

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE, 16-20 giugno 2025****Medicinale: KAYFANDA (odevixibat)**

Indicazione autorizzata: KAYFANDA è indicato per il trattamento del prurito colestatico da sindrome di Alagille (ALGS) in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

Commento: La sindrome di Alagille (ALGS) è una malattia genetica rara con incidenza di 1/30.000-70.000 nati vivi, causata da mutazioni del gene JAG1 (20p12) che codifica per un ligando della via di segnalazione NOTCH (ALGS tipo 1), o, più raramente, da mutazioni del gene NOTCH2 (1p12) (ALGS tipo 2). La trasmissione è autosomica dominante, ma è comune la penetranza incompleta (fino al 50% dei casi) così come il mosaicismo somatico (circa 8%). In una percentuale significativa di pazienti (50-70%), la malattia è conseguenza di mutazioni de novo. Non esiste una correlazione tra genotipo e fenotipo, per cui anche con la stessa mutazione possono essere presenti quadri clinici molto differenti tra loro. La presentazione epatica spesso domina il corteo sintomatologico con colestasi e prurito, ipercolesterolemia, xantomii, deficit di crescita secondario al malassorbimento, deficit delle vitamine liposolubili. Il prurito è particolarmente severo, spesso refrattario alla terapia e impatta negativamente sulla qualità della vita. Circa il 15-20% dei soggetti sviluppa cirrosi ed è esposto alle complicanze della cirrosi stessa quali ipertensione portale con varici esofagee, peritoniti batteriche spontanee, ascite refrattaria e insufficienza epatica cronica. Altre manifestazioni comuni della ALGS sono la cardiopatia congenita (stenosi/ipoplasia delle arterie polmonari, tetralogia di Fallot), le anomalie scheletriche (vertebre a farfalla), oculari (embriotoxon posteriore), renali (ipoplasia/displasia renale) e vascolari (prevalentemente arteriose), oltre a una facies caratteristica. La terapia è di supporto, focalizzata sulle manifestazioni cliniche. Per il prurito si utilizzano (off label): colestiramina, rifampicina, antistaminici, antagonisti oppioidi. Da dicembre 2023 è anche rimborsato maralixibat, primo inibitore del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT) con indicazione specifica per il trattamento del prurito colestatico nella ALGS. 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. Residua, quindi, un **bisogno terapeutico importante**.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X

Commento: L'efficacia di odevixibat è stata valutata in due studi di fase 3: lo studio pivotale ASSERT (o A4250-012) e lo studio di estensione a lungo termine ASSERT-EXT (A4250-015), ancora in corso, per il quale sono disponibili i risultati di una interim analysis con data cut-off 9 settembre 2022.

Lo studio principale ha arruolato 52 pazienti pediatriche (range 0,5-15,5 aa), con diagnosi confermata di ALGS e prurito significativo (punteggio medio ObsRO 2.9, in una scala da 0 a 4). Quasi tutti i pazienti assumevano una terapia farmacologica per il prurito, principalmente acido ursodesossicolico. Esclusi pazienti già sottoposti a diversione biliare o a trapianto di fegato.

Lo studio ha dimostrato a 24 settimane di trattamento la superiorità di odevixibat 120 µg/kg/die vs placebo nel ridurre i punteggi correlati alla gravità del prurito (ObsRO -0.88) –esito primario- e i livelli sierici di acidi biliari (-112 µmol/L) –esito secondario chiave-. Una risposta al prurito clinicamente significativa è stata osservata in una maggiore proporzione di pazienti trattati con odevixibat (riduzione ≥1.5 punti alle settimane 21-24: odevixibat 54.3%, n=19/35, vs placebo 17.6%, n=3/17; riduzione ≥1.0 punto: odevixibat 80%, n=28/35, vs placebo 35%, n=6/17).

Ci sono stati miglioramenti significativi con odevixibat anche in alcuni parametri associati al sonno (percentuale di giorni in cui è stato necessario un aiuto per addormentarsi, necessità dell'utilizzo di un emolliente, dormire con il caregiver, stanchezza diurna). Inoltre, sono state osservate variazioni tendenzialmente favorevoli a odevixibat per quanto riguarda i punteggi totali e di dominio del PedsQL riferiti dal caregiver, i livelli di colesterolemia e gli xantomi.

I dati finora disponibili dello studio OLE, con risultati fino a 24 settimane di trattamento per 13 pazienti, confermano il mantenimento dell'efficacia di odevixibat sulla riduzione del prurito e dei livelli di acidi biliari oltre che a un miglioramento del sonno e della qualità di vita. Tuttavia, poiché si tratta di uno studio in aperto, i risultati relativi agli esiti riportati dall'osservatore e dal paziente/caregiver devono essere interpretati con cautela per i possibili bias.

In generale, il profilo di sicurezza di odevixibat nei pazienti con ALGS è in linea con quanto già noto per il principio attivo nell'indicazione PFIC ed è principalmente caratterizzato da reazione avverse

gastrointestinali (diarrea 11,5%, dolore addominale 7.7%), di entità lieve o moderata. Rimane un certo grado di incertezza, in particolare per quanto riguarda una potenziale epatotossicità (aumento di ALT/AST e gammaGT) e nei pazienti di età inferiore a 2 anni, a causa dell'esposizione limitata.

Dal confronto indiretto con l'alternativa terapeutica maralixibat, non sembrano emergere significative differenze di efficacia e sicurezza tra i due IBAT per il trattamento del prurito colestatico nella ALGS.

*A motivo di una efficacia dimostrata su un esito clinico "sintomatico" senza alcun beneficio aggiuntivo rispetto all'altro IBAT già disponibile, seppur con i limiti della comparazione indiretta, il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **assente**.*

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		X
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento: *Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio pivotale ASSERT (A4250-012), randomizzato, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane che ha valutato come esito primario la variazione della gravità del prurito e come esito secondario chiave la variazione dei livelli degli acidi biliari. Non sono stati applicati downgrading, pertanto la **qualità delle prove** è da considerarsi **alta**.*

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Al farmaco non viene riconosciuta l'innovatività a fronte di un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico aggiunto assente e una qualità delle prove alta.

Domanda: Odevixibat 120 µg/kg/die rispetto a placebo per il prurito colestatico nella sindrome di Alagille

Setting: pazienti con sindrome di Alagille

Bibliografia: EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kayfanda-epar-public-assessment-report_en.pdf; Ovchinsky N, Aumar M, Baker A et al. *Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; 9: 632–45, doi: 10.1016/S2468-1253(24)00074-8

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	odevixibat	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Variazione nel punteggio medio di prurito dal basale al 6° mese (settimane da 21 a 24) di trattamento - esito primario

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante ^c	non importante	nessuno	35	17	-	Media LS differenza vs. placebo -0.88 (1.44 inferiore a 0.33 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^c	IMPORTANTE
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	----	----	---	--	---------------------------	------------

Variazione della concentrazione sierica di acidi biliari (µmol/L) dal basale alla media delle settimane 20 e 24 di trattamento - esito secondario chiave

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante ^c	non importante	nessuno	35	17	-	Media LS differenza vs. placebo -112.74 (178.78 inferiore a 46.69 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^c	IMPORTANTE
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	----	----	---	---	---------------------------	------------

Proporzione di pazienti con risposta al prurito clinicamente significativa (riduzione ≥1.5 punti alle settimane 21-24 Albireo ObsRO Instrument)

1 ^a	studi randomizzati ^b	non importante	non importante	non importante ^c	non importante	nessuno	19/35 (54.3%)	3/17 (17.6%)	OR 5.15 (1.17 a 34.16)	35 più per 100 (da 2 più a 70 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^c	CRITICO
----------------	---------------------------------	----------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	---------------	--------------	-------------------------------	---	---------------------------	---------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. studio ASSERT o A4250-012

b. studio randomizzato, controllato vs placebo, della durata di 24 settimane

c. arruolati solo soggetti pediatrici