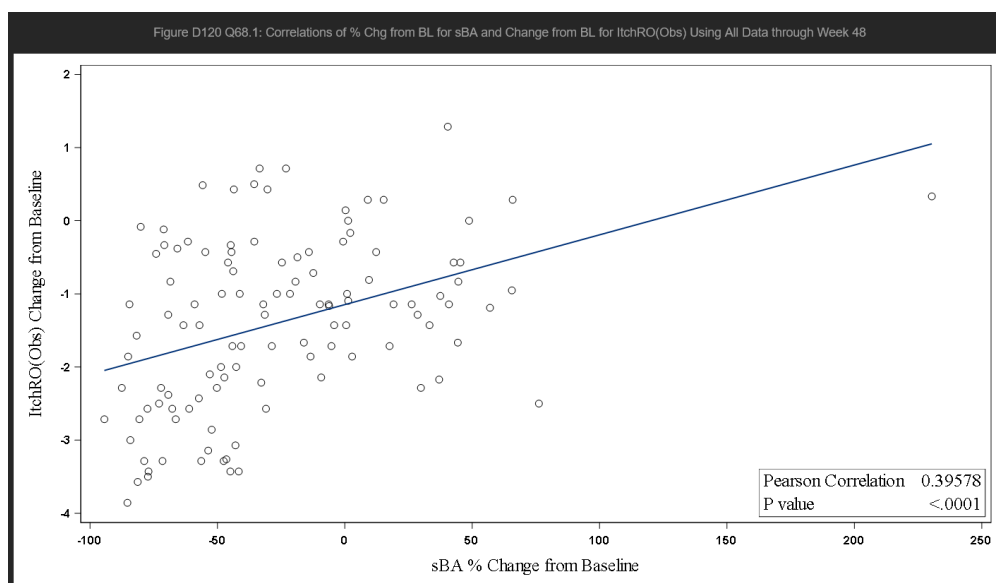


Figura 3. Correlación entre el cambio porcentual en los niveles de ABs y en los niveles en prurito según la escala ItchRO(Obs) utilizando todos los datos hasta la semana 48. Gonzales, *et al.* 2021.

Cabe destacar que, en conjunto, la totalidad de la población de ICONIC mostró una reducción media de ABs de 88 $\mu\text{mol/L}$, lo que supone una reducción del 31%, y esta se mantuvo esencialmente estable hasta la semana 48 (-96 $\mu\text{mol/L}$).¹² Por lo tanto, las reducciones medias en torno al 30% representan el efecto medio real del fármaco en una población no seleccionada, y están vinculadas a los numerosos beneficios clínicos observados en el ensayo (crecimiento, sueño, calidad de vida, xantomas). Estos datos son los utilizados por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos para establecer el criterio de parada descrito en el apartado 1.2 de este documento.

Estos efectos a largo plazo no pueden ser evaluados en el momento actual, debido a la corta experiencia en el uso de este tratamiento y es necesario poder evaluar su efecto a más largo plazo.

Por otro lado, en el estudio ASSERT se estudiaron los cambios en los niveles de ABs, prurito y problemas para dormir en pacientes con patologías colestásicas tratados con otro inhibidor del IBAT durante 4 semanas.¹³

En dicho estudio se concluyó que pueden conseguirse reducciones clínicamente significativas del prurito independientemente del porcentaje de reducción de los ABs.¹³ Esto implica que los pacientes con reducciones relativamente bajas de ABs, es decir, de menos del 50 %, aún podrían conseguir reducciones clínicamente significativas del prurito.

Además, en el estudio ASSERT también se observó que la ratio individual entre el cambio en el prurito y el cambio en los ABs varía ampliamente entre los pacientes (Figura 4).¹³

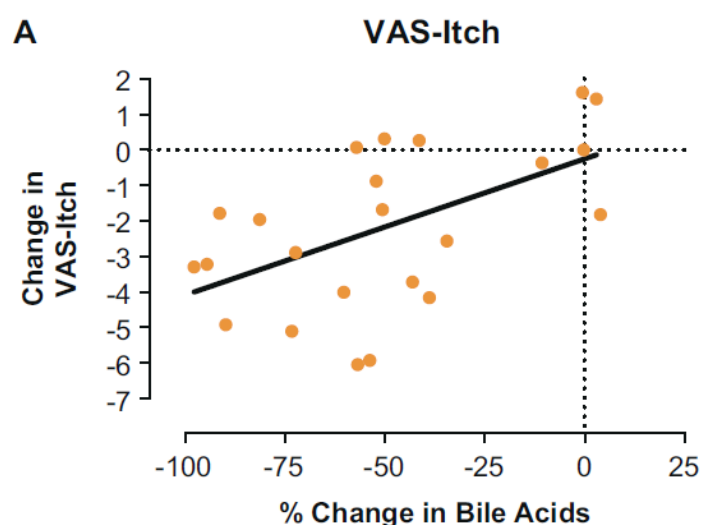


Figura 4. Correlación entre el cambio en los niveles de prurito y el cambio porcentual en los niveles de ABs. Baumann, *et al.* 2021.

2.2 Ensayos de evidencia en vida real

Para conocer más acerca de cómo los inhibidores del IBATi pueden cambiar la historia natural del SALG, se llevó a cabo el **estudio retrospectivo The Global ALagille Alliance (GALA)**.¹⁴ En el estudio GALA participaron pacientes tratados con el inhibidor del IBAT de 79 centros en 38 países. Se utiliza una cohorte de tratamiento que incluye los 84 pacientes con SALG que

participaron en los ensayos clínicos con el inhibidor del IBAT y una cohorte *real-world natural history* de comparación de 469 pacientes con tratamiento convencional “seleccionada” dentro del registro. Los dos grupos se balancearon según algunas características de los pacientes.¹⁴

Los resultados obtenidos en el estudio GALA mostraron una supervivencia libre de eventos a los 6 años del 71,4% en los eventos clínicos relacionados con el SALG en el grupo tratado con el inhibidor del IBAT en comparación con la cohorte de control, que fue del 50%. Estos eventos clínicos relacionados con el SALG fueron: manifestaciones de hipertensión portal (es decir, varices endoscópicas o ascitis que requiriera tratamiento), derivación biliar quirúrgica, trasplante hepático o muerte.¹⁴

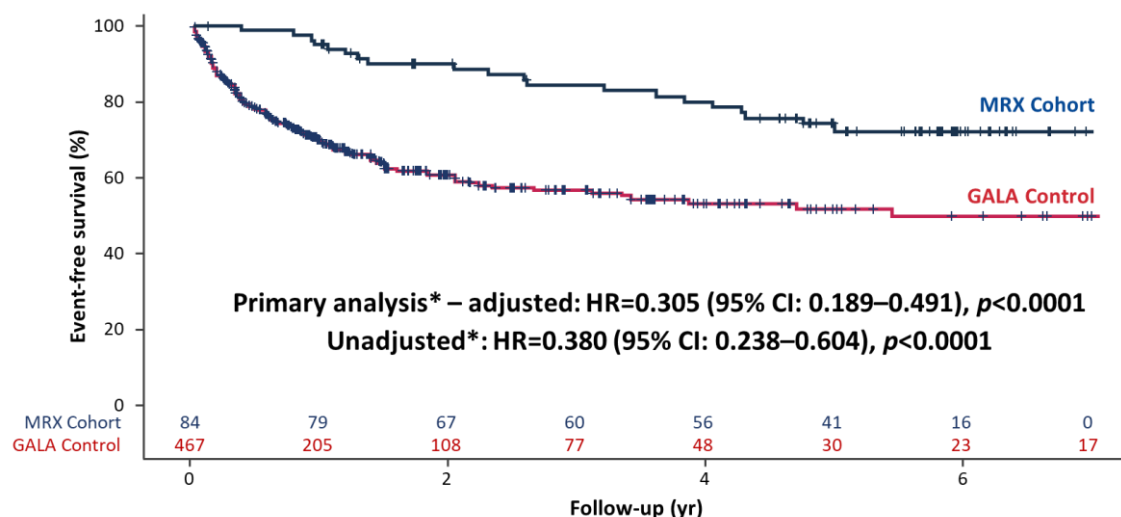


Figura 5. Supervivencia libre de eventos de la cohorte tratada con el inhibidor del IBAT y la cohorte control en el estudio GALA. Hansen, *et al.* 2024.

El estudio GALA, al igual que el estudio ICONIC, no demostró una correlación directa entre la reducción de más del 50% en los niveles de ABs y la reducción del prurito.

En Europa, se han desarrollado dos ensayos para evaluar la eficacia y seguridad del inhibidor del IBAT en vida real, uno en Italia (estudio MAREA¹⁵), que contaba con una cohorte de pacientes con SALG moderado y otro en Francia, cuyos pacientes presentaban una patología más grave.¹⁶

En el **estudio italiano MAREA**, se establecieron dos tipos de respuestas: se consideró respuesta parcial cuando había una reducción de, al menos, el 25% en los niveles de ABs y de, al menos, 1 punto en la escala de prurito ItchRO. Por otro lado, se consideró respuesta completa la reducción de, al menos, el 25% en los niveles de ABs obteniendo niveles iguales o inferiores a 70 $\mu\text{mol/L}$, y la reducción de, al menos, 1 punto en la escala ItchRO. En este estudio, los pacientes tratados con el inhibidor del IBAT presentaron respuesta al tratamiento hasta el mes 12. Un 70% de los pacientes fueron respondedores parciales y un 50%, respondedores totales, según los criterios establecidos del estudio.¹⁵

En cuanto a la respuesta en ABs (Figura 6), el 70% de los pacientes presentaron respuesta completa y el 55% presentaron respuesta parcial, mientras que el 80% de los pacientes presentaron una respuesta completa a prurito en el estudio MAREA y solo un paciente presentó respuesta parcial (Figura 7).¹⁵

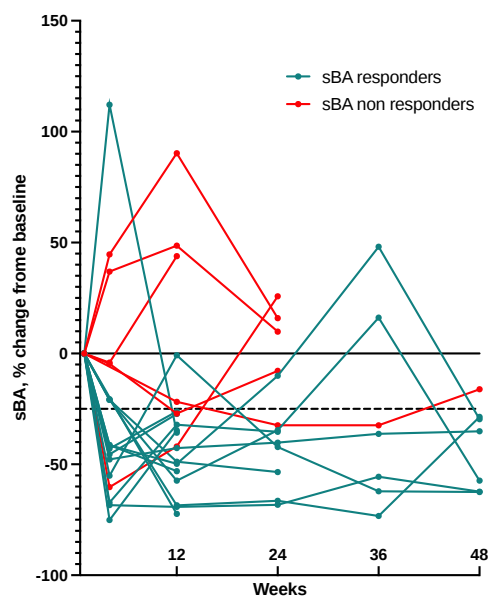


Figura 6. Cambio porcentual de los niveles de ABs con respecto al nivel basal en el estudio MAREA.
Matarazzo L, *et al.* 2023.

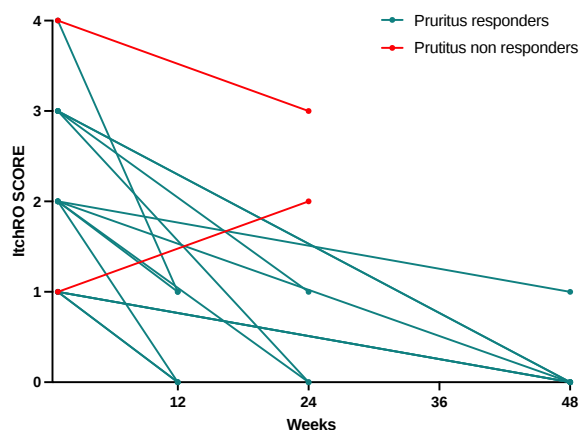


Figura 7. Cambios en la puntuación de prurito según la escala ItchRO en el estudio MAREA.
Matarazzo L, *et al.* 2023.

En el **estudio de la cohorte francesa**, el 58% de los pacientes tratados con el inhibidor del IBAT presentaron una reducción en los niveles de ABs de, al menos, el 30% en algún momento (Figura 8), mientras que la respuesta al prurito se observó en todos los pacientes, con una disminución de, al menos, 3 puntos en la escala analógica visual de picor (VAIS, por sus siglas en inglés) al menos una vez durante el seguimiento en el 87% de los pacientes (Figura 9).¹⁶

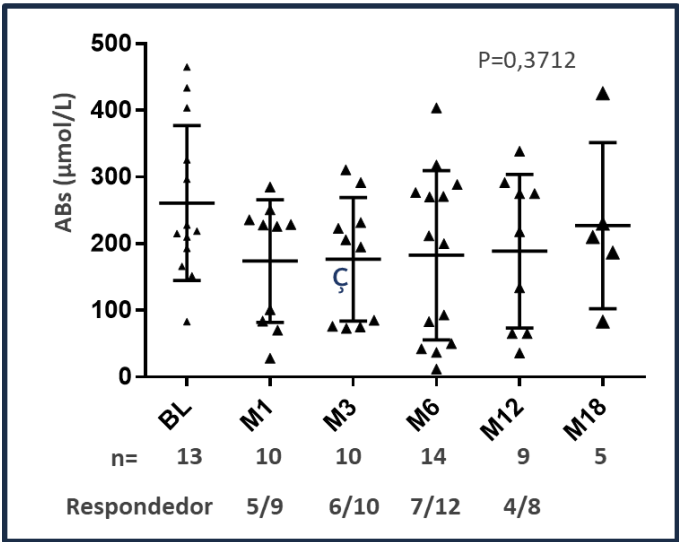


Figura 8. Respuesta de ABs en el estudio de la cohorte francesa. Thebaut A, *et al.* 2023.

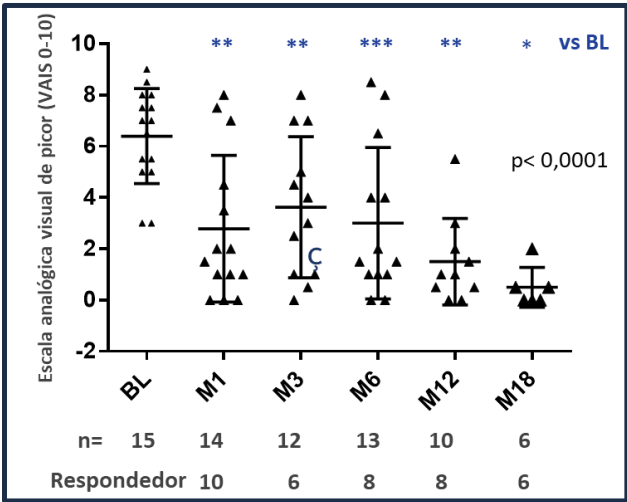


Figura 9. Respuesta de prurito en el estudio de la cohorte francesa. Thebaut A, *et al.* 2023.

3. Posicionamiento del grupo de trabajo

Actualmente, no existe un protocolo unificado en cuanto a la valoración del prurito en España. Los servicios de hepatología pediátrica utilizan diferentes metodologías para evaluar el prurito de los pacientes: entrevista con el especialista y/o evaluación a través de escalas (ItchRO (Obs),¹⁷ PRUCISION,¹⁸ VAIS,¹⁹ 5-D Itch Scale,¹⁹ Pruritus Severity Scale,²⁰ etc.).

En algunos centros no se utilizan herramientas, como las escalas de picor, para ello, sino que son los propios especialistas los que, a través de la entrevista con el paciente y sus padres/cuidadores, y gracias a su experiencia clínica, establecen el nivel de prurito que presenta. Para realizar esta valoración, los clínicos suelen basarse en múltiples factores, como la valoración de la familia, la calidad del sueño, el impacto que tiene el prurito en la vida del paciente y las relaciones interpersonales, lo cual también depende de la edad y de la propia persona, entre otros factores. Además, a raíz del establecimiento de la reducción de, al menos, 1 punto en la escala ItchRO(Obs) como parte de la definición de paciente respondedor por parte de las Comisiones de Farmacia, algunos servicios han adoptado la utilización de dicha escala para realizar la valoración del prurito de sus pacientes. Sin embargo, a pesar de que una escala presenta las ventajas de ser una herramienta objetiva, rápida y reproducible, en algunas ocasiones, el resultado que se obtiene con ella no coincide con el criterio del especialista en cuanto a la gravedad del prurito. Otra limitación de la medición del prurito a través de escalas es la información que pueden proporcionar sobre la calidad de vida de los pacientes, ya que un mismo nivel de prurito puede tener un impacto diferente en la calidad de vida de cada persona.

También existen diferentes abordajes en cuanto al profesional implicado en la evaluación del prurito ya que en algunos centros es el especialista el que realiza la evaluación, especialmente en aquellos en los que se establece a partir de la entrevista con el paciente y sus familiares, y en otros, es el servicio de enfermería el que se encarga de pasar la escala de valoración de prurito.

Además, debido a la gran fluctuación en el tiempo que puede presentar el prurito, su medición en un momento determinado puede no ser representativa del estado real del paciente.

Debido a la falta de homogeneidad en la valoración del prurito derivada de los distintos métodos utilizados, la subjetividad de algunos y la fluctuación del prurito en el tiempo, parece necesario el establecimiento de un criterio medible, objetivo, reproducible, rápido y fiable para evaluar el nivel de prurito que presentan los pacientes de una manera estandarizada.

Es por esto que se ha establecido la reducción de los niveles de ABs como condición para la continuación del tratamiento con el inhibidor del IBAT tras 3 meses. Ya que el inhibidor del IBAT es un fármaco indicado para el prurito colestásico, sería lógico determinar si está resultando efectivo o no a través de la respuesta al prurito que presente el paciente. Por lo que se ha visto tanto en los ensayos clínicos como en los ensayos de evidencia en vida real previamente descritos y en la práctica clínica del grupo de expertos, la correlación de los niveles de ABs y la mejora del prurito no es fuerte, observándose respuestas al prurito en pacientes cuyos niveles de ABs no se alcanzaron a reducir el 30% que estipulan las Comisiones de Farmacia Hospitalarias para mantener el tratamiento. Esta débil correlación entre ambos parámetros pone de manifiesto la necesidad de establecer otro biomarcador adecuado para justificar la respuesta al

tratamiento de manera objetiva, reproducible, fiable y con posibilidad de ser usado en la práctica clínica.

4. Conclusiones del grupo de trabajo, con el apoyo consensuado de la AEEH

- Las actuales restricciones con respecto al uso de los inhibidores del IBAT no se adaptan a la **práctica clínica real**.
- La pauta, continuación o discontinuación de un tratamiento ha de basarse en **criterios médicos** sustentados con evidencia científica.
- En ocasiones, la puntuación de prurito obtenida a través de escalas no se corresponde con la puntuación que el especialista puede establecer a través de una entrevista con el paciente y su familia según su **experiencia clínica**.
- La puntuación de prurito determinada por las escalas no representa necesariamente el **impacto en la calidad de vida** que dicho síntoma puede tener en la calidad de vida de las personas ya que una misma puntuación de prurito puede afectar de distinta manera a cada paciente.
- La falta de uniformidad a la hora de realizar la valoración del prurito, sumada a la fluctuación que lo caracteriza hace necesario establecer un **criterio objetivo, reproducible y medible**, que permita evaluar la mejoría del prurito de manera eficaz.
- Los resultados obtenidos en EECC, ensayos en vida real y en la práctica clínica establecen una **correlación débil** entre la **reducción de los ABs** y la **mejoría del prurito**, lo que aumenta la necesidad de establecer un criterio de medida objetivo.
- Para determinar dicho criterio de medida objetivo que permita cuantificar la mejoría del prurito es necesaria más investigación y tratar al mayor número de pacientes posible para poder así generar suficiente **evidencia científica**.
- A la espera del desarrollo de métodos objetivos y medibles basados en la evidencia científica para poder cuantificar la respuesta al tratamiento con los inhibidores del IBAT, sugerimos la **modificación de los criterios de obligado cumplimiento** establecidos para poder seguir ofreciendo este tratamiento a aquellos pacientes que hayan presentado un **beneficio clínico objetivado mediante una mejoría de, al menos, 1 punto en la escala de prurito ItchRO**, teniendo en cuenta la **valoración del clínico responsable antes de suspender el tratamiento** en aquellos casos que no cumplan ambos criterios de respuesta.
- Hay un porcentaje de pacientes no respondedores, pero hay otros que **siendo respondedores pueden tardar más de 3 meses en hacerlo**. Es por esto que sugerimos

que el tiempo de valoración de la respuesta al tratamiento se amplíe de 3 a 6-12 meses, puesto que se ha visto que hay pacientes que tardan más de 3 meses en responder. Y también en este sentido, habría que tener en cuenta que los efectos a largo plazo no van a poder ser evaluados en tan corto periodo de tiempo (mejoría del estado nutricional, disminución del número de pacientes con fibrosis hepática y que precisen trasplante hepático).

- En aquellos pacientes en los que se hubiera tenido que retirar el tratamiento por no cumplir los criterios y hayan empeorado, **se recomienda valorar la posibilidad de reintroducir el tratamiento,** dado que son pacientes que podrían conseguir resultados clínicos significativos.

Firmantes del documento

En representación del grupo de trabajo de hepatología de la **Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica**, SEGHNP:

DocuSigned by:

2C4763FFAB2B427...

Dra. María Legarda,

*Servicio de Gastroenterología, Hepatología y
Nutrición Pediátrica en Hospital
Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia.*

DocuSigned by:

8CC8187DC8EF46C...

Dra. Cristina Molera,

*Servicio de Gastroenterología, Hepatología y
Nutrición Pediátrica en Hospital Sant Joan de
Déu, Barcelona.*

Firmado por:

59B635B3CFBF431...

Dr. Jesús Quintero,

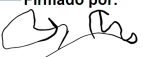
*Unidad de Hepatología Pediátrica y
Trasplante Hepático. Hospital Universitario
Vall d'Hebron, Barcelona.*

Signed by:

F2D9A7E7C80B484...

Dra. María Mercadal,

*Servicio de Gastroenterología, Hepatología,
Soporte Nutricional y Trasplantes Hepáticos
Pediátricos del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.*

Firmado por:

246BC9173B154CF...

Dra. Gema Muñoz,

*Unidad de Hepatología Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz,
Madrid.*

Dra. Begoña Polo,

*Unidad de Gastroenterología y
Hepatología Pediátrica. Hospital
Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.*

Firmado por:

07A525A30F3E474...

Dra. María Rubio,

*Sección de Gastroenterología, Hepatología y
Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Virgen
del Rocío, Sevilla.*

DocuSigned by:
Rafael González de Caldas
41E5F5CDAA58496...

Dra. Rafael González de Caldas,

*Unidad de coordinación y seguimiento de
pacientes pediátricos trasplantados de hígado.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

En representación de la **Asociación Española para el Estudio del Hígado, AEEH:**

DocuSigned by:
Rafael Bañares
1D2DE6EAC894457...

Dr. Rafael Bañares,

*Servicio de Aparato Digestivo del Hospital
Gregorio Marañón.*

DocuSigned by:
Alejandro Forner
3BFB39BB58324EB...

Dr. Alejandro Forner,

*Unidad de Oncología Hepática (BCLC) del
Hospital Clínic, Barcelona*

En representación de la **Federación Española de Enfermos y Trasplantados de Hígado, FNETH:**

Firmado por:
Eva Pérez Bech
08615A8A27954DE...

Eva Pérez Bech

*Presidenta de la Federación Española de
Enfermos y Trasplantados de Hígado.*

Abreviaturas y referencias

AB: ácidos biliares; **ABs:** ácidos biliares séricos; **SALG:** síndrome de Alagille; **EECC:** ensayos clínicos; **EMA:** Agencia Europea del Medicamento; **GALA:** Global ALagille Alliance; **IBAT:** transportador ileal de ácidos biliares; **IBATi:** inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares; **IchRO(Obs):** resultado informado de picazón según observador; **MoA:** mecanismo de acción; **PFIC:** colestasis intrahepática familiar progresiva; **SEGHNP:** Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; **UE:** Unión Europea; **VAIS:** escala analógica visual de picor

1. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Síndrome de Alagille. Disponible en <https://www.orpha.net/es/disease/detail/52>. Último acceso: noviembre 2024.
2. Gilbert MA, Spinner NB. Alagille syndrome: Genetics and Functional Models. *Curr Pathobiol Rep.* 2017 Sep;5(3):233-241.
3. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2021 Nov;41(4):525-537.
4. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov;22(4):625-641.
5. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, *et al.* Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun.* 2020 Jan 22;4(3):387-398
6. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, *et al.* Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jan;52(1):84-9.
7. Vandriel SM, Li LT, She H, *et al.* Natural History of Liver Disease in a Large International Cohort of Children with Alagille syndrome: Results from The GALA Study. *Hepatology.* 2023;77(2):512-529.
8. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cloruro de maralixibat para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes con síndrome de Alagille. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-228-Livmarli-cloruro-maralixibat.pdf>. Último acceso: octubre 2024.
9. EPAR maralixibat. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/livmarli-epar-medicine-overview_es.pdf. Último acceso: octubre 2024.
10. Ficha Técnica maralixibat CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221704001/FT_1221704001.html. Último acceso: octubre 2024.
11. Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 247 de 22 de mayo de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_247.pdf. Último acceso: octubre 2024.
12. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, *et al.* *Lancet.* 2021;398(10311):1581–1592.
13. U. Baumann, E. Sturm, F. Lacaille, *et al.* *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 45 (2021) 101751.

14. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, *et al.* Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology*. 2024 Jun 1;79(6):1279-1292.
15. Matarazzo L, *et al.* ESPGHAN 2023 HO-020.
16. Thebaut A, *et al.* ESPGHAN 2023, HO-007.
17. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, *et al.* Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *Patient*. 2018 Feb;11(1):69-821.
18. Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, *et al.* Adv Ther [Internet]. Validation of the PRUCISION Instruments in Pediatric Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2022;39(11):5105–25.
19. Reich A, Bożek A, Janiszewska K, *et al.* Reich A, Bożek A, Janiszewska K, *et al.* *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–7. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–7.
20. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, *et al.* The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):587-93.