

**Informativa farmaco: Livmarli - Sindrome di Alagille (ALGS)**

Data di redazione: 30/01/2024

<b>N. istruttoria</b>	<b>2024-6</b>
<b>Obiettivo dell'istruttoria</b>	<b>Individuazione Centri prescrittori</b>
<b>Nome commerciale</b>	<b>LIVMARLI</b>
<b>Principio attivo</b>	<b>Maralixibat</b>
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	Trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età pari e superiore a due mesi
<b>Classificazione</b> (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	<b>Nuova entità terapeutica</b>
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 686/2023 GU n. 283 del 04-12-2023
<b>Ditta produttrice</b>	Mirum Pharmaceutichals Int. B.V.
<b>ATC e descrizione</b>	A05AX04 Apparato gastrointestinale e metabolismo Altri farmaci per la terapia biliare
<b>Formulazione</b>	Soluzione orale
<b>Dosaggio</b>	285 mg in 30 mL
<b>Posologia</b>	Dose iniziale: 190 mcg/kg/die x 7 gg Dose mantenimento (dal giorno 8 in poi): 380 mcg/kg/die  Un trattamento alternativo deve essere preso in considerazione nei pazienti per i quali non può essere stabilito alcun beneficio dopo 3 mesi di trattamento quotidiano continuo con maralixibat.  La Tabella 1 riporta il volume in mL di soluzione da somministrare per ciascun intervallo di peso corporeo.

Tabella 1: Volume della dose singola in base al peso del paziente

Peso del paziente (kg)	Dal giorno 1 al giorno 7 (190 µg/kg una volta al giorno)		Dal giorno 8 in avanti (380 µg/kg una volta al giorno)	
	Volume della singola somministrazione giornaliera (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (mL)	Volume della singola somministrazione giornaliera (mL)	Dimensione della siringa per somministrazione orale (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	2,5		
70 o superiore	1,5	3	3	

**Meccanismo di azione**

La sindrome di Alagille è una patologia autosomica dominante, caratterizzata da La sindrome di Alagille (AGS) è caratterizzata da colestasi cronica da paucità dei dotti biliari interlobulari, stenosi periferica dei rami dell'arteria polmonare, anomalie dei segmenti vertebrali, facies caratteristica, embriotoxon posteriore/anomalie del segmento anteriore, retinite pigmentosa e displasia renale.

Maralixibat è un inibitore reversibile, potente e selettivo del trasportatore degli acidi biliari ileali (IBAT), con assorbimento minimo. Maralixibat agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone l'eliminazione attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero e pertanto contrastando la colestasi, caratteristica della patologia.

EPAR - Procedure No. EMEA/H/C/005857/0000

**Farmaco innovativo** (ai sensi della determina n. 1535/2017)

“Non innovativo”

	Report valutazione innovatività AIFA - Versione 1.0_CTS aprile 2023
<b>Bisogno terapeutico</b>	Importante
<b>Valore terapeutico aggiunto</b>	Moderato
<b>Qualità delle prove</b>	Molto bassa

**Accesso al Fondo** (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)

No

**Classificazione ai fini della rimborsabilità**

H

**Classificazione ai fini della fornitura**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti identificati dalle regioni (RRL).

**Nota AIFA**

No

**PT/PHT**

No

**Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)**

285 mg, 1 fl - € 35.200

**Ulteriori condizioni negoziali**

Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate

<b>Registro AIFA</b> (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?</b>	No
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia?</b> (verifica centri già autorizzati) <b>Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</b>	No
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	Sì, la Rete per Malattie Rare (DGR n.1460/2023)
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	I Centri prescrittori devono: - essere accreditati per la malattia rara in oggetto; - prescrivere mediante terapeutico personalizzato (PTP) su Registro Malattie Rare regionale.
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione?</b> (parere sulla necessità di aggiornamento)	No
<b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?</b>	Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere conservato a temperatura inferiore a 30 °C, e utilizzato entro 130 giorni. Trascorso tale periodo, il flacone deve essere eliminato anche nel caso non sia vuoto, insieme al suo contenuto.
<b>Sintesi degli studi registrativi</b>	<p>L'efficacia di maralixibat è stata valutata nel corso di uno studio di fase 2b (LUM001-304, ICONIC), della durata totale di 48 settimane, che prevedeva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fase di trattamento con maralixibat di 18 settimane;</li> <li>- successiva fase di sospensione, randomizzata in doppio cieco di 4 settimane, in cui alcuni pazienti hanno sospeso maralixibat e ricevuto placebo e altri hanno continuato maralixibat.</li> </ul> <p>Sono stati arruolati 31 pazienti pediatrici (range 1-15 anni) con diagnosi confermata di ALGS, colestasi cronica e prurito grave (punteggio medio alle scale 0-4 ItchRO di 2.9 e Clinician Scratch Scale di 3.3). Quasi tutti i pazienti assumevano una terapia farmacologica per il prurito, principalmente acido ursodesossicolico o rifampicina. Esclusi pazienti già sottoposti a diversione biliare o a trapianto di fegato.</p> <p>Nella fase di sospensione randomizzata di 4 settimane, nei pazienti che hanno continuato ad assumere maralixibat si è mantenuto l'effetto del trattamento sugli acidi biliari e sul prurito mentre i pazienti randomizzati a placebo hanno riportato un significativo incremento di tali esiti, a livelli simili a quelli pretrattamenti. Nessuna differenza nella qualità della vita tra i due bracci è stata invece registrata in questa fase.</p> <p>Il CHMP ha valutato anche un confronto con l'andamento della storia naturale della ALGS (database GALA) da cui è emerso un miglioramento del 70% con maralixibat della sopravvivenza libera da eventi (EFS, endpoint composito del primo evento di scompenso epatico, diversione biliopancreatica, trapianto di fegato e decesso).</p> <p>Maralixibat è stato in generale ben tollerato. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state diarrea (36.0%) e dolore addominale (29.1%), tutte di entità lieve o moderata. Rimane tuttavia un significativo grado di incertezza, in particolare per quanto riguarda una potenziale epatotossicità (aumento isolato di ALT) e nei pazienti di età inferiore a 1 anno, a causa dell'esposizione limitata (n=8 pazienti con dati a 13 settimane in uno studio in corso).</p> <p>A motivo di una efficacia dimostrata su un esito primario farmacodinamico e, in secondo ordine, su un esito clinico "sintomatico", il valore terapeutico aggiunto può essere considerato moderato.</p> <p><i>Report valutazione innovatività AIFA - Versione 1.0_CTS aprile 2023</i></p>
<b>Principali comparatori</b>	No

<p><b>Place in therapy</b>  <b>Legenda:</b> considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>La terapia è di supporto, focalizzata sulle manifestazioni cliniche. Si utilizzano per la colestasi l'acido ursodesossicolico e per il prurito (off label): colestiramina, rifampicina, antistaminici, antagonisti oppioidi. Nei pazienti con prurito refrattario ai farmaci viene presa in considerazione, in casi selezionati, la diversione biliare (generalmente meno efficace nella ALGS rispetto ad altre malattie epatiche colestatiche come la colestasi intraepatica familiare progressiva). I pazienti che progrediscono verso l'insufficienza epatica grave necessitano del trapianto di fegato che trova indicazione anche nei pazienti con prurito intrattabile.  <i>Report valutazione innovatività AIFA - Versione 1.0_CTS aprile 2023</i></p> <p>Maralixibat è la prima terapia con meccanismo specifico teso a ridurre l'accumulo di acidi biliari a livello sistemico.</p>
<p><b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>  <b>Legenda:</b> la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>Tenuto conto dell'indicazione terapeutica approvata del farmaco, i pazienti candidabili rientrano tra i 18 casi diagnosticati attualmente residenti in Veneto, di cui 8 in età pediatrica (età ≤ 17 anni) e 10 adulti.      In relazione alla loro storia di presa in carico diagnostico-terapeutica, 16 pazienti risultano in carico al Centro di Padova e 2 al Centro di Verona. Di questi, 10 hanno ricevuto almeno un piano terapeutico-assistenziale all'interno del sistema (6 hanno un piano attivo).</p> <p>Si evidenzia, inoltre, che sono in totale 8 i pazienti provenienti da altre regioni diagnosticati/presi in carico dal Centro di Padova, 5 pediatrici e 3 adulti.</p> <p><i>Coordinamento Malattie Rare</i></p> <p>Si stima che i pazienti potenzialmente candidabili al nuovo farmaco potrebbero essere circa 6.</p>
<p><b>Indicazioni della CTRF</b></p>	
<p>/</p>	