



Livmarli (maraliksiybat)

we wskazaniu:
leczenie świądu w przebiegu cholestazy
u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille
syndrome*, ALGS) w wieku 2 miesięcy
i starszych

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

nr 11/2023

Data ukończenia: 02.03.2023

Wykaz wybranych skrótów

7α-C4	7 α -hydroksy-4-cholesten-3-on, związek pośredni w biochemicznej syntezie kwasów żółciowych z cholesterolu
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALGS	Zespół Alagille'a (ang. <i>Alagille syndrome</i>)
ALP	fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ARW	po randomizowanym okresie odstawienia (ang. <i>after randomized withdrawal</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
BAD	British Association of Dermatologists
CSS	skala służąca do oceny świądu (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>)
CXS	skala służąca do oceny kępek żółtych (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>)
EADF	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FGF-19	czynnik wzrostu fibroblastów-19
GGT/GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INR	wskaźnik czasu protrombinowego (ang. <i>international normalised ratio</i>)
ItchRO	zwalidowane narzędzie zaprojektowane do oceny wpływu swędzenia u dzieci (<i>Itch Reported Outcome</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.)
LTE	okres długoterminowego przedłużenia (ang. <i>long-term extension</i>)
LTx	przeszczepienie wątroby (ang. <i>liver transplantation</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>)
MRX	maraliksibat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OL	okres otwarty (ang. <i>open-label</i>)
PBC	pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. <i>primary biliary cholangitis</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek
PEBD	zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (ang. <i>partial external biliary diversion</i>)
PedsQL	modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)

PFIC	postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ang. <i>progressive familial intrahepatic cholestasis</i>)
PLC	placebo
PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary sclerosing cholangitis</i>)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RWD	randomizowany okres odstawienia leczenia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sBA	kwasy żółciowe surowicy (ang. <i>serum bile acids</i>)
SD	odchylenie standardowe
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Spis treści

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	6
1.3 Ocena populacji docelowej.....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	6
1.5 Ocena siły interwencji.....	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	7
2 PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1 Informacje podstawowe.....	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania	10
2.2.2. Diagnostyka.....	10
2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji.....	10
2.2.1.2 Monitorowanie	10
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	10
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	12
3.1.3. Kryteria populacji docelowej	12
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	19
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	19
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	19
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	19
3.6 Horizon scanning.....	21
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	22
4.1 Szacowanie wielkości populacji	22
4.1.1. Opis metodyki.....	22
4.1.2. Wyniki oszacowań	22
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	23
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	24
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
5.2 Opis badań	25
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	29

5.4	Ocena jakości badań.....	31
5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	31
5.4.2	Opis komparatora.....	31
5.4.3	Opis punktów końcowych.....	31
5.4.4	Ocena innych elementów jakości badania.....	31
5.4.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	31
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	32
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	33
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	34
6.1	Ocena skuteczności klinicznej.....	34
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	40
6.3	Podsumowanie siły interwencji.....	42
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	43
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	43
7.2	Oszacowanie kosztów terapii.....	43
7.2.1.	Założenia.....	43
7.2.3.	Ograniczenia.....	46
7.2.3.	Podsumowanie.....	46
7.3	Model farmakoekonomiczny.....	47
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	48
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	49
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	50
8.	Ocena niepewności wnioskowania.....	51
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	51
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	51
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	51
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	51
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	51
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	51
10.	PIŚMIENNICTWO.....	52
11.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA.....	53

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Livmarli, maraliksibat, 9,5 mg/ml, 1 butelka 30 ml jest wskazany w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 1 roku i starszych. Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania efektu zdrowotnego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespół Alagille'a to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyżarzkowych przewodów żółciowych. Najbardziej uciążliwym objawem cholestazy w przebiegu ALGS jest świąd. Zgodnie z odnalezionymi dowodami, w ocenianym wskazaniu można zastosować schemat leczenia oparty na stosowaniu cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego w I linii leczenia, natomiast w kolejnych liniach leczenia na ogół wymienia się możliwość stosowania: ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny. Wymienione wyżej substancje czynne wymieniane w wytycznych stosowane są w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnie jako leczenie zachowawcze w celu poprawy objawów choroby ALGS (w tym nasilenia świądu).

1.3 Ocena populacji docelowej

Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni maraliksibatem w Polsce wynosi 80 osób. Przyjęto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, że 20 pacjentów będzie stosować maraliksibat. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa maraliksibatu u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) została oceniona na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT), fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (RWD) o akronimie ICONIC. Badanie to zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach Australii, Belgii, Francji, Polski, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i uczestniczyło w nim łącznie 31 dzieci w wieku od 1. do 18. roku życia z zespołem Alagille'a. Badanie składało się z trzech głównych etapów: okres otwarty (do 18 tyg., n=31), okres RWD (od 19 do 22 tyg., n=29), okres stabilnego dawkowania (od 23 do 48 tyg., n=28). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania (okres obserwacji do 204 tyg., n=15).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana poziomu sBA na czczo podczas okresu RWD wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia. W badaniu oceniano także nasilenie świądu oraz jakość życia.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ICONIC zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of bias Tool 2.0 jako: niskie.

1.5 Ocena siły interwencji

Średni wiek uczestników wynosił 5,4 (SD 4,25). Pacjenci w czasie kwalifikacji mieli od 2 do 8 lat. Okres obserwacji wynosił do 204 tygodnia (punkt czasowy zapewniający maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia).

Średnie wyjściowe parametry oceniane w badaniu ICONIC wynosiły: poziom sBA [$\mu\text{mol/L}$]: 283 (SD 211); wynik ItchRO(Obs): 2,9 (SD 0,5); punktacja CSS: 3,3 (SD 0,9).

Jednoczesne leki stosowane u uczestników (n=31) obejmowały kwas ursodeoksycholowy (n=25; 81%), ryfampicynę (n=23; 74%), naltrekson (n=1; 3%), sertralinę (n=1; 3%), jakikolwiek lek (n=29; 94%).

Podsumowanie skuteczności:

- pierwszorzędowny punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. (n=15, w tym 5

- pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 μ mol/L (95% CI: -232; -2, p=0,0464).
- na końcu okresu, w którym zastosowano randomizację tj. po 22 tygodniu badania, w porównaniu do wyników odnotowanych na początku tego okresu (koniec 18 tygodnia) zaobserwowano wzrost wyniku ItchRO(Obs) (pogorszenie świądu):
 - w grupie PLC: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania (*baseline*).
 - w grupie otrzymującej w RWD maraliksibat (tj. kontynuującej terapię maraliksibatem): 0,2 pkt (-0,3; 0,7) – wynik istotnie statystycznie niższy względem *baseline*.
 - pod koniec RWD średnie wartości ItchRO(Obs) wynosiły 1,4 pkt w grupie MRX i 2,8 pkt w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD = -1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, p < 0,0001).
 - wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs]. W porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksibat i znaczące pogorszenie wyników w grupie, która po randomizacji po wstępnej terapii maraliksibatem otrzymywała placebo. Różnica wyników pomiędzy grupami pod koniec RWD była statystycznie istotna: MD = -0,9 pkt (95%CI: -1,8; -0,1).
 - jakość życia uczestników badania uległa poprawie od punktu początkowego (*baseline*, tj. początek fazy otwartej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali MRX) do tygodnia 18 (początek trwającej 4 tygodnie fazy RWD) i 48. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych – do 18 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32), do 48 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32) i do 204 tyg. 17 pkt (95%CI: 6; 29).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Obecnie nie ma żadnych rekomendacji dotyczących finansowania maraliksibatatu ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja HAS odstąpiła od oceny z uwagi na spodziewany nieznaczny wpływ na obciążenie budżetu.

Korzystając z dostępnych i najbardziej wiarygodnych źródeł, analitycy Agencji oszacowali koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli. Koszt leczenia produktem leczniczym Livmarli na pacjenta oszacowano na [redacted] PLN dla czasu terapii wynoszącej 22 lata oraz ok. [redacted] dla terapii rocznej.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: niskie.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w których liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Livmarli 9,5 mg/mL roztwór doustny, butelka, 30 ml				
Substancja czynna	maraliksiyat				
Oceniane wskazanie	leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. <i>Alagille syndrome, ALGS</i>) w wieku 2 miesięcy i starszych, Q44.7				
Kryteria diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a • poziom sBA powyżej trzykrotności ULN (ang. <i>Upper Limits of Normal</i>) • potwierdzona cholestaza 				
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-				
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka docelowa to 380 µg/kg mc. raz na dobę. Dawka początkowa to 190 µg/kg mc. raz na dobę i po tygodniu należy ją zwiększyć do 380 µg/kg mc. raz na dobę. W przypadku słabej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki z 380 µg/kg mc./dobę do 190 µg/kg mc./dobę lub przerwanie leczenia. Można podejmować próby ponownego zwiększenia dawki, w zależności od tolerancji. Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów o masie ciała powyżej 70 kg to 3 mL (28,5 mg).</p> <p>Objętości pojedynczej dawki według masy ciała:</p>				
		Dni 1 do 7 (190 µg/kg mc. raz na dobę)		Od dnia 8 i później (380 µg/kg mc. raz na dobę)	
	Masa ciała pacjenta (kg)	Objętość raz na dobę (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (mL)	Objętość raz na dobę (mL)	Rozmiar strzykawki doustnej (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	3	2,5		
70 lub więcej	1,5		3		
Droga podania	doustnie				

Mechanizm działania	<p>Maraliksiyat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. <i>ileal bile acid transporter</i>, IBAT).</p> <p>Maraliksiyat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyty zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.</p>
Grupa ATC	A05AX04
Status leku sierocego	Tak, EU/3/13/1214, 2013-12-18
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. <i>Risk Management Plan</i>), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p>
Data dopuszczenia do obrotu	2022-12-09
Podmiot odpowiedzialny	<p>Mirum Pharmaceuticals International B.V.</p> <p>Kingsfordweg 151</p> <p>1043 GR Amsterdam,</p> <p>Holandia</p>

Źródło: ChPL Livmarli

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na substancje pomocnicze: glikol propylenowy (E1520), wersenian disodowy, sukraloza, aromat winogronowy, woda oczyszczona.

2.2.2. Diagnostyka

Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym i biopsji wątroby ujawniającej przewlekłą cholestazę i niedobór międzyzrądkowych dróg żółciowych. Badania obrazowe (USG jamy brzusznej, cholangiografia) pomagają w określeniu anatomii dróg żółciowych. W badaniach laboratoryjnych typowo można stwierdzić podwyższone stężenie bilirubiny z przewagą frakcji związanej, kwasów żółciowych, zwiększoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) i aminotransferaz, wydłużony czas protrombinowy (PT), hipercholesterolemię. Należy przeprowadzić badania przesiewowe pod kątem zaburzeń okulistycznych, kostnych, naczyniowych i endokrynologicznych (tarczyca). Sekwencjonowanie DNA może potwierdzić diagnozę. Diagnostyka różnicowa obejmuje atreżję dróg żółciowych, wrodzone zwłóknienie wątroby, mukowiscydozę, żółtaczkę noworodków, wielotorbielowatość nerek, postępującą rodzinną cholestazę wewnątrzwątrobową i tyrozyne mię. Jeśli zidentyfikowano mutację patogenną, możliwa jest prenatalna diagnostyka genetyczna z wykorzystaniem DNA z kosmówki lub hodowli amniocytów. W przeciwnym razie szczegółowa ultrasonografia płodu może wykryć anomalie serca lub nerek, jeśli są obecne (źródło: [Orphanet](#)).

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Badania obrazowe (USG jamy brzusznej, cholangiografia), badania laboratoryjne (ALT, AST, ALP, GGTP, bilirubina całkowita, PT, cholesterol całkowity (TC), cholesterol LDL, cholesterol HDL, trójglicerydy (TG), stężenie witamin A, D, E).

2.2.1.2 Monitorowanie

Podczas przyjmowania maraliksibatu jako bardzo częste działanie niepożądane zgłaszano biegunkę. Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Pacjentów należy regularnie monitorować w celu zapewnienia odpowiedniego nawodnienia podczas epizodów biegunki.

U pacjentów należy kontrolować wyniki testów czynnościowych wątroby (ALT, AST, ALP, GGTP, bilirubina całkowita).

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Livmarli stosowany we wskazaniu leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille syndrome*, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Świąd (L.29, L29.0, L29.1, L29.2, L29.3, L29.8, L29.9). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 843,1 (na 100 tys. ludności) nowych przypadków, chorobowość związana z świądem (L29-L29.9) wynosiła odpowiednio 1 107,9 u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 11,6 (5,5 - 21,0)
 - Kobiety: 13,4 (6,3 - 24,3)
 - Mężczyźni: 9,7 (4,6 - 17,4)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,00
 - Kobiety: 0,00
 - Mężczyźni: 0,00

Wykres trendu dla DALY:

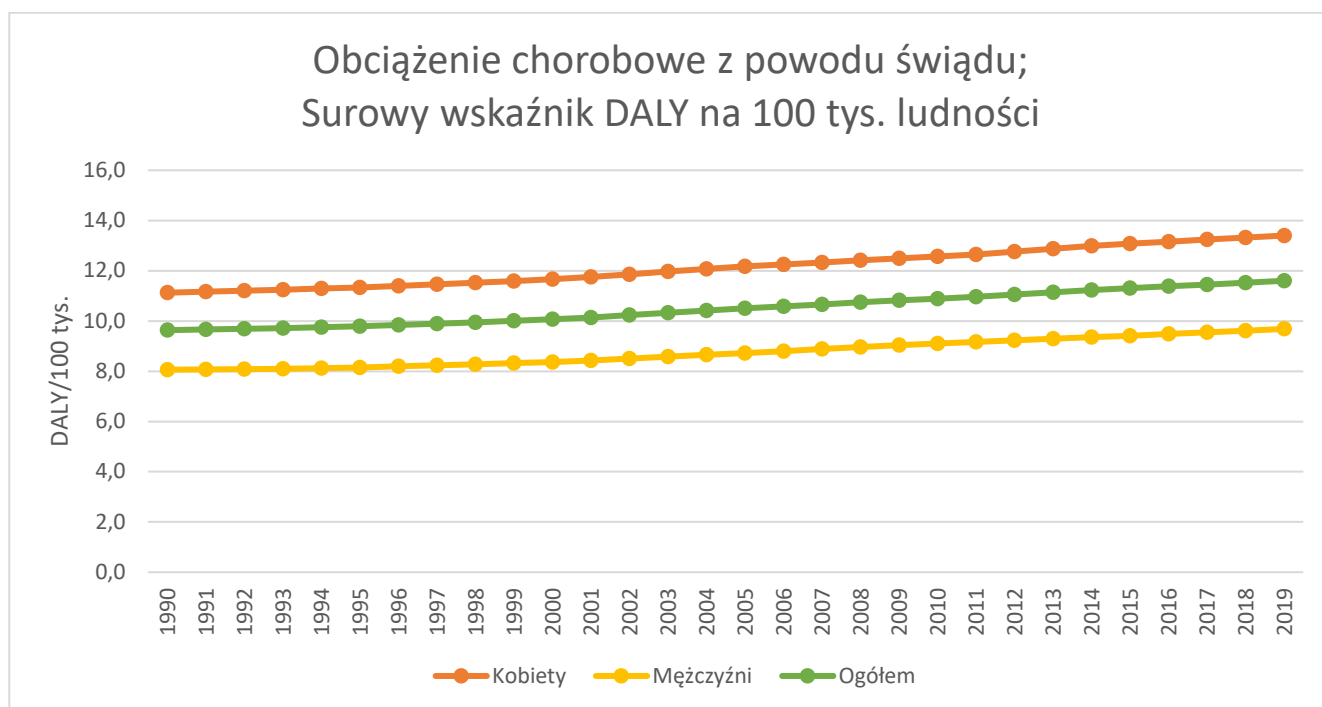


Tabela 2. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów ze świądem.

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	0,00	0,00	0,00
DALY	2 657,00	1 802,2	4 459,2

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 13.02.2023 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: Q44.7

Definicja

Zespół Alagille'a (ALGS, ang. *Alagille syndrome*; ICD-10: Q44.7) jest rzadką wrodzoną chorobą wielonarządową, charakteryzującą się współwystępowaniem cholestazy wewnątrzwątrobowej wywołanej skąpością dróg żółciowych z szeregiem innych nieprawidłowości, takich jak wady serca, kręgosłupa, gałki ocznej, nerek, pozasercowe wady naczyniowe oraz specyficzne cechy dysmorficzne twarzy.

Etiologia i epidemiologia

ALGS typu 1. najczęściej (90% przypadków) spowodowany jest mutacjami genu JAG1 (20p12), który koduje białko będące ligandem szlaku sygnalizacji Notch. Natomiast ALGS typu 2. spowodowany jest mutacjami genu NOTCH-2 (1p12). Szlak sygnałowy JAG/Notch jest dobrze utrwalonym ewolucyjnie systemem sygnalizacji, niezbędnym do prawidłowego różnicowania się komórek w okresie embriogenezy. Stwierdzenie ekspresji genów JAG1 i Notch w licznych tkankach i narządach ludzkich (takich jak kształtujący się układ sercowo-naczyniowy, przewód pokarmowy, nerki, oko, ucho, ośrodkowy układ nerwowy) tłumaczy wielonarządowy charakter objawów oraz sugeruje znaczną rolę upośledzonej angiogenezy w rozwoju choroby. Transmisję określa się jako autosomalną dominującą, ale często występuje zmniejszona penetracja (do 50% przypadków) i mozaikowość somatyczna (około 8% przypadków). Częstość występowania ALGS wynosi około 1 na 50-70 tys. żywo urodzonych dzieci.

Rokowanie

Rokowanie jest zazwyczaj pomyślne, ale mogą wystąpić powikłania, takie jak: marskość wątroby, krwotok z żyłaków, oporne wodobrzusze i samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej. Choroba zazwyczaj stabilizuje się między 4 a 10 rokiem życia. W przypadku niewydolności wątroby i/lub zmian kardiologicznych zwiększa się ryzyko zgonu. Wyniki leczenia zespołu Alagille'a w dużej mierze zależą od objawów klinicznych występujących u poszczególnych chorych, szczególnie nasilenia zmian w sercu i nerkach. Jeżeli w okresie niemowlęcym doszło do rozwoju choroby wątroby na podłożu cholestazy, to 20–50% chorych będzie wymagać przeszczepienia wątroby lub przed ukończeniem 20 lat dojdzie u nich do zgonu z powodu choroby serca lub nerek. U ponad połowy dzieci cholestaza noworodkowa prowadzi do marskości wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby przed ukończeniem 10 lat. U chorych z zespołem Alagille'a odnotowano też występowanie raka wątrobowokomórkowego. Według najnowszych doniesień czas przeżycia pacjentów i narządów po przeszczepieniu wątroby powinien być podobny do wyników uzyskiwanych w innych grupach biorców, pod warunkiem dokładnej oceny skuteczności nerek i układu sercowo-naczyniowego oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją do przeszczepienia.

Źródło:

Orphanet (dostęp: 30.01.2023 r.)

Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/wytyczne/144002.leczenie-poszczegolnych-chorob> (dostęp: 30.01.2023 r.)

Choroby Rzadkie 2020, Anna Dobrzańska, Łukasz Obrycki, Piotr Socha

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Informacje na podstawie ChPL

Wskazanie: leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille syndrome*, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kryteria kwalifikacji w badaniu ICONIC

Kryteria włączenia (wybrane):

- klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a;
- poziom sBA powyżej trzykrotności ULN (ang. *Upper Limits of Normal*);
- potwierdzona cholestaza;
- wiek 12 miesiące i powyżej;
- trudny w opanowaniu świąd (wynik ItchRO >2);
- brak przeciwwskazań do zastosowania analizowanej terapii;

Kryteria wykluczenia (wybrane):

- chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego;
- historia przeszczepienia wątroby;
- zdekompresowana marskość wątroby.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Przeszukiwanie w pierwszej kolejności obejmowało dokument [EPAR](#), w przypadku dowodów wskazujących na istnienie dokumentów z wytycznymi dla analizowanego wskazania podjęte będą próby odnalezienia możliwie najwyższej jakości dokumentów krajowych, europejskich i międzynarodowych.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov/);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search/);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (<https://gastro.org/>);
- Brytyjskie Towarzystwo Dermatologicznego (<https://www.bad.org.uk/>);
- Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<https://www.eadv.org/>);
- Europejska Akademia Pediatrii (<https://www.eapaediatrics.eu/>);
- Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (<https://easl.eu/>);
- Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii i Gastroenterologii (<https://www.espgghan.org/>);
- National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (<https://ptg-e.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (<https://ptghizd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (<http://www.pasl.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (<https://ptp.edu.pl/>);
- Rare Diseases Clinical Research Network (<https://www.rarediseasesnetwork.org/>);
- Światowa Organizacja Gastroenterologii (<https://www.worldgastroenterology.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.01.2020. Odnaleziono wytyczne dotyczące możliwych do zastosowania terapii w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018). Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących bezpośrednio leczenia ALGS, w związku z czym uwzględniono także informacje z podręcznika Choroby Rzadkie 2020 oraz dwie publikacje Dull 2018 i Menon 2022 odnoszące się bezpośrednio do leczenia ALGS.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://google.pl/>) z zastosowaniem słów kluczowych: Alagille syndrome, cholestasis, pruritus, liver, guidelines recommendations management.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

1. **Wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2018) dotyczące postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych pacjentów (nie wyszczególniono postępowania w ALGS).**

Leczenie świądu:

Świąd skóry jest charakterystycznym, lecz nieobligatoryjnym objawem przewlekłej cholestazy, typowym zwłaszcza w PBC i PSC, ale też w rzadko występujących chorobach wątroby uwarunkowanych genetycznie (np. BRIC, zespół Alagille'a). Do dziś nie wyjaśniono w pełni patogenezy świądu skóry w przebiegu cholestazy. Może on w znaczny sposób upośledzać jakość życia, powodując bezsenność i zaburzenia emocjonalne, a w skrajnych przypadkach myśli samobójcze. Jego konsekwencją są linijne zderzenia naskórka (przeczosy) i pogrubienie skóry (lichenizacja).

Rekomendacje:

- U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestyramina stosowana w dawce dobowej 4-16 g. Przewlekłe stosowanie cholestyraminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.
- Leczeniem drugiej linii jest ryfampicyna stosowana w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalna dawka 600 mg). Podczas stosowania leku należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny oraz morfologię krwi.
- Leczeniem trzeciej linii są antagoniści receptora opioidowego – naltrekson lub nalmefen. W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, naltrekson 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę.
- U niektórych chorych skuteczna w zwalczaniu świądu skóry może być sertralina – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego receptora serotoniny. Lek ten jest polecany u chorych z towarzyszącą depresją.
- U chorych ze świądem skóry o dużym nasileniu, niereagującym na farmakoterapię, można rozważyć metody inwazyjne (endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmafereza, dializa albuminowa).
- Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby.

2. Wytyczne European Dermatology Forum/ European Academy of Dermatology and Venereology (EDF/EADF 2019) dotyczące postępowania w przewlekłym świądzie (brak wyszczególnienia postępowania w ALGS)

Świąd w chorobach wątroby i dróg żółciowych (świąd cholestatyczny):

Wszelkie schorzenia pierwotne, takie jak PChN, choroby wątroby i dróg żółciowych lub nowotwory złośliwe, należy leczyć w pierwszej kolejności.

Opcje terapeutyczne:

Terapie przeciwświądowe określone na podstawie badań kontrolowanych:

- cholestyramina 4–16 g/dzień (nie w przypadku pierwotnej marskości żółciowej);
- kwas ursodeoksycholowy 13–15 mg/kg/dzień;
- ryfampicyna 300–600 mg/dzień;
- naltrekson 50 mg/dobę;
- nalokson 0,2 µg/kg KG/min;
- nalmefen 20 mg 2x/dzień;
- sertralina 75–100 mg/dobę;
- talidomid 100 mg/dobę.

Niejednoznaczne działanie przeciwświądowe określone na podstawie badań kontrolowanych:

- ondansetron 4 mg lub 8 mg dożylnie lub 8 mg doustnie;
- w pierwotnej marskości żółciowej: bezafibrat 400 mg/dobę w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym.

Działanie przeciwświądowe określone na podstawie opisów przypadków:

- w pierwotnej marskości żółciowej – nalfurafina;
- fenobarbital 2–5 mg/kg KG/dzień;
- stanozolol 5 mg/dobę;
- paroksetyna;
- fototerapia: UVA, UVB;
- terapia jasnym światłem (10 000 luksów) odbita w kierunku oczu do 60 min dwa razy dziennie;
- etanercept 25 mg sc. 2x/tydzień;
- drenaż nosowo-żółciowy;
- perfuzja osocza;
- pozaustrojowa dializa albuminowa z systemem recyrkulacji adsorbentu molekularnego (MARS);

- przeszczepienie wątroby.

Rekomendacje ekspertów:

Stosowanie antagonistów receptora opioidowego μ w opornym na leczenie przewlekłym świądzie, zwłaszcza w świądzie cholestatycznym.

Rekomenduje się wybrane leki przeciwdepresyjne (np. paroksetyna, mirtazapina, doksepina, amitryptylina) w psychogennym świądzie przewlekłym i opornym na leczenie świądzie przewlekłym, zwłaszcza w złośliwej cholestazie i przewlekłej chorobie nerek.

Proponuje się fototerapię UVA i UVB (wąskozakresowego -UVB/ szerokok zakresowe-UVB) w opornym na leczenie przewlekłym świądzie w chorobach zapalnych skóry, chłoniaku skóry, przewlekłej świerzbiączce oraz wybranych przypadkach świądu układowego (np. świąd związany z PChN, świąd cholestatyczny, świąd wodny (ang. *aquagenic pruritus*)). Proponuje się fototerapię UV w połączeniu z leczeniem miejscowym i/lub systemowym, z wyjątkiem inhibitorów kalcyneuryny i leków immunosupresyjnych.

3. Wytyczne British Association of Dermatologists (BAD 2018) dotyczące leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy (brak wyszczególnienia postępowania w ALGS).

Świąd związany z chorobą wątroby:

- w świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć leczenie pierwszego rzutu ryfampicyną;
- przy świądzie związanym z chorobą wątroby nie stosować gabapentyny;
- w świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako lek drugiego rzutu;
- w świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć sertralinę jako leczenie trzeciego rzutu przed naltreksonem lub nalmefenem;
- u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby w piątej linii leczenia należy rozważyć:
 - ogólnoustrojowo podawany dronabinol, fenobarbital, propofol lub miejscowo maść z takrolimusem;
 - nowe specyficzne środki oparte na blokadzie transportu kwasów żółciowych, autotaksyny i blokady;
 - metabolizmu kwasu lizofosfatydowego;
 - techniki dializy pozaustrojowej, drenaż nosowo-żółciowy i przeszczepienie wątroby;
- pacjenci ze świądem cholestatycznym mogą odnieść korzyści z BB-UVB lub kombinacji UVA i UVB w celu złagodzenia świądu;
- pacjenci ze świądem związanym z chorobą wątroby mogą odnieść korzyść z przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów.

Publikacje:

1. Choroby Rzadkie 2020

W podręczniku Choroby Rzadkie 2020 w rozdziale dotyczącym Zespołu Alagille'a wskazano, że leczenie zachowawcze ALGS opiera się na podawaniu kwasu ursodeoksycholowego, suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, a w razie nasilonego świądu – na stosowaniu dodatkowych leków przeciwświądowych. Biorąc pod uwagę tendencję do poprawy klinicznej następującej z wiekiem u znacznej części pacjentów z ALGS, skuteczne leczenie zachowawcze powikłań cholestazy jest szczególnie ważne. U części pacjentów z ALGS (ok. 20% przypadków) nieuniknione okazuje się przeszczepienie wątroby (ang. *liver transplantation*, LTx). Według najnowszych doniesień czas przeżycia pacjentów i narządów po LTx powinien być podobny do wyników uzyskiwanych w innych grupach biorców, pod warunkiem dokładnej oceny czynności nerek i układu sercowo-naczyniowego oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją do przeszczepienia. U pacjentów z opornym na leki świądem skóry lub nasilonymi żółtakami, u których nie rozwinęły się objawy marskości wątroby, alternatywą dla LTx może być zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci.

2. NORD 2020 - dokument dotyczy leczenia pacjentów ALGS – portal pacjenci (ang. patient advocacy organization) „NORD” dot. chorób rzadkich

Specyficzne leczenie może być wskazane u osób z cholestazą wewnątrzwątrobową. Kwas ursodeoksycholowy jest podawany w celu poprawy przepływu żółci, co może prowadzić do zmniejszenia niektórych objawów, takich

jak swędzenie (świąd) lub złogi cholesterolu (żółtaki, kęпки żółte). Jednak świąd związany z zespołem Alagille'a często jest oporny na leczenie. Dodatkowe leki stosowane w leczeniu świądu to leki przeciwhistaminowe, ryfampicyna, cholestyramina i naltrekson. Wskazane jest również utrzymywanie odpowiedniego nawilżenia skóry za pomocą środków nawilżających. Cholestyramina może być również wskazana dla osób z podwyższonym poziomem cholesterolu lub żółtakami.

Niektóre dotknięte chorobą niemowlęta i dzieci z zespołem Alagille'a, które nie reagują na leki i terapie dietetyczne, mogą być leczone za pomocą zabiegu chirurgicznego znanego jako częściowe odprowadzenie żółci. Ten zabieg chirurgiczny służy do zakłócenia lub przekierowania recyrkulacji kwasów żółciowych między wątrobą a przewodem pokarmowym. Terapia ta wykazała, że u niektórych dzieci może złagodzić pewną część objawów, takie jak zmniejszenie swędzenia lub powstawania żółtaków. W ciężkich przypadkach zespołu Alagille'a (tj. przypadkach, które rozwinęły się w marskość lub niewydolność wątroby lub w których inne terapie okazały się nieskuteczne), może być wymagane przeszczepienie wątroby.

3. Menon 2022 – publikacja dotycząca multidyscyplinarnego leczenia zespołu Alagille'a

Leczenie cholestazy jest początkowo leczeniem objawowym z użyciem leków przeciwświądowych. Często stosowane są kwas ursodeoksycholowy, cholestyramina, ryfampicyna, ondansetron i naltrekson. Niedawno opublikowane badanie dotyczące roli inhibitorów transporterów soli żółciowych (maraliksibat) u pacjentów z ALGS wykazało znaczną poprawę cholestazy, o czym świadczyły zmiany poziomów kwasów żółciowych w surowicy i wyniki w skali świądu. Chociaż obserwuje się poprawę objawów choroby, żaden z tych leków nie wpływa na naturalny przebieg ALGS. W trudnych przypadkach plazmafereza wykazała tymczasowe złagodzenie świądu.

Częściowe przekierowanie dróg żółciowych, zarówno zewnętrzne, jak i wewnętrzne, jest oferowane u pacjentów z ALGS, u których występuje izolowany świąd oporny na leczenie. Ten zabieg chirurgiczny powinien być oferowany wyłącznie pacjentom bez marskości wątroby. Stwierdzono również, że odwraca on hipercholesterolemię i potencjalnie odwraca powstawanie żółtaków. Niemniej jednak nawet ta technika chirurgiczna nie zmienia naturalnej historii choroby wątroby w ALGS. Pacjenci z trwałym poziomem bilirubiny powyżej 6,5 mg/dl i poziomem cholesterolu powyżej 225 mg/dl mają większą skłonność do progresji do schyłkowej choroby wątroby.

Przeszczepienie wątroby w ALGS jest wskazane przede wszystkim w schyłkowej niewydolności wątroby prowadzącej do niewydolności syntetycznej i/lub nadciśnienia wrotnego. Inne wskazania do zabiegu obejmują wykrytego raka wątrobowokomórkowego podczas rutynowych badań przesiewowych. Utrzymujący się podwyższony poziom alfa fetoproteiny stanowi wskazówkę dotyczącą występowania raka wątrobowokomórkowego. Pacjenci z ALGS wymagają również przeszczepienia wątroby, gdy mają nieustający świąd, nawracające złamania lub żółtaki w miejscach powodujących unieruchomienie. Przeszczepienie u tych pacjentów daje doskonałe odległe wyniki.

W publikacji zaprezentowano wyniki trzech prac, w których przedstawiono 5-letnie przeżycie po przeszczepieniu wątroby u pacjentów z ALGS, odpowiednio: 78,4% (N = 461); 80,4% (N = 20); 87,9% (N = 55).

4. Dull 2018 – publikacja dotycząca postępowania w przewlekłym świądzie związanym z chorobami wątroby (nie wyszczególniono postępowania w ALGS)

Rekomendowane terapie:

1. linia leczenia: cholestyramina 4–16 g/d (po)

2. linia leczenia: ryfampicyna 150–600 mg/d (po)

3. linia leczenia: naltrekson 25–50 mg/d (po)

4. linia leczenia: sertralina 75–100 mg/d (po)

5 linia leczenia: terapie eksperymentalne (pacjenci z przewlekłym świądem wątroby powinni być leczeni zgodnie ze wskazanymi powyżej liniami leczenia. W przypadku ciężkiego świądu opornego na leczenie wskazane jest kierowanie pacjentów do ośrodka mającego doświadczenie w metodach eksperymentalnych. Mogą one obejmować fototerapię ultrafioletową B, system recyrkulacji adsorbentu molekularnego (MARS) lub terapię Prometheus, plazmaferezę, separację osocza i absorpcję anionów (ang. *anion absorption*) lub drenaż nosowo-

żółciowy. Tylko jeśli wszystkie terapie oparte na dowodach i eksperymentalne zawiodły, przeszczepienie wątroby może być uważane za ostatni krok terapeutyczny; rodzi to jednak kwestie priorytetu przydzielania narządów i ryzyka u pacjentów, którzy w innym przypadku nie wymagaliby przeszczepienia).

Z wyjątkiem cholestyraminy, wszystkie zalecane leki stosowane w leczeniu świądu cholestatycznego mają zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi.

W dokumencie wskazano, że maraliksibat nie był lepszy od placebo w 3-miesięcznym badaniu fazy II, aczkolwiek zaobserwowano porównywalny efekt w redukcji soli żółciowych i poziomemu autotaksyny.

Podsumowanie

Odnaleziono wytyczne dotyczące możliwych do zastosowania terapii w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018). Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących bezpośrednio leczenia ALGS, w związku z czym uwzględniono także informacje z podręcznika Choroby Rzadkie 2020 oraz publikacje NORD 2020, Menon 2022 i Dull 2018, odnoszące się bezpośrednio do leczenia ALGS.

W odnalezionych dokumentach w pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego. W kolejnych liniach leczenia na ogół wymienia się możliwość stosowania: ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny.

W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, a ostatecznie nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby. W niektórych pozycjach wskazuje się dodatkowo na możliwość fototerapii UVA i UVB.

Jedynie w pracy Menon 2022 wskazano na korzyści z leczenia maraliksibatem. Praca ta została opublikowana po zarejestrowaniu produktu leczniczego Livmarli (maraliksibat) przez FDA, pozostałe dokumenty opublikowano przez datą rejestracji preparatu przez FDA.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Livmarli był dotychczas oceniany w Agencji, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, w ramach importu docelowego (2022). Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne finansowanie maraliksibat w ww. wskazaniu.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Obecnie w ramach listy refundacyjnej brak technologii lekowych finansowanych w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z informacją otrzymaną z Ministerstwa Zdrowia wydano zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Livmarlii oraz wydano zgody na sprowadzenie z zagranicy oraz refundację produktów leczniczych: Lipocol, Quantalan, Questran, Vasosan P, Vasosan S. we wskazaniu zespół Alagille'a.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu nie ma dostępnych żadnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych/publikacjach potencjalnym komparatorem dla ocenianego produktu leczniczego Livmarli (maraliksibat) jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*), rozumiana jako opisana w wytycznych terapia oparta na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespół Alagille'a (ALGS) jest rzadką wrodzoną chorobą wielonarządową, charakteryzującą się współwystępowaniem cholestazy wewnątrzwątrobowej wywołanej skąpością dróg żółciowych z szeregiem innych nieprawidłowości, takich jak wady serca, kręgosłupa, gałki ocznej, nerek, pozasercowe wady naczyniowe oraz specyficzne cechy dysmorficzne twarzy. Częstość występowania ALGS wynosi około 1 na 50-70 tys. żywo urodzonych dzieci.

Rokowanie jest zazwyczaj pomyślne, ale mogą wystąpić powikłania, takie jak: marskość wątroby, krwotok z żyłaków, oporne wodobrzusze i samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej. Choroba zazwyczaj stabilizuje się między 4 a 10 rokiem życia. W przypadku niewydolności wątroby i/lub zmian kardiologicznych zwiększa się ryzyko zgonu. Wyniki leczenia zespołu Alagille'a w dużej mierze zależą od objawów klinicznych występujących u poszczególnych chorych, szczególnie nasilenia zmian w sercu i nerkach. U ponad połowy dzieci cholestaza noworodkowa prowadzi do marskości wątroby wymagającej przeszczepienia wątroby przed ukończeniem 10 lat.

W odnalezionych publikacjach NORD 2020, Menon 2022 i Dull 2018 oraz zgodnie z informacjami z podręcznika Choroby Rzadkie 2020 w pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego. W kolejnych liniach leczenia na ogół wymienia się możliwość stosowania: ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny. W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, a ostatecznie nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby. W niektórych pozycjach wskazuje się dodatkowo na możliwość fototerapii UVA i UVB. Jedynie w pracy Menon 2022 wskazano na korzyści z leczenia maraliksibatem. Praca ta została opublikowana po zarejestrowaniu produktu leczniczego Livmarli (maraliksibat) przez FDA, pozostałe dokumenty opublikowano przez datę rejestracji preparatu przez FDA.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych/publikacjach potencjalnym komparatorem dla ocenianego produktu leczniczego Livmarli (maraliksibat) jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*), rozumiana jako opisana w wytycznych terapia oparta na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

3.6 Horizon scanning

Dnia 02.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej biomedtracker.com zakończonych oraz aktualnie prowadzonych badań we wskazaniu: Zespół Alagille'a. Wyniki wyszukiwania zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3 Wyniki Horizon scanning dla wskazania: Zespół Alagille'e

Drug	Lead Company	Partner	Former Companies	Target	Clinical Trial Analysis	Phase	Approval Date	LOA	Current QLS POA	Upcoming Catalyst
ALGS Program	Travere Therapeutics Inc. (TVTX)			Unknown	(11/16/2020)	Preclinical	N/A	N/A		
Bylvav	Albireo Pharma Inc. (ALBO)	Gen Ilac A.C. Genpharm Services Jadeite Medicines Inc. Medison Pharma Ltd. Travere Therapeutics, Inc. (TVTX)		Ileal Bile Acid Transporter (IBAT)/Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter (ASBT)	(02/14/2023)	NDA	06/2023	90% (3% Above Avg.)	93%	06/15/23
Livmarli	Mirum Pharmaceuticals Inc. (MIRM)	CANbridge Pharmaceuticals Inc. (1228) GC Biopharma Corp. (006280) Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. (TAK)	Lumena Pharmaceuticals Satiogen Pharmaceuticals, Inc. Shire Pharmaceuticals Group PLC	Ileal Bile Acid Transporter (IBAT)/Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter (ASBT)	(12/13/2022)	Approved	09/2021	100% (Same As Avg.)	100%	Now - 03/31/23
TAK-625	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. (TAK)			Unknown	(09/16/2022)	Preclinical	N/A	N/A		Now - 03/31/23

LoA - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu oszacowana wg analityków platformy Informa.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

W oparciu o dane sprawozdawcze NFZ za lata 2019-2021 oszacowano liczbę pacjentów, dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby.

Kod ICD-10: Q44.7 obejmuje kilka jednostek chorobowych, tj. wątroba dodatkowa, zespół Alagille'a, wady wrodzone: brak wątroby, wątroba olbrzymia (hepatomegalia), wada rozwojowa wątroby BNO (bliżej nie określona). Tym samym wskazany kod ICD-10 obejmuje szerszą populację pacjentów niż wyłącznie populacja pacjentów z zespołem Alagille'a.

Ponadto w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej zwrócono się do eksperta klinicznego z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z zespołem Alagille'a.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Zgodnie z danymi NFZ liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: Q44.7 w latach 2018-2021 wynosiła odpowiednio 165, 193, 203 i 225.

Tabela 4 Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 Q44.7 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021	Suma unikalna
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7	122	144	158	167	369
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem współistniejącym ICD-10: Q44.7	82	93	88	102	229
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: Q44.7*	165	193	203	225	509
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 – dzieci ≤8 r.ż.	69	83	107	107	237
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 – dzieci ≤17 r.ż.	99	120	138	136	302
Liczba pacjentów przypisanych do JGP P16 (kod: 5.51.01.0014016) „poważne schorzenia uwarunkowane genetycznie i inne choroby wrodzone” z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 – dzieci ≤17 r.ż.	14	5	7	9	29

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ (01.03.2023)

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej liczba pacjentów z zespołem zespołem Alagille'a w Polsce wynosi ok. 80, w tym 20 będzie się kwalifikowało do zastosowania ocenianej technologii.

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Mieczysława Leokadia Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
-----------	--

	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	Źródło lub informacje, że dane są szacunkami wlanymi
Świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille,a	ok. 80	ok. 5	ok.20	(nie wskazano)

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni maraliksibatem w Polsce wynosi 80 osób. Przyjęto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, że 20 pacjentów będzie stosować maraliksibat. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących maraliksibat w wskazaniu świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	maraliksibat	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	Publikacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków oraz analizy post-hoc.
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT. Charakterystykę badania włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranego badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> badanie kliniczne fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (ang. <i>randomised withdrawal period</i>, RWD) badanej interwencji i otwartym rozszerzeniem badania</p> <p><u>Akronim:</u> ICONIC (Gonzales 2021) NCT02160782</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mirum Pharmaceuticals</p>	<p><u>liczba ośrodków (wieloośrodkowe):</u> wieloośrodkowe (9 ośrodków: Australia, Belgia, Francja, Polska (dwóch pacjentów), Hiszpania, Wielka Brytania).</p> <p><u>randomizacja:</u> Tak, losowy przydział (1:1) do dalszego otrzymywania badanej interwencji lub placebo. Zastosowano randomizację blokową, stratyfikowaną według wcześniej określonych kryteriów odpowiedzi ($\geq 50\%$ zmniejszenie sBA od linii podstawowej do 12 tygodnia lub 12-18 tygodnia) przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 9.4) przez niezaślepionego statystyka, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania i analizę danych. Kod randomizacji przypisany był do każdego uczestnika w kolejności zgłoszenia do udziału w badaniu.</p> <p><u>zaślepienie:</u> Tak, podwójne zaślepienie. Zamaskowani co do przydziału do leczenia byli wszyscy uczestnicy badania, badacze oraz personel laboratorium</p> <p><u>okres obserwacji:</u> do 204 tygodnia (punkt czasowy zapewniający maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia. Okres otwarty trwał od początku badania do 18 tygodnia (w tym 6 tygodniowa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 miesięcy do 18 r.ż. włącznie; klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a; poziom sBA powyżej trzykrotności ULN; trudny w opanowaniu świąd (wynik ItchRO > 2 przez dwa nieprzerwane tygodnie); potwierdzona cholestaza (poziom całkowitego kwasu żółciowego w surowicy $> 3 \times$ ULN dla wieku, bilirubina sprężona > 1 mg/dl, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z brakiem innego uzasadnienia, GGT $> 3 \times$ ULN dla wieku, trudny do opanowania świąd, który można wytłumaczyć jedynie chorobą wątroby); negatywny wynik testu ciążowego w surowicy krwi podczas badań przesiewowych u kobiet w wieku rozrodczym; zgoda na stosowanie antykoncepcji podczas badania u osób aktywnych seksualnie w wieku rozrodczym; stały opiekun towarzyszący uczestnikowi badania; świadoma zgoda na udział w badaniu; dostęp do telefonu w celu wykonywania zaplanowanych 	<p><u>interwencja:</u> MRX</p> <p>Doustny roztwór o winogronowym smaku zawierający maralixibat podawany 30 minut przed porannym posiłkiem. W przypadku dawek podawanych dwa razy na dobę dodawano podanie 30 minut przed kolacją. Dawki dostosowywano do masy ciała przez cały okres trwania badania. W okresie otwartym badania (0-18 tydzień) MRX podawano w dawce 380 μg/kg raz na dobę (co odpowiadało 400 μg/kg chlorku MRX). Podczas okresu RWD (w którym losowo (1:1) przydzielano pacjentów do kontynuowania leczenia MRX lub placebo) podawano MRX w dawce 380 μg/kg raz na dobę. W późniejszym okresie stabilnego dawkowania (od 23 do 48 tygodnia) dawka MRX nie uległa zmianie. Po 100 tygodniu w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania większych dawek MRX.</p> <p><u>komparator:</u> PLC</p> <p>Placebo identyczne w wyglądzie zewnętrznym i smaku jak oceniana interwencja.</p> <p>Dawka i schemat dawkowania towarzyszącej terapii lekowej innej niż określonej w protokole nie powinien ulec zmianie w ciągu pierwszych 22 tygodni badania, z</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana poziomu sBA na czczo podczas okresu RWD wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Oceniane były wśród wszystkich uczestników badania od początku jego trwania do 18 i 48 tygodnia, z uwzględnieniem porównania grupy MRX i placebo podczas okresu RWD.</p> <ul style="list-style-type: none"> różnica nasilenia świądu mierzona na podstawie tygodniowego, porannego średniego wyniku ItchRO liczona podczas RWD pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących MRX, a grupą placebo w celu oceny świądu w populacji objętej badaniem (ITT, ang. <i>intention to treat</i>). Różnicę tę obliczano również od rozpoczęcia badania do 48 tygodnia. poziom sBA; wynik ItchRO; zmiany punktacji CSS; zmiana jakości życia na podstawie PedsQL

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>eskalacja dawki i 12 tygodniowa stabilizacja dawki). Następnie okres RWD od 19 do 22 tygodni badania (4 tygodnie). Okres stabilnego dawkowania przypadał od 23 do 48 tygodnia (26 tygodni, w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki dla wcześniejszych pacjentów przydzielonych w RWD do placebo). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania.</p>	<p>połączeń z ośrodka badawczego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • korzystanie przez opiekunów i odpowiednich względem wieku uczestników z urządzenia eDiary (w tym akceptacja w formie cyfrowej umowy licencyjnej oraz wypełnienie co najmniej 10 raportów w ciągu każdego z 2 kolejnych tygodni okresu badania); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego; • historia przeszczepienia wątroby; • zdekompresowana marskość wątroby; • wcześniejsza lub obecna inna współistniejąca choroba wątroby; • przewlekła biegunka wymagająca stałego podawania płynów dożylnie lub interwencji żywieniowej; • występowanie lub obecność w przeszłości jakiegokolwiek innej choroby lub stanów, o których wiadomo, że zaburzają wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli żółciowych w jelicie; • występowanie lub obecność kamieni żółciowych lub nerkowych w wywiadzie; • rozpoznane zakażenie HIV; • nowotwory (z wyjątkiem raka in situ lub nowotwory leczone co najmniej 5 lat przed badaniem przesiewowym bez stwierdzonego nawrotu); • przyjmowanie nowych leków przeciwswiądowych od początku badania do 22 tygodnia; • zmiana dawkowania przyjmowanych dotychczas leków (z wyjątkiem tych 	<p>wyjątkiem dostosowania dawki w zależności od masy ciała. W ciągu pierwszych 22 tygodni badania nie można dodawać nowych leków stosowanych w leczeniu świądu.</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>dostosowywanych do obecnej masy ciała pacjenta);</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawanie kwasów żółciowych lub żywic wiążących lipidy w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i podczas trwania całego badania; • stosowanie leków będących w fazie badań, leku biologicznego lub urządzenia medycznego w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w ciągu 5 okresów półtrwania środka badanego (w zależności od tego, który z okresów był dłuższy); • obecny stan zdrowia lub historia choroby sugerująca niemożność ukończenia badania; • ciąża lub karmienie piersią; • nadużywanie a alkoholu lub innych substancji w przeszłości; • nadwrażliwość na badany lek lub na którykolwiek z jego składników; • nieprzestrzeganie schematów medycznych w przeszłości, nierzetelność, niestabilność psychiczna lub niekompetencja, które mogłyby zagrozić ważności świadomej zgody lub doprowadzić do nieprzestrzegania protokołu badania w oparciu o ocenę prowadzącego badanie; • inne stany lub nieprawidłowości, które w opinii badacza lub sponsora mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przeszkadzać mu w uczestniczeniu w badaniu lub jego ukończeniu; 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none">waga ponad 50 kg podczas badania przesiewowego; <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 31</p> <p>Do badania włączono 31 pacjentów.</p> <p>Do RWD włączono 29 pacjentów (2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego).</p> <p>W okresie RWD 13 pacjentów przyjmowało MRX, a 16 pacjentów placebo.</p> <p>W 48 tygodniu badania uczestniczyło w nim 28 pacjentów (1 pacjent przerwał udział z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego).</p> <p>W 204 tygodniu badania liczba pacjentów wynosiła 15.</p>		

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o badaniach klinicznych dotyczących maralixibatu przeszukano bazę badań klinicznych zarejestrowanych w <https://clinicaltrials.gov/>. Łącznie w bazie odnaleziono 14 badań, z których większość to badania dotyczące postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) lub zespołu Alagille'a.

1. Badanie rozszerzone maralixibatu u pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC, ang. *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185363?intr=maralixibat&draw=4&rank=1>
 - o rejestracja na zaproszenie
 - o PFIC
2. MRX-800: Długoterminowe badanie bezpieczeństwa maralixibatu w leczeniu cholestazy u osób, które wcześniej uczestniczyły w badaniu klinicznym maralixibatu (MERGE)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04168385?intr=maralixibat&draw=4&rank=2>
 - o aktywne, nie prowadzące rekrutacji pacjentów
 - o ALGS, PFIC, atrezja dróg żółciowych)
3. Badanie oceniające bezpieczeństwo i tolerancję maralixibatu u niemowląt z cholestatycznymi chorobami wątroby, w tym postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC) i zespołem Alagille'a (ALGS).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04729751?intr=Maralixibat&draw=2&rank=3>
 - o do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
 - o postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa, zespół Alagille'a
4. Badanie nad maralixibatem (SHP625) u dzieci i dzieci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353454?intr=Maralixibat&draw=2&rank=4>
 - o badanie wycofane
 - o PFIC
 - o grupa kontrolna placebo
5. Otwarte badanie oceniające skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo stosowania LUM001 (maralixibat) w leczeniu cholestatycznej choroby wątroby u pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057718?intr=Maralixibat&draw=2&rank=5>
 - o badanie zakończone
 - o PFIC
6. Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania maralixibatu u pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (MARCH-PFIC)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03905330?intr=Maralixibat&draw=2&rank=6>
 - o badanie zakończone
 - o PFIC
7. Badanie oceniające stosowanie maralixibatu u pacjentów z atrezją dróg żółciowych po operacji Kasai
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524390?intr=Maralixibat&draw=2&rank=7>
 - o do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów

- atrezja dróg żółciowych
8. Program rozszerzonego dostępu do maralixibatu dla pacjentów z cholestatycznym świądem związanym z zespołem Alagille'a
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530994?intr=Maralixibat&draw=2&rank=8>
 - zespół Alagille'a
 9. Badanie bezpieczeństwa i skuteczności LUM001 (maralixibat) z okresem odstawienia leku u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782?intr=Maralixibat&draw=2&rank=9>
 - badanie zakończone
 - zespół Alagille'a
 10. Badanie oceniające skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo stosowania maralixibatu u pacjentów z cholestatycznym świądem związanym z zespołem Alagille'a (ALGS)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02047318?intr=Maralixibat&draw=2&rank=10>
 - badanie zakończone
 - zespół Alagille'a
 11. Badanie oceniające skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo stosowania maralixibatu u leczeniu cholestazy u dzieci z zespołem Alagille'a
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117713?intr=Maralixibat&draw=3&rank=11>
 - badanie zakończone
 - zespół Alagille'a
 12. Badanie oceniające siłę dawek LUM001 i SHP626 u osób dorosłych z nadwagą i otyłością, ocenianą na podstawie wydalania kwasu żółciowego w kale;
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475317?intr=Maralixibat&draw=3&rank=12>
 - badanie zakończone
 - interwencje: placebo, maralixibat, volixibat
 13. Badanie oceniające TAK-625 (chlorek maralixibatu) w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05543187?intr=Maralixibat&draw=3&rank=13>
 - do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
 - PFIC
 14. Badanie oceniające TAK-625 (chlorek maralixibatu) w leczeniu zespołu Alagille'a (ALGS)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05543174?intr=Maralixibat&draw=3&rank=14>
 - do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
 - zespół Alagille'a

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania uwzględnionego w przeglądzie.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Badanie ICONIC oceniono na niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich pięciu analizowanych domen (proces randomizacji, odstępstwa od zaplanowanej interwencji, brakujące dane dla punktów końcowych, pomiar punktu końcowego, selekcja raportowanych wyników) i tym samym uzyskało ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

5.4.2 Opis komparatora

Stosowanym komparatorem w badaniu ICONIC było placebo.

5.4.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe:

- śmiertelność: brak
- jakość życia: jakość życia (ang. *quality of life*);
- wyleczenie: brak
- surogaty:
 - średnia
 - średnia różnica (MD, ang. *Mean Difference*)

5.4.4 Ocena innych elementów jakości badania

Pomiędzy 28 października 2014 a 14 sierpnia 2015, 36 dzieci z ALGS zostało wstępnie włączonych do badania. Podczas okresu przesiewowego 5 dzieci zostało wykluczonych. Do otwartego okresu badania zostało włączonych 31 pacjentów, z czego 2 przerwało leczenie z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych ze stosowaniem maraliksibatu.

5.4.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Zidentyfikowane ograniczenia badania ICONIC:

- brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite;
- mała liczebność populacji badanej;
- nie przedstawiono danych odnośnie liczby i typu uprzednio stosowanych terapii przed włączeniem do badania. W publikacji Gonzales 2021 przedstawiono dane na temat jednocześnie stosowanej terapii przeciwsłabkowej stosowanej w ciągu pierwszych 22 tygodni badania, w ramach której należało stosować stabilne dawki leków i w ramach której nie można było dodawać nowych leków;

- faza RWD pozwalająca na porównanie MRX vs PLC (19-22 tyg. badania) była stosunkowo krótka w kontekście analizy bezpieczeństwa oraz przewlekłej terapii MRX w leczeniu ALGS (średni czas leczenia w badaniu wynosił 2,6 roku (135 tygodni [zakres 5-228]). Czas trwania fazy RWD nie pozwala także na ocenę punktów końcowych związanych z długoterminowym rozwojem pacjentów, czasu do przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, czy przeszczepienia wątroby;
- w fazie przedłużonej (LTE-MRX) po 100. tygodniu leczenia, w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek maraliksibatu, u uczestników z poziomami sBA powyżej 8 $\mu\text{mol/l}$ lub ze świądem ItchRO(Obs) $\geq 1,5$ zwiększono dawkę maraliksibatu do dwóch razy dziennie - maksymalnie do 760 $\mu\text{g/kg}$ dziennie (u 12 pacjentów zastosowano wyższe dawki MRX). Wskazane zwiększenie dawki nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku (zalecana dawka to 380 mcg/kg raz dziennie).
- wstępna faza OL-MRX (otwarty okres wstępny trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia, podczas którego wszyscy pacjenci włączeni do badania docelowo przyjmowali dawkę maraliksibatu (do 380 $\mu\text{g/kg}$ raz dziennie), a następnie przeprowadzenie fazy RWD, nie pozwalał na pełną ocenę wpływu leczenia na świąd po zainicjowaniu leczenia.

5.4.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- liczebność populacji nie pozwalająca na właściwą analizę statystyczną różnic;
- brak przeprowadzonej oceny wpływu na przeżycie.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Livmarli został oceniony na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT), fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (RWD) o akronimie ICONIC. Badanie to zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach Australii, Belgii, Francji, Polski, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i uczestniczyło w nim łącznie 31 dzieci w wieku od 1. do 18. roku życia z zespołem Alagille'a. Badanie składało się z trzech głównych etapów: okres otwarty (do 18 tyg., n=31), okres RWD (od 19 do 22 tyg., n=29), okres stabilnego dawkowania (od 23 do 48 tyg., n=28). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania (okres obserwacji do 204 tyg., n=15).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana poziomu sBA na czczo podczas okresu RWD wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia. W badaniu oceniano także nasilenie świądu oraz jakość życia.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ICONIC zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of bias Tool 2.0 jako: niskie.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania włączonego do przeglądu.

Tabela 8. Wyniki badania ICONIC (Gonzales 2021) włączony do przeglądu

Badanie	ICONIC (Gonzales 2021)
Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA)	
22 tyg. (po zakończeniu RWD)	
Charakterystyka populacji	ALGS
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA)
Punkt czasowy	Wyniki w 22. tyg. badania porównano do wyników odnotowanych pod koniec 18 tygodnia
Typ parametru	MD
Wartość parametru	-117 $\mu\text{mol/L}$
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-232,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-2,2
p	0,0464
IS	tak
Wykres	<p>† Grupa maraliksibatu, placebo i maraliksibatu (n=16) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu karencji (obszar zacieniony na fioletowo), podczas gdy grupa leczona maraliksibatem (n=13) nadal otrzymywała maraliksibat.</p>
Komentarz	Pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. (n=15, w tym 5 pacjentów)

	zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232; -2, p=0,0464).	
Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA)		
Charakterystyka populacji	ALGS	
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA)	
Od etapu wyjściowego do 12. lub 18. tyg		
Punkt czasowy	Od etapu wyjściowego do 12. lub 18. tyg	
	do 12. Tyg.	do 18. tyg.
Typ parametru	średnia	
Wartość parametru	-108 $\mu\text{mol/L}$	-88 $\mu\text{mol/L}$
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-166	-133
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-50	-42
Komentarz	Poziom sBA u pacjentów zmniejszył się istotnie od wartości wyjściowych zarówno do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: -108 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -166; -50) oraz -88 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -133; -42).	
Pod koniec RWD		
Punkt czasowy	Koniec RWD (22 tyg.)	
Typ parametru	MD	
Wartość parametru	-114 $\mu\text{mol/L}$	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-213	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-15	
Komentarz	Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maral ksibat (n=13) utrzymywali zmniejszenie sBA obserwowane w pierwszych 18 tygodniach, podczas gdy pacjenci przypisani do grupy placebo (n=16) mieli znaczny wzrost sBA w większości do poziomów zbliżonych lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod	

	koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: MD=-114 µmol/L (95% CI: -213; -15).
do 48 tyg.	
Punkt czasowy	48 tyg.
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	-96 µmol/L
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-162
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-31
Komentarz	Wszyscy uczestnicy, którzy wznowili leczenie MRX pod koniec RWD uzyskali istotne zmniejszenie sBA od wartości wyjściowej do 48. tyg.: -96 µmol/L (95% CI: -162; -31). Zmniejszenie sBA o co najmniej 20% zaobserwowano u 24 (83%) z 29 uczestników podczas okresu 48 tygodni leczenia.
do 204 tyg.	
Punkt czasowy	204 tyg.
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	-181 µmol/L
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-283
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-79
Komentarz	Redukcje poziomu sBa utrzymywały się u 15 uczestników w 204. tyg. badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi: -181 µmol/L (95% CI: -283; -79).
Ocena nasilenia świądu	
Charakterystyka populacji	ALGS
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Ocena nasilenia świądu za pomocą wskaźników ItchRO

Podczas RWD	
Punkt czasowy	Wyniki po 22. tyg. badania porównano do wyników odnotowanych pod koniec 18 tygodnia
Typ parametru	średnia
Interwencja	maraliksibat
Wartość parametru	0,2 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,3
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,7
Komparator	placebo
Wartość parametru	1,7 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,2
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,2
Komentarz	Na końcu okresu, w którym zastosowano randomizację tj. po 22 tygodniu badania, w porównaniu do wyników odnotowanych na początku tego okresu (koniec 18 tygodnia) zaobserwowano wzrost wyniku ItchRO(Obs) (pogorszenie świądu) w grupie PLC: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wyn k zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania (<i>baseline</i>). W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie otrzymującej w RWD maraliksibat (tj. kontynuującej terapię maraliks batem) zaobserwowano wzrost: 0,2 pkt (-0,3; 0,7), a przy tym był istotnie statystycznie niższy względem <i>baseline</i> .
Pod koniec RWD	
Punkt czasowy	Ocena wyników pod koniec RWD (22 tyg.)
Typ parametru	średnia
Interwencja	maraliksibat
Wartość parametru	1,4 pkt
Komparator	placebo
Wartość parametru	2,8 pkt
Typ parametru	MD
Wartość parametru	-1,5 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,8

p	<0,0001
Komentarz	Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 w grupie MRX i 2,8 w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, p <0,0001).
204 tyg.	
Punkt czasowy	Ocena wyników w 204 tyg.
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	-2,3 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2,9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-1,7
Wykres	
Komentarz	Po RWD wszyscy uczestnicy ponownie otrzymywali MRX, a korzyści w zakresie świądu zaobserwowano szczególnie u uczestników, którzy byli wcześniej leczeni placebo. U 15 uczestników, którzy kontynuowali do 204 tyg., wykazano utrzymanie wpływu leczenia nasilenia świądu: -2,3 pkt (95% CI: -2,9; -1,7).
Ocena nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych za pomocą wskaźników CSS (ang. Clinician Scratch Scale)	
Charakterystyka populacji	ALGS
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z niewielkimi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Ocena nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych za pomocą wskaźników CSS
Punkt czasowy	podczas RWD (18-22 tyg.)
Typ parametru	MD
Wartość parametru	-0,9 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,1

Wykres	<p>Mean (SE) 3.3 (0.2) 1.5 (0.2) 0.9 (0.3)</p> <p>Participants reporting specific CSS scores (%)</p> <p>Study visit (week) Baseline 48 204</p> <p>Participants (n) 31 28 15</p> <p>Liczby reprezentują liczbę uczestników zgłaszających każdy wynik CSS.</p>
Komentarz	<p>Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs], z istotną poprawą od wartości wyjściowych do 18. i 48. tyg., która utrzymywała się do 204. tyg. Podczas RWD, analogicznie jak w przypadku wskaźnika ItchRO[Obs], zaobserwowano znaczące pogorszenie wyników w grupie placebo i niewiele pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maralsbat w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-0,9 pkt (95% CI: -1,8; -0,1).</p> <p>W 18. tyg. 20 (69%) z 29 uczestników uzyskało wyniki nasilenia świądu w skali niskie/umiarkowane, dotyczyło to również 20 (71%) z 28 uczestników w 48. tyg. i 12 (80%) z 15 uczestników w 204. tyg.</p>
Zmiana jakości życia – PedsQL (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)	
Charakterystyka populacji	ALGS
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Do 18 tyg.	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana jakości życia oceniana za pomocą PedsQL – domena dotycząca zmęczenia
Punkt czasowy	Do 18 tyg
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	20 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	32
Do 48 tyg.	

Nazwa punktu końcowego	Zmiana jakości życia oceniana za pomocą PedsQL – domena dotycząca zmęczenia
Punkt czasowy	Do 48 tyg
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	20 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	32
Do 204 tyg.	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana jakości życia oceniana za pomocą PedsQL – domena dotycząca zmęczenia
Punkt czasowy	Do 204 tyg
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	17 pkt
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	6
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	29
Nazwa punktu końcowego	Zmiana jakości życia oceniana za pomocą PedsQL
Punkt czasowy	Do 204 tyg
Typ parametru	średnia
Wartość parametru	0,40
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,12
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,69
Komentarz	Średnia punktacja (z-score) dotycząca wzrostu od wartości początkowej do 18. i 48. tyg. nie wzrosła znacząco, ale dla 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie do 204 tyg., wyniki uległy poprawie w stosunku do wartości początkowych, zmiana wartości z-score o 0,40 (95% CI: 0,12; 0,69).

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie MRX wyniósł 54% zaś w grupie PLC 75% – różnica nie była istotna statystycznie (RD = -21,2 [95% CI: -55,6; 13,3]). TEAEs uznane przez badacza za potencjalnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 8% pacjentów w grupie MRX i 19% w grupie PLC.

Poszczególne TEAEs

Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter samoograniczający się i miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka, ból brzucha i wymioty oraz zapalenie nosogardła były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującym we wszystkich okresach obserwacji i występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej MRX i PLC podczas RWD (po jednym przypadku wyżej wymienionych TEAEs w każdej z grup). Wśród działań niepożądanych, które częściej występowały w grupie RWD-MRX w porównaniu do grupy RWD-PLC znalazło się zapalenie górnych dróg oddechowych (15% vs 0%), natomiast gorączka i objawy świądu występowały rzadziej w grupie RWD-MRX niż w grupie RWD-PLC (odpowiednio 0% vs 13% i 8% vs 31%). Należy jednak podkreślić, że w żadnym przypadku nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy między grupami terapeutycznymi.

Najczęstszymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ podczas okresu:

- OL (do 18 tyg.) były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% (w przypadku bólu brzucha i biegunki) i 36% w przypadku wymiotów;
- ARW (od 23. do 48. tyg.) były zapalenie nosogardła (28%), gorączka (24%) i ból brzucha (21%);
- LTE (od 49. do 204 tyg.) były ból brzucha (52%), gorączkę (44%), zapalenie nosogardła (39%), wymioty (35%) i biegunkę (30%). Dodatkowymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ w okresie przedłużenia były: kaszel (35%), infekcje wirusowe, nieżyt żołądka i jelit, infekcje ucha (w każdym przypadku po 22%). Należy przy tym podkreślić, że objawy podwyższonego poziomu transaminaz występowały u pacjentów jedynie w okresie LTE.

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events, SAEs*) ogółem

Przez cały okres badania 14 osób doświadczyło 33. SAEs, z których żadne nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Liczba pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 SAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX i PLC był taka sama i obejmowała jednego pacjenta w każdej z grup. Najwięcej uczestników doświadczyło SAEs podczas długotrwałego przedłużenia badania (n=6).

Poszczególne SAEs

Zaburzenia układu pokarmowego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz w tym biegunka, ból brzucha i wymioty oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach były najczęstszymi kategoriami SAEs występującymi we wszystkich okresach obserwacji i występowały z podobną częstością (po jednym SAEs w danym okresie badania).

Dla porównania obu ramion badania w okresie RWD nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie RD w występowaniu typowych zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych (ang. *Gastrointestinal, GI*) o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest, AESI*) takich jak ból brzucha, biegunka lub wymioty. Biorąc pod uwagę pozostałe SAEs podczas RWD, w ramieniu MRX u jednego pacjenta wystąpiła infekcja wirusowa, natomiast u jednego pacjenta w ramieniu PLC wystąpiła gorączka, pęknięcie śledziony i wstrząs krwotoczny – w tych przypadkach także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami leczenia.

Wnioski autorów badania ICONIC

Maralixibat był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany przez cały czas trwania badania. Najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter samoograniczający się i miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Wyższe dawki MRX (380 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dwa razy dziennie) były dobrze tolerowane, co sugeruje szeroki margines terapeutyczny obserwowany w badaniu. Ponadto, w przeciwieństwie do żywic wiążących kwasy żółciowe, niedobory witaminowe nie uległy pogorszeniu podczas długotrwałego leczenia maralixibatem. W całej kohorcie obserwowano niewielkie zmiany w poziomie ALT przez około 10 pierwszych tygodni leczenia ICONIC. W przedłużeniu długoterminowym wzrost poziomu ALT spowodował, że jeden uczestnik przerwał leczenie maralixibatem (ze względu na wcześniej określone kryteria zaprzestania leczenia), a u dwóch kolejnych uczestników doszło do zmniejszenia dawki (bez następstw klinicznych). Chociaż nie można wykluczyć, że powyższe zmiany poziomu ALT mogą być związane z leczeniem, mieszczą się one w zakresie fluktuacji obserwowanych w naturalnym przebiegu zespołu Alagille'a.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Średni wiek uczestników wynosił 5,4 (SD 4,25). Pacjenci w czasie kwalifikacji mieli od 2 do 8 lat. Okres obserwacji wynosił do 204 tygodnia (punkt czasowy zapewniający maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia). W początkowym etapie badanie miało charakter otwarty - od początku do 18 tygodnia (w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki i 12 tygodniowa stabilizacja dawki). Następnie od 19 do 22 tygodni badania (4 tygodnie) pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grup –odpowiednio dalej stosujących badaną interwencję lub placebo. Zastosowano randomizację blokową, stratyfikowaną według wcześniej określonych kryteriów odpowiedzi ($\geq 50\%$ zmniejszenie sBA od linii podstawowej do 12 tygodnia lub 12-18 tygodnia). Okres od 19 do 22 tygodnia nazwano randomizowanym okresem odstawienia (ang. *randomised withdrawal period*, RWD). W kolejnym etapie nastąpił okres stabilnego dawkowania od 23 do 48 tygodnia (26 tygodni, w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki dla wcześniejszych pacjentów przydzielonych w RWD do placebo). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania - wszyscy uczestnicy otrzymywali MRX – ta część badania trwała do 204 tygodnia.

Średnie wyjściowe parametry oceniane w badaniu ICONIC wynosiły: poziom sBA [$\mu\text{mol/L}$]: 283 (SD 211); wynik ItchRO(Obs): 2,9 (SD 0,5); punktacja CSS: 3,3 (SD 0,9).

Jednoczesne leki stosowane u uczestników (n=31) obejmowały kwas ursodeoksycholowy (n=25; 81%), ryfampicynę (n=23; 74%), naltrekson (n=1; 3%), sertralinę (n=1; 3%), jakikolwiek lek (n=29; 94%).

Podsumowanie skuteczności:

- pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. (n=15, w tym 5 pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232; -2, p=0,0464).
- na końcu okresu, w którym zastosowano randomizację tj. po 22 tygodniu badania, w porównaniu do wyników odnotowanych na początku tego okresu (koniec 18 tygodnia) zaobserwowano wzrost wyniku ItchRO(Obs) (pogorszenie świądu):
 - w grupie PLC: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania (*baseline*).
 - w grupie otrzymującej w RWD maraliksibat (tj. kontynuującej terapię maraliksibatem): 0,2 pkt (-0,3; 0,7) – wynik istotnie statystycznie niższy względem *baseline*.
- pod koniec RWD średnie wartości ItchRO(Obs) wynosiły 1,4 pkt w grupie MRX i 2,8 pkt w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD = -1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, p < 0,0001).
- wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs]. W porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksibat i znaczące pogorszenie wyników w grupie, która po randomizacji po wstępnej terapii maraliksibatem otrzymywała placebo. Różnica wyników pomiędzy grupami pod koniec RWD była statystycznie istotna: MD = -0,9 pkt (95%CI: -1,8; -0,1).
- jakość życia uczestników badania uległa poprawie od punktu początkowego (*baseline*, tj. początek fazy otwartej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali MRX) do tygodnia 18 (początek trwającej 4 tygodnie fazy RWD) i 48. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych – do 18 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32), do 48 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32) i do 204 tyg. 17 pkt (95%CI: 6; 29).

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Livmarli zalecana dawka docelowa to 380 µg/kg mc. raz na dobę. Dawka początkowa to 190 µg/kg mc. raz na dobę i po tygodniu należy ją zwiększyć do 380 µg/kg mc raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów o masie ciała powyżej 70 kg to 3 ml (28,5 mg substancji). Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Livmarli podawanie leku odbywa się przy pomocy specjalnej strzykawki doustnej załączonej do opakowania, która umożliwi dobranie dawki leku do masy ciała chorego za pomocą jednostek objętości. W związku z tym jako jednostkę rozliczeniową przyjęto jeden mililitr. W celach informacyjnych przedstawiono również koszt za mikrogram.

Na dzień opracowania analiz w bazie EURIPID (24.02.2023) nie była dostępna cena leku Livmarli. W związku z powyższym szacunki kosztowe wykonano w oparciu o cenę z rynku amerykańskiego wynoszącą [redacted] USD ([Livmarli Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance - Drugs.com](#) data dostępu 24.02.2023). Uwzględniając kurs dolara amerykańskiego wg. NBP z dnia 9.01.2023 wynoszący 1 USD = 4,401 PLN, oszacowano koszt leku Livmarli. W tabeli poniżej przedstawiono szacunkowy cenę leku Livmarli.

Tabela 9. Szacunkowy koszt leku Livmarli

Nazwa	Zawartość opakowania	Cena hurtowa	Koszt za mililitr	Koszt za mikrogram
Livmarli, 9,5 mg/ml	30 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie badania Gonzales założono, że średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii wynosi 5,4 lata (w zaokrągleniu 5 lat).

Średnia długość stosowania maraliksabatu w badaniu ICONIC (publikacja Gonzales 2021) wyniosła 2,6 lat w okresie obserwacji wynoszącym 204 tyg. W badaniu wykazano, że przewlekłe stosowanie maraliksabatu było dobrze tolerowane i ogólnym bezpieczeństwem. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane, takie jak biegunka, wymioty, ból brzucha, trwały nie dłużej niż 1 tydzień i ustąpiły bez żadnych dodatkowych działań. Na tej podstawie można wnioskować, że maraliksabat może być stosowany przewlekłe.

Zgodnie kryteriami wykluczenia z badania ICONIC (publikacja Gonzales 2021) przyjęto, że maraliksabat będzie stosowany do momentu interwencji chirurgicznej, przeszczepienia wątroby lub zdekompensowanej marskości wątroby (w obliczeniach uwzględniono tylko przeszczepienie wątroby lub zgon).

Zgodnie z danymi z publikacji Emerick 1999 75% chorych z zespołem Allagille'a dożywa 20 roku życia. Oczekiwana długość życia zmniejsza się u chorych wymagających przeszczepienia wątroby. Zgodnie nowymi danymi z publikacji Vandriel 2022 przeżycie całkowite chorych z zespołem Allagille'a poprawia się; 18 roku życia dożywa przeciętnie 88,1% chorych. Łączne ryzyko zgonu lub przeszczepu wątroby do 18 r.ż. wynosi natomiast 40,3%.

Na podstawie ekstrapolacji wykładniczej wyników dotyczących łącznego ryzyka zgonu lub przeszczepu wątroby oszacowano, że mediana wieku, w którym wystąpi zgon lub przeszczep wątroby wynosi ok. 26,8 lat. Biorąc pod uwagę, niepewność ekstrapolacji wynikającą z występowania chorób współistniejących takich jak np. wrodzone wady serca, które mogą mieć wpływ na przeżycie, zdecydowano na szacowanie kosztów leczenia do osiągnięcia 27 r.ż. W związku z powyższym założono, że 22-letni (27 - 5) horyzont czasowy będzie dostatecznym przybliżeniem horyzontu dożywoźniowego.

Koszt zdyskontowano przy użyciu stopy dyskonta wynoszącej 5% zgodnie z Wytycznymi AOTMiT.

W celu określenia zużycia substancji czynnej wykorzystano dane GUS dotyczące średniej masy ciała dzieci w wieku 0-14 lat, oraz dane dotyczące masy ciała dorosłych. Z uwagi na brak aktualnych danych dla dorosłych dla populacji polskiej wykorzystano dane pochodzące populacji Niemiec z 2021 roku (destatis.de). Wagę dla chorych w wieku 15-17 oszacowano zakładając liniowy przyrost masy ciała w tym okresie.

7.2.2. Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono obliczenia kosztu maraliksabatu w horyzoncie analizy.

Tabela 10. Modelowanie kosztu Livmarli

Wiek	Stopa dyskonta kosztów	Odsetek pacjentów bez przeszczepienia wątroby lub bez zgonu	Masa ciała	Liczba ml na rok	Niedzdykontowany koszt maraliksabatu	Zdyskontowany roczny koszt maraliksabatu
5	100%	87,9%	20,10	324,45		
6	95%	85,7%	23,30	327,6		
7	91%	83,5%	26,40	327,6		
8	86%	81,4%	29,80	364		
9	82%	79,3%	32,70	364		
10	78%	77,3%	36,80	436,8		
11	75%	75,3%	41,80	509,6		
12	71%	73,4%	46,00	655,2		
13	68%	71,5%	51,70	655,2		
14	64%	69,7%	55,10	728		
15	61%	67,9%	59,03	728		
16	58%	66,2%	62,95	728		
17	56%	64,5%	66,88	910		
18	53%	62,9%	70,80	910		
19	51%	61,3%	70,80	1092		
20	48%	59,7%	72,60	1092		
21	46%	58,2%	72,60	1092		
22	44%	56,7%	72,60	1092		
23	42%	55,3%	72,60	1092		
24	40%	53,8%	72,60	1092		
25	38%	52,5%	75,20	1092		
26	36%	51,1%	75,20	1092		
Razem	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		

Z powyższych obliczeń wynika, że całkowity zdyskontowany koszt stosowania maraliksabatu w przeliczeniu na chorego w 22-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED].

7.2.3. Ograniczenia

W zaprezentowanej powyżej analizie założono, że terapia maraliksabatem będzie przerwana w z powodu przeszczepienia wątroby. Należy zwrócić uwagę, że niektórzy pacjenci mogą nie kwalifikować się do przeszczepienia wątroby ze względu na choroby współistniejące. W takim przypadku nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie zużycia leku, gdyż z jednej strony chory może dłużej stosować maraliksabat, z drugiej strony jego przeżycie może być krótsze.

Nie uwzględniono kosztów związanych z przeszczepieniem wątroby i lekami immunosupresyjnymi stosowanymi po przeszczepieniu wątroby. Ze względu na brak dowodów na wpływ stosowania leku Livmarli na czas do wystąpienia przeszczepu i przeżycie całkowite uznano, że koszty te będą nieróżniące.

W zaprezentowanej powyżej analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania, podania leku i zdarzeń niepożądanych.

7.2.3. Podsumowanie

Z powyższych obliczeń wynika, że całkowity zdyskontowany koszt stosowania maraliksabatu w przeliczeniu na chorego w 22-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED].

7.3 Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia - <https://www.pbs.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2023-01-31.

Nie odnaleziono żadnych analiz HTA dla leczenia świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (dwie analizy w trakcie). Ponadto z dokumentu HAS wynika, że agencja nie podejmie przeprowadzenia oceny farmakoekonomicznej z uwagi na nieznaczny wpływ na budżet.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Livmarli (maralixibat) w leczeniu świądu skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia - <https://www.pbs.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 31.01.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Livmarli i maralixibat.

Obecnie nie ma żadnych rekomendacji dotyczących finansowania maralixibatu ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie (NICE 2022, G-ba 2023), z kolei HAS odstąpiła od oceny z uwagi na nieznaczny wpływ na obciążenie budżetu.

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Livmarli (maralixibat).

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 UK nice.org.uk	cholestaza w zespole Alagille'a	w trakcie	Nie podano informacji na temat daty publikacji ostatecznej rekomendacji.
la Haute Autorité de santé HAS 2023 Francja has-sante.fr	nie określono	odstąpiono od oceny	Produkt Livmarli (maralixibat) prawdopodobnie nie będzie miał znaczącego wpływu na wydatki związane z finansowaniem świadczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego w rozumieniu art. R. 161-71-3, I, 2° Kodeksu Ubezpieczeń Społecznych Francji. W konsekwencji nie będzie przedmiotem oceny kliniczno-ekonomicznej przez komisję oceny technologii medycznych.
Gemeinsamer Bundesausschuss G-ba 2023 Niemcy g-ba.de	zespół Alagille'a	w trakcie	Planowana data publikacji ostatecznej rekomendacji to początek lipca 2023 r.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Koszt leczenia produktem leczniczym Livmarli na pacjenta oszacowano na [REDACTED] dla czasu terapii wynoszącej 22 lata oraz ok. [REDACTED] dla terapii rocznej.

W wyniku wyszukiwania w bazie Pubmed nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej technologii. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez inne agencje HTA ws. oceny leku Livmarli. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja HAS odstąpiła od oceny z uwagi na spodziewany nieznaczny wpływ na obciążenie budżetu.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- liczebność populacji nie pozwalająca na właściwą analizę statystyczną różnic
- brak przeprowadzonej oceny długoterminowej skuteczności
- brak przeprowadzonej oceny wpływu na przeżycie

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

W badaniu zidentyfikowano polski ośrodek biorący udział w badaniu - Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (2 pacjentów).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto głównie o dane z badania w oparciu o które przeprowadzono rejestrację.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Ocena skuteczności maraliksibatu ze świądem skóry w przebiegu Alagille'a została przeprowadzona w oparciu o kontrolowane randomizowane badanie.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w których liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Gonzales 2021	<p>Emmanuel Gonzales, Winita Hard kar, Michael Stormon, Alastair Baker, Loreto Hierro, Dorota Gliwicz, Florence Lacaille, Alain Lachaux, Ekkehard Sturm, Kenneth D R Setchell, Ciara Kennedy, Alejandro Dorenbaum, Jana Steinmetz, Nirav K Desai, Andrew J Wardle, Will Garner, Pamela Vig, Thomas Jaecklin, Etienne M Sokal, Emmanuel Jacquemin, Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study, Lancet. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3. Epub 2021 Oct 28, DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3, PMID: 34755627</p> <p>NCT: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782 [dostęp: 23.01.2023 r.] Protokół badania: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/82/NCT02160782/Prot_000.pdf [dostęp: 23.01.2023 r.] NDA 214662 Livmarli: Center For Drug Evaluation And Research. Application Number: 214662orig1s000. Integrated Review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214662Orig1s000IntegratedR.pdf [dostęp: 23.01.2023 r.]</p>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTG-E 2018	<p>Hartleb M, Krawczyk M, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Cichoż-Lach H, Żorniak M, Gutkowski K, Oldakowska-Jedynak U, Milkiewicz P, Mach T, Habor A. Choroby cholestatyczne u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). Gastroenterologia Praktyczna. 2018</p> <p>https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/Cholestaza.pdf [dostęp: 30.01.2023]</p>
EDF/EADF 2019	<p>Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Šavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol. 2019 Apr 1;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164</p> <p>https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/99/5/5431.pdf [dostęp: 30.01.2023]</p>
BAD 2018	<p>Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, Ajithkumar T, Andrews MJ, Rushbook SM, Coelho RR, Catten SJ, Lee KYC, Skellett AM, Affleck AG, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Levell NJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):34-60. doi: 10.1111/bjd.16117</p> <p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.16117 [dostęp: 30.01.2023]</p>
NICE 2022	<p>Maralixibat for treating cholestatic disease in Alagille Syndrome ID3941</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10832 [dostęp 31.01.2023]</p>
HAS 2023	<p>Décision n° 2021.0242/DC/SEM du 16 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit IMCIVREE (setmélanotide) sur les dépenses de l'assurance maladie</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/dc_2021_0242_eco_effi_imcivree_cd_20210916_vd.pdf [dostęp: 31.01.2023]</p>
G-ba 2023	<p>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maralix bat (Alagille-Syndrom, ≥ 2 Monate)</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/916/#zugehoerige-verfahren [dostęp: 31.01.2023]</p>
Pozostałe publikacje	
Choroby Rzadkie 2020	<p>Gliwicz-Miedzińska, „Zespół Alagille'a” [w:] Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. Choroby rzadkie. Standardy medyczne. Warszawa; 2020, s.178-180.</p>
NORD 2020	<p>National Organization for Rare Disorders. Alagille Syndrome 2020</p> <p>https://rarediseases.org/rare-diseases/alagille-syndrome/diseases/alagille-syndrome/ [dostęp: 30.01.2023]</p>

Menon 2022	Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. J Multidiscip Healthc. 2022 Feb 23;15:353-364. doi: 10.2147/JMDH.S295441 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8883402/pdf/jmdh-15-353.pdf [dostęp: 30.01.2023]
Dull 2018	Düll MM, Kremer AE. Management of Chronic Hepatic Itch. Dermatol Clin. 2018 Jul;36(3):293-300. doi: 10.1016/j.det.2018.02.008. Epub 2018 May 1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29929600/
Inne	
ChPL Livmarli	Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_pl.pdf
EPAR Livmarli	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/livmarli-epar-medicine-overview_pl.pdf

11. STRATEGIA WYSZUKIWANIA

Search	Query	Results
#3	Search: ("maralixibat" [Supplementary Concept]) OR ((livmarli) OR (maralixibat))	21
#2	Search: (livmarli) OR (maralixibat)	21
#1	Search: "maralixibat" [Supplementary Concept]	2

# ▲	Searches	Results
1	exp maralixibat/	111
2	(maralixibat or livmarli).af.	118
3	1 or 2	118

ID	Search	Hits
#1	(maralixibat) (Word variations have been searched)	30
#2	(livmarli) (Word variations have been searched)	0
#3	#1 or #2	30