



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Livmarli (maraliksibat)
we wskazaniu:
świad skóry w przebiegu zespołu Alagille'a

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.7.2022

Data ukończenia: 7 lipca 2022 r.

Wykaz skrótów

7α-C4	7 α -hydroksy-4-cholesten-3-on, związek pośredni w biochemicznej syntezie kwasów żółciowych z cholesterolu
ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALGS,	Zespół Alagille'a (ang. Alagille syndrome)
ALP	fosfataza zasadowa (ang. alkaline phosphatase)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ARW	po randomizowanym okresie odstawienia (ang. after randomized withdrawal);
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
BAD	British Association of Dermatologists
bd	brak danych
CSS	skala służąca do oceny świądu (ang. Clinician Scratch Scale)
CXS	skala służąca do oceny kępek żółtych (ang. Clinical Xanthoma Scale)
EADF	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FGF-19	czynnik wzrostu fibroblastów-19
GGT/GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
GI AESI	zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe o szczególnym znaczeniu (ang. Gastrointestinal Adverse Events of Special Interest,)
HPI	najważniejsze informacje o leku (ang. Highlights of Prescribing Information)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
INR	wskaźnik czasu protrombinowego (ang. international normalised ratio)
ItchRO	zwalidowane narzędzie zaprojektowane do oceny wpływu swędzenia u dzieci (Itch Reported Outcome) -
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. long-term extension)
LTx	przeszczepienie wątroby (ang. liver transplantation);
MD	średnia różnica (ang. Mean Difference)
MRX	maraliksibat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OL	okres otwarty (ang. open-label)
PBC	pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. primary biliary cholangitis)
PChN	przewlekła choroba nerek;
PEBD	zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (ang. partial external biliary diversion)

PedsQL	modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. Pediatric Quality of Life Inventory)
PFIC	postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (progressive familiar intrahepatic cholestasis)
PLC	placebo
PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. Risk Difference);
RWD	randomizowany okres odstawienia leczenia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
sBA	kwasy żółciowe surowicy (ang. serum bile acids);
SD	odchylenie standardowe
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
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. ursodeoxycholic acid)
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. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2 Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	17
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	17
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy	24
7.2.1.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu.....	27
7.2.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa	28
7.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności	28
7.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40
7.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	45
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 47	47
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	47
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	47
9. Kluczowe informacje i wnioski	49
10. Źródła.....	53
11. Załączniki.....	54
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	54
11.2. Ocena wiarygodności badania ICONIC	55

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	19.05.2022
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1247.2022.1.SG

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Livmarli, maralixibat, roztwór doustny, PLN sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Livmarli, maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml

Do finansowania we wskazaniach:

- świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.05.2022 r., znak PLD.45340.1247.2022.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 19.05.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

Produkt leczniczy Livmarli (maralixibat) sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977, z późn. zm.), tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół Alagille'a (ALGS, ang. Alagille syndrome; ICD-10: Q44.7) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyzrądkowych przewodów żółciowych.

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, przewod 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.

Objawy kliniczne

Ekspresja objawów w ALGS jest niezwykle różnorodna i niezależna od genotypu. Przebieg jest zróżnicowany, nawet u członków tej samej rodziny, będących nosicielami identycznej mutacji. U noworodków ALGS może objawiać się przedłużającą się żółtaczką spowodowaną sprzężoną hiperbilirubinemią i/lub objawami kardiologicznymi. Występujące nieprawidłowości w budowie serca obejmujące najczęściej obwodowe zwężenie tętnic płucnych z charakterystycznym szmerem skurczowym oraz atreżję lub zwężenie zastawki płucnej, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i/lub międzykomorowej, tetralogię Fallota i przetrwały przewód tętniczy. Cholestaza objawia się sprzężoną hiperbilirubinemią, hepatosplenomegalią, hipercholesterolemią, hipertriglicydemią i koagulopatią. W przebiegu ALGS mogą wystąpić świąd i kępki żółte (ang. xanthomas). Drobnie nieprawidłowości w układzie kostnym związane z chorobą obejmują obecność tzw. kręgu motylego (około 50% przypadków) oraz skrócenie kości promieniowej, łokciowej i paliczek. Charakterystyczne rysy twarzy, jeśli występują, są zwykle widoczne od dzieciństwa i obejmują wydłużone czoło, głęboko osadzone oczy, skośne szpary powiekowe, hiperteloryzm, płaską nasadę nosa i spiczasty podbródek. Anomalie okulistyczne obejmują embriotokson tylny (75% przypadków, ang. posterior embryotoxon, czyli wada polegająca na przemieszczeniu linii Schwalbego – granicy między rogówką a twardówką – do przedniej komory oka oraz druzki tarczy nerwu wzrokowego), anomalie Axenfelda, retinopatię barwnikową, anomalie brodawek i tarczy nerwu wzrokowego.

Dla ALGS charakterystyczne jest również opóźnienie wzrostu, zaburzenia wchłaniania tłuszczów (w tym krzywica), a czasami opóźnienie rozwoju. Mogą wystąpić także małe i dysplastyczne nerki (częsty objaw w przypadku ALGS typu 2.) oraz niedoczynność tarczycy. Rzadziej ujawniają się nadciśnienie wrotne i schyłkowa niewydolność wątroby. Pojedyncze doniesienia sugerują zwiększone ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Świąd skóry w przebiegu chorób wątroby u dzieci jest jednym z najbardziej dokuczliwych objawów towarzyszących cholestazie wątrobowej. Świąd może mieć różne nasilenie – od niewielkiego, występującego tylko okresowo, po niezwykle uporczywy, utrudniający prawidłowe funkcjonowanie dziecka. Często nasila się w nocy po rozgrzaniu ciała i zakłóca sen. Świąd może dotyczyć całego ciała, ale najmocniej swędzi zazwyczaj skóra kończyn dolnych i górnych, zwłaszcza wewnętrznych powierzchni dłoni i podeszw stóp, górna część klatki piersiowej oraz twarz w okolicach uszu. W skrajnych przypadkach dzieci podrapane są do krwi. Skóra jest gruba, szorstka, a paznokcie połamane. Nasilony świąd skóry może znacznie obniżyć jakość życia – prowadzić do bezsenności, zaburzeń koncentracji, słabych wyników w szkole, zaniżonej samooceny, a w skrajnych przypadkach nawet do prób samobójczych.

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, hipercholesterolemię. Należy przeprowadzić badania przesiewowe pod kątem zaburzeń okulistycznych, kostnych, naczyniowych i endokrynologicznych (tarczyca). Sekwencjonowanie DNA może potwierdzić diagnozę. Diagnostyka różnicowa obejmuje atreję dróg żółciowych, wrodzone zwłóknienie wątroby, mukowiscydozę, żółtaczkę noworodków, wielotorbielowość nerek, postępującą rodzinną cholestazę wewnątrzwątrobową i tyrozyneię. 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 i/lub nerek, jeśli są obecne.

Leczenie

Leczenie jest niespecyficzne, objawowe i obejmuje stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), diety wysokowęglowodanowej i spożywanie wysoko-średniołańcuchowych trójglicerydów oraz suplementację witamin. Część pacjentów może nie być w stanie przyjąć doustnie wystarczającej liczby kalorii – należy wówczas rozważyć żywienie przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię odżywczą. Świąd najczęściej zmniejsza się poprzez zastosowanie cholestyraminy lub ryfampicyny. 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 pacjentów z ALGS opornym na leczenie może zająć konieczność wykonania przeszczepienia wątroby. U pacjentów z opornym na leki świądem skóry lub nasilonymi żółtakami, u których nie rozwinęły się objawy marskości wątroby, alternatywą dla przeszczepienia wątroby może być zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (ang. partial external biliary diversion, PEBD – standardowo wykonywany w PFIC). W przypadku znaczących zmian objawowych niezbędne do wykonania mogą być zabiegi kardiologiczne lub naczyniowe.

Konieczne jest podawanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i preparatów enzymów trzustkowych. Należy unikać wykonywania operacji Kasai, ponieważ nie poprawia ona wyników leczenia, a nawet może pogorszyć rokowanie.

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 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=253 [dostęp: 21.06.2022 r.]

Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/wytyczne/144002.leczenie-poszczegolnych-chorob.1>

[dostęp: 21.06.2022 r.]

Choroby Rzadkie 2020

Gliwicz-Miedzińska 2014

3.2 Liczebność populacji

W trakcie prac nad raportem uzyskano dane z bazy NFZ dla lat 2018-2021, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz wykonanych świadczeń / kosztów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby.

Należy wskazać, że kod ten obejmuje kilka jednostek chorobowych¹, tj.: wątroba dodatkowa, zespół Alagille'a, wady wrodzone: brak wątroby, wątroba olbrzymia (hepatomegalia), wada rozwojowa

¹ http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/7061.inne_wrodzone_wady_rozwojowe_watroby [dostęp: 30.06.2022 r.]

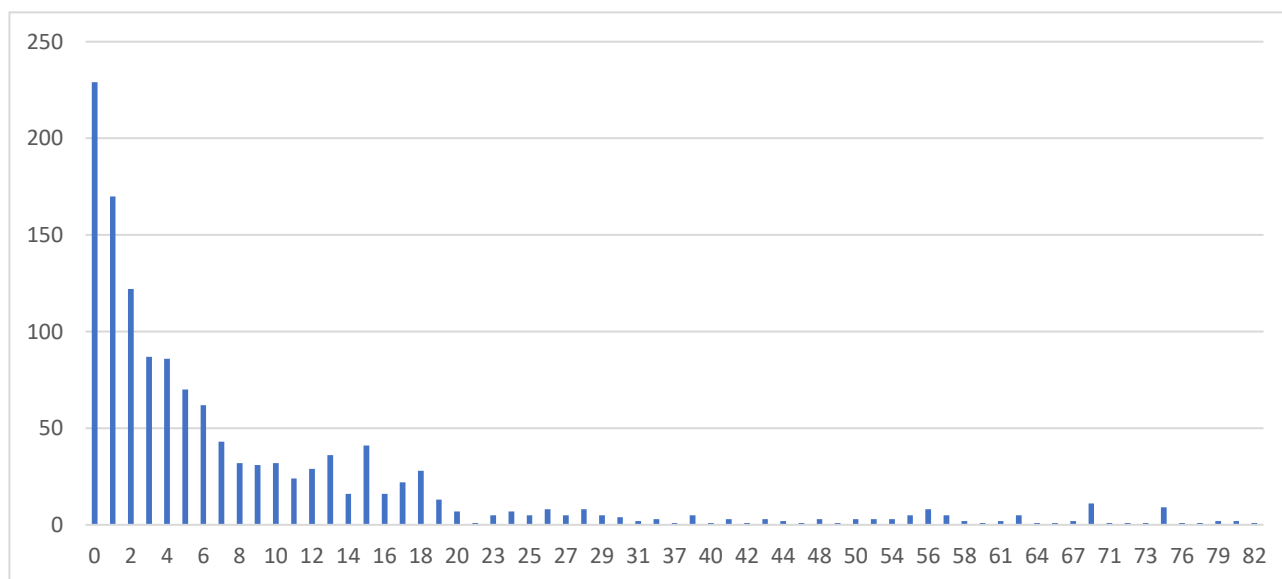
wątroby BNO (bliżej nie określona). Tym samym wskazany kod ICD-10 obejmuje szerszą populację pacjentów niż populacja, której dotyczy niniejszy raport. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 1. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 Q44.7 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7	122	144	158	167
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem współistniejącym ICD-10: Q44.7	82	93	88	102
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: Q44.7*	165	193	203	225
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 - płęć, żeńska, n (%)	61 (50%)	56 (39%)	73 (46%)	78 (47%)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 – dzieci ≤8 r.ż.	69	83	107	107
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 – dzieci ≤17 r.ż.	99	120	138	136
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
Suma z wartość rozliczona Q44.7 [tys. PLN]	94,1	261,1	255,6	703,6
Suma z wartość sprawozdana Q44.7 [tys. PLN]	94,1	261,2	248,7	703,2

*Ten sam pacjent może w danym roku mieć sprawozdane kod Q44.7 jako główne oraz jako współistniejące

Dodatkowo poniżej przedstawiono histogram obrazujący częstość występowania określonego wieku wśród pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 w latach 2018-2021.



Rysunek 1. Histogram - wiek pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem do tej pory brak jest pacjentów ze świądem skóry w przebiegu ALGS, dla których sprowadzono by w ramach importu docelowego oceniany produkt leczniczy.

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	prof. dr hab. n. med. Piotr Socha Kierownik Oddziału Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”			
	Obecna liczba w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacje, że dane są szacunkami wlanymi
Świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille,a	<i>Dzieci – około 30 (ze znacznym świądem skóry)</i>	2-4	<i>Wszystkie dzieci ze świądem, z wyłączeniem tych, u których zostanie wykonane przeszczepienie wątroby</i>	<i>Dane szacunkowe, brak dokładnych rejestrów, oparte na doświadczeniu Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby, obecnie opracowywane rejestry międzynarodowe z udziałem Polski</i>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Livmarli, 9,5 mg/ml, 1 butelka 30 ml
Kod ATC*	A05AX04
Substancja czynna	Maraliksibat chlerek (4R,5R)-1-[[4-[[[3,3-dibutylo-7-(dimetylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroksy-1,1-dwutleno-1-benzotiepino-5-ylo]fenoksy]metylo]fenylo]metylo]-4-aza-1-azoniobicyklo[2.2.2]oktanu
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny
Droga podania	Podanie doustne
Wskazanie rejestracyjne (FDA)	Livmarli jest wskazany w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 1 roku i starszych (data pierwszej rejestracji produktu leczniczego, FDA: 29.09.2021 r.)
Status leku sierocego	EMA: Tak**
Dawkowanie	Zalecana dawka to 380 mcg/kg raz dziennie, przyjmowana 30 minut przed pierwszym posiłkiem dnia. Należy rozpocząć leczenie dawką 190 mcg/kg doustnie raz dziennie; po tygodniu należy zwiększyć dawkę do 380 mcg/kg raz dziennie, zgodnie z tolerancją na leczenie. Maksymalna objętość dawki dobowej dla pacjentów powyżej 70 kg wynosi 3 ml lub 28,5 mg na dobę. Dodatkowe informacje: Wszelkie pozostałości leku LIVMARLI należy wyrzucić 45 dni po pierwszym otwarciu butelki.
Mechanizm działania	Maraliksibat jest odwracalnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych jelita krętego (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Zmniejsza wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych (głównie w formie soli) z końcowego odcinka jelita krętego. Świąd jest częstym objawem u pacjentów z ALGS, a patofizjologia świądu u pacjentów z ALGS nie jest do końca poznana. Choć pełny mechanizm, za pomocą którego maraliksibat łagodzi świąd u pacjentów z ALGS, nie jest znany, może on obejmować hamowanie IBAT, co skutkuje zmniejszonym wychwytem zwrotnym soli żółciowych, co obserwuje się poprzez zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy.
Substancje pomocnicze	Wersenian disodu, aromat winogronowy, glikol propylenowy, woda oczyszczona i sukraloza.
Podmiot odpowiedzialny	USA: Mirum Pharmaceuticals, Inc. 950 Tower Lane, Suite 1050 Foster City, CA 94404 EU (sponsor, który ubiegał się o status leku sierocego): Lumena Pharma UK Limited C/O Arnold & Porter (UK) LLP Tower 42 25 Old Broad Street London EC2N 1HQ United Kingdom

*https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A05AX04 [dostęp: 20.06.2022 r.]

**https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro_en.pdf [dostęp: 20.06.2022 r.]

Źródło: Etykieta Livmarli, FDA, Full Prescribing Information, Zrewidowany: 09/2021

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214662s001lbl.pdf [dostęp: 20.06.2022 r]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Livmarli nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Poniżej przedstawiono rekomendacje Prezesa Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące świądu skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

Tabela 4. Wcześniejsze oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 r.²</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszką 400g), Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) we wskazaniach: (...) świąd skóry w przebiegu: (...) zespołu Alagille'a, (...).</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej: (...) świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej, (...).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Cholestyramina jest żywicą jonowymienną, skuteczną we wnioskowanych stanach chorobowych: biegunkach chologennych, hipercholesterolemii i świądzie skóry w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej. Mimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on w Polsce stosowany w wymienionych sytuacjach klinicznych, opornych na inne leki. W latach 2016 i 2017 sprowadzono do Polski różne preparaty cholestyraminy 122 pacjentom we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, poza marskością wątroby po zapaleniu wywołanym HCV. Lek nie jest drogi i powinien być sprowadzany z zagranicy dla bardzo ograniczonej grupy pacjentów z biegunkami chologennymi, świądem skóry w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej i hipercholesterolemii, która nie może być leczona statynami.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r.³</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszką 400 g); Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszką 400 g); Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Lipocol, colestyraminum, tabletki do żucia 2 g, we wskazaniach: (...) świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.</p> <p>Natomiast Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują cholestyraminę jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: biegunka przewlekła; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia (tylko w przypadku hipercholesterolemii) oraz świąd skóry. Natomiast w przypadku pozostałych wskazań wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ocenianych interwencji.</p> <p>Ocena skuteczności cholestyraminy na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego została przeprowadzona dla wskazań: biegunka przewlekła, choroba Hirschsprunga, ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią, dyslipidemia (hiperlipoproteinemia typu II), świąd skóry.</p> <p>Do analizy klinicznej dla wskazania świąd skóry włączono randomizowane badanie III fazy (Kondrackiene 2005), w którym porównywano efekty łagodzenia świądu poprzez stosowanie cholestyraminy i kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) wśród ciężarnych pacjentek cierpiących na cholestazę. Wyniki badania wskazują, że intensywność świądu uległa poprawie w obu grupach. Jednakże lepsze, istotne statystycznie wyniki w zakresie zmniejszenia intensywności świądu odnotowano w przypadku terapii UDCA.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa cholestyraminy została przeprowadzona tylko w przypadku wskazań: biegunka przewlekła i świąd skóry.</p> <p>W przypadku badania dotyczącego świądu skóry (Kondrackiene 2005), wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie KOL raportowano: nudności, wymioty i biegunkę.</p> <p>Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cholestyraminy w analizowanych wskazaniach są bardzo nieliczne i nie obejmują pełnego zakresu analizowanych wskazań. Ponadto w badaniach włączonych do analizy klinicznej brały udział małe grupy pacjentów. Zatem wnioskowanie przeprowadzone na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.</p> <p>Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków, koszt finansowania 30-dniowej terapii jednego pacjenta może wynieść od 216,00 zł do 755,97 zł w zależności od zastosowanego preparatu leczniczego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 r.⁴</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum: Vasosan S (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszką 400 g), Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszką 400 g), Quantalan (proszek, saszetki 4 g), Questran (proszek, saszetki 4 g), Questran Light (proszek, saszetki 4 g), Colestyramin-Ratiopharm (proszek, saszetki 4 g), Lipocol (tabletki do żucia 2 g), we wskazaniach: (...) świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniach: (...) świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, (...).</p>

²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/SRP/U_4_28_180122_stanowisko_14_cholestyraminum_import_docelowy.pdf [dostęp: 21.06.2022]

³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/REK/RP_13_2018_cholestyraminum.pdf [dostęp: 21.06.2022]

⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/SRP/U_18_112_26042021_s_48_cholestyraminum_import.pdf [dostęp: 21.06.2022]

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie cholestyraminy we wnioskowanych stanach chorobowych: biegunkach cholegennych (spowodowanych schorzeniami cholestatycznymi wątroby), biegunkach upacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita krętego, dyslipidemii - hipercholesterolemii, pierwotnej żółciowej marskości wątroby i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej oraz świądzie w przebiegu chorób wątroby.</p> <p>Pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on stosunkowo bezpieczny i powinien być sprowadzany z zagranicy dla pacjentów w wymienionych wyżej wskazaniach.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r.⁵</p>	<p>Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina pod warunkiem zastosowania w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie we wskazaniach: (...) świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, (...).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji uznaje za zasadne wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina pod warunkiem zastosowania w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie we wskazaniach: wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV, świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.</p> <p>Dla powyższych wskazań nie odnaleziono badań wskazujących na skuteczność omawianej interwencji. Jednakże w przypadku rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej wytyczne wskazują na skuteczność cholestyraminy w tym wskazaniu (obok kwasu ursodeoksycholowego, ryfampicyny). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii nie poznano skutecznej metody leczenia zespołu Alagille'a, natomiast w publikacji Turpenny 2011 cholestyramina jest wymieniana jako jedna ze skutecznych form leczenia świądu w przebiegu zespołu Alagille'a (obok kwasu ursodeoksycholowego, ryfampicyny, naltreksonu). W odniesieniu do wtórnej marskości wątroby w odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy w wymienionym wskazaniu, ale należy wskazać, że omawiana substancja jest wymieniana w wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia pierwotnej marskości wątroby. (...)</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Istniejącą praktyką medyczną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, jest 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), żaden ww. tych leków nie wpływa na naturalny przebieg choroby. 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.

Warto dodać, że wskazanie rejestracyjne leku Livmarli nie precyzuje linii leczenia pacjentów z ALGS, u których MRX powinien być stosowany. Tym samym może być stosowany u pacjentów zarówno w pierwszej linii, jak i pacjentów przeleczonych, u których wykorzystano wszystkie dostępne terapie lekowe.

W związku z brakiem dostępności leków zarejestrowanych w ocenianym wskazaniu, opisany w wytycznych schemat leczenia uznano za najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, żadna wyżej wymieniona substancja czynna nie jest objęta refundacją w zakresie ocenianego wskazania. Zgodnie ze Zleceniem MZ Cholestyramina (Lipocol, Quantalan, Questran, Vasosan P, Vasosan S) oraz ryfampicyna (Eremfat Sirup) sprowadzane są w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy, w leczeniu świądu stosowane są różne leki o znikomej skuteczności. Ekspert dodaje, że ryfampicyna jest lekiem o największej skuteczności wśród leków

⁵https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/REK/2021_07_06_BP_rekomendacja_nr_48_2021_cholestyraminum.pdf [dostęp: 21.06.2022]

stosowanych w leczeniu świądu (jednak nadal jest to skuteczność niewielka). W opinii ekspert dodał, że maralixibat ze względu na znacznie większą skuteczność nie może być porównywany do ryfampicyny, „mechanizm działania maralixibatu może również wpływać na cholestazę – zatem ma prawdopodobnie nie tylko działanie objawowe”.

Na podstawie powyższego uznano, że komparatorem dla produktu leczniczego Livmarli (maralixibat), jest BSC, rozumiana jako opisana w wytycznych terapia oparta na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do siedmiu do ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do 7 lipca 2022 r. otrzymano jedną opinię.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie		prof. dr hab. n. med. Piotr Socha Kierownik Oddziału Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille’a	<p><i>W leczeniu świądu stosowane są różne leki – o nikomej skuteczności. Ryfampicyna – lek o największej skuteczności wśród leków stosowanych w leczeniu świądu, jednak nadal jest to skuteczność niewielka.</i></p> <p>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie: <i>Większość pacjentów ze znacznie nasilonym świądem.</i></p> <p>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: <i>Możliwość odstawienia ryfampicyna.</i></p> <p>Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne: <i>Maralixibat ze względu na znacznie większą skuteczność nie może być porównywany do ryfampicyna, mechanizm działania maralixibatu może również wpływać na cholestazę – zatem ma prawdopodobnie nie tylko działanie objawowe.</i></p>
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia świądu skóry w przebiegu zespołu Alagille’a znajdowałaby się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?		<i>Lek do stosowania w wybranej grupie pacjentów.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<i>Obecnie skuteczność leczenia świądu jest niewielka. Maralixibat stwarza nadzieję również na zatrzymanie postępu choroby – ten efekt kliniczny wymaga jednak lepszego udokumentowania i odległych obserwacji.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		<i>Program lekowy z kwalifikacją pacjentów na podstawie ustalonych kryteriów, z monitorowaniem pacjenta.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		<i>Ryzyko jest związane z nadmiernym stosowaniem leku u pacjentów z zespołem Alagilla bez istotnej cholestazy. Niektórzy pacjenci z zespołem Alagilla mają objawy wyłącznie ze strony innych narządów – np. cechy wad układu krążenia.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Głównym wskazaniem jest cholestaza i nasilony świąd.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Pacjenci bez istotnej cholestazy i świądu.</i>
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?		<i>Jest to nowy, bardzo innowacyjny lek. W tej chwili dostępna jest jedna publikacja. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01256-3.pdf [link do publikacji Gonzales 2021 – przyp. Analityka Agencji]</i>
Inne uwagi.		-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 23.06.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia świądu skóry w przebiegu zespołu Alagille'a. Dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych przeprowadzonych w raporcie nr OT.4211.10.2021 dot. oceny cholestyraminy m.in. we wskazaniu świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

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/>);
- Medline (poprzez Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations, treatment;
- 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.espgan.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/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://google.pl/>) z zastosowaniem słów kluczowych: Alagille syndrome, cholestasis, pruritus, liver, guidelines recommendations management. Włączano najnowsze wytyczne kliniczne opublikowane od 2017 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono siedem prac, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. W przypadku trzech publikacji (Choroby Rzadkie 2020; NORD 2020 i Menon 2022) odniesiono się bezpośrednio do leczenia ALGS. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych opartych na przeglądach systematycznych lub wydanych przez towarzystwa naukowe dotyczące bezpośrednio leczenia ALGS. Z powyższego powodu oprócz prac będących *stricte* wytycznymi postępowania (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018) włączono także informacje z podręcznika (Choroby Rzadkie 2020) oraz dwie publikacje dot. postępowania terapeutycznego dla omawianego problemu zdrowotnego (Dull 2018 i Menon 2022).

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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTG-E 2018 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych pacjentów (nie wyszczególniono postępowania w ALGS).</p> <p>Leczenie świądu:</p> <p>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 patogenezę 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).</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 nalmeften. 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. <div data-bbox="360 1290 1334 1895" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD E1["Etap 1 cholestyramina 4-16 g"] --> U1["Niedobór witamin A, D, E, K (?)"] E1 -- "Brak odpowiedzi" --> E2["Etap 2 ryfampicyna 150-600 mg"] E2 --> U2["Monitorowanie enzymów wątrobowych"] E2 -- "Brak odpowiedzi" --> E3["Etap 3 naltrekson 25-50 mg"] E3 --> U3["Zespół odstawienia opiodów"] E3 -- "Brak odpowiedzi" --> E4["Etap 4 sertralina 75-100 mg"] </pre> </div> <p>Drabina leczenia uporczywego świądu skóry w cholestatycznych chorobach wątroby. Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Choroby Rzadkie 2020	<p>Opis przedstawiony w rozdz. dot. Zespołu Alagille'a w podręczniku Choroby Rzadkie 2020</p> <p>Leczenie zachowawcze ALGS opiera się na podawaniu kwasu ursodeoksycholowego, suplementacji witaminami rozpuszczalnym w tłuszczach, a w razie nasilonego świądu – na stosowaniu dodatkowych leków przeciwświądowych.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
NORD 2020	<p>Dokument dotyczy leczenia pacjentów ALGS – portal pacjenci (ang. patient advocacy organization) „NORD” dot. chorób rzadkich</p> <p>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, kępki 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji.</p>
EDF/EADF 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłym świądzie (brak wyszczególnienia postępowania w ALGS)</p> <p>Świąd w chorobach wątroby i dróg żółciowych (świąd cholestatyczny):</p> <p>Wszelkie schorzenia pierwotne, takie jak PChN, choroby wątroby i dróg żółciowych lub nowotwory złośliwe, należy leczyć w pierwszej kolejności.</p> <p>Opcje terapeutyczne:</p> <p>Terapie przeciwświądowe określone na podstawie badań kontrolowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Niejednoznaczne działanie przeciwświądowe określone na podstawie badań kontrolowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ondansetron 4 mg lub 8 mg dożylnie lub 8 mg doustnie; • w pierwotnej marskości żółciowej: bezafibrat 400 mg/dobę w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym. <p>Działanie przeciwświądowe określone na podstawie opisów przypadków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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);

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • przeszczepienie wątroby. <p>Rekomendacje ekspertów: Sugerujemy zastosowanie antagonistów receptora opioidowego μ w opornym na leczenie przewlekłym świądzie, zwłaszcza w świądzie cholestatycznym.</p> <p>Rekomendujemy 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.</p> <p>Zaleca się przeciwko stosowaniu antagonistów receptora serotoninowego w leczeniu przewlekłego świądu.</p> <p>Proponujemy 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)). Proponujemy fototerapię UV w połączeniu z leczeniem miejscowym i/lub systemowym, z wyjątkiem inhibitorów kalcyneuryny i leków immunosupresyjnych.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</p>
<p>BAD 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy (brak wyszczególnienia postępowania w ALGS).</p> <p>Świąd związany z chorobą wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć leczenie pierwszego rzutu ryfampicyną (Siła zalecenia A); • Przy świądzie związanym z chorobą wątroby nie stosować gabapentyny (siła zalecenia D (GPP)); • W świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako lek drugiego rzutu (Siła zalecenia D (GPP)); • W świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć sertralinę jako leczenie trzeciego rzutu przed naltreksonem lub nalmefenem (siła zalecenia D (GPP)); • U pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby w piątej linii leczenia należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> o ogólnoustrojowo podawany dronabinol, fenobarbiton, propofol lub miejscowo maść z takrolimusem (Siła zalecenia D). o nowe specyficzne środki oparte na blokadzie transportu kwasów żółciowych, autotaksyny i blokadzie metabolizmu kwasu lizofosfatydowego (Siła zalecenia D). o techniki dializy pozaustrojowej, drenaż nosowo-żółciowy i przeszczepienie wątroby (Siła zalecenia D); • Pacjenci ze świądem cholestatycznym mogą odnieść korzyści z BB-UVB lub kombinacji UVA i UVB w celu złagodzenia świądu (Siła rekomendacji D); • Pacjenci ze świądem związanym z chorobą wątroby mogą odnieść korzyść z przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów (siłazalecenie D) <p><i>Siła rekomendacji oparta na adaptacji metodologii GRADE 2016.</i></p> <p><i>GPP – zalecenie dotyczące najlepszej praktyki klinicznej oparte na doświadczeniach grupy opracowującej wytyczne.</i></p> <p>Źródło finansowania: brak.</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>Menon 2022</p>	<p>Publikacja dotycząca multidyscyplinarnego leczenia zespołu Alagille'a.</p> <p>Choroba związana z zaangażowaniem wątroby:</p> <p>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 (maraliksibatu) 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>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).</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktów.</p>
Dull 2018	<p>Publikacja dotycząca postępowania w przewlekłym świądzie związanym z chorobami wątroby (nie wyszczególniono postępowania w ALGS).</p> <p>Rekomendacje dot. terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia: cholestyramina 4–16 g/d (po) [II-2/B1]* 2. linia leczenia: ryfampicyna 150–600 mg/d (po) [I/A1]* 3. linia leczenia: naltrekson 25–50 mg/d (po) [I/B1]* 4. linia leczenia: sertralina 75–100 mg/d (po) [II-2/C2]* 5 linia leczenia: terapie eksperymentalne <p>Z wyjątkiem cholestyraminy, wszystkie zalecane leki stosowane w leczeniu świądu cholestatycznego mają zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Terapie eksperymentalne:</p> <p>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 recykulacji 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 wymagałoby przeszczepienia.</p> <p>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 poziomu autotaksyny.</p> <p>*Kategorie dowodów zgodnie z systemem Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Na podstawie, za zgodą: Kremer AE, Beuers U, Oude Elferink RP, et al. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. <i>Drugs</i> 2008;68(15):2172.</p> <p>Źródło finansowania: grant z Deutsche Forschungsgemeinschaft (KR4391/1-1) i granty E20 and E27 of the IZKF w Erlangen dla A.E. Kremer.</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktów.</p>

Skróty: ALGS – zespół Alagille’a (ang. Alagille syndrome); BAD– British Association of Dermatologists; EADF – European Academy of Dermatology and Venereology; EDF – European Dermatology Forum; LTx – przeszczepienie wątroby (ang. liver transplantation); PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. primary biliary cholangitis); PChN - przewlekła choroba nerek; PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis); PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Livmarli (maraliksibat) 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.eunethta.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <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 20.06.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Livmarli i maralixibat. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Na stronie NICE⁶ odnaleziono informację, że maraliksibat podlega ocenie we wskazaniu: leczenie cholestazy w zespole Alagille'a. Nie podano informacji na temat daty publikacji ostatecznej rekomendacji.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10832> [dostęp: 20.06.2022 r.]

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 14.06.2022 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem populacji, komparatorów i typów badań – zastosowano najbardziej czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z świądem skóry w przebiegu zespołu Alagille'a	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	maraliksibat, roztwór doustny	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia. Dawkowanie leku niezgodne z zatwierdzonym przez FDA.
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. <p>W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań nierandomizowanych, jednoramiennych, badań obserwacyjnych oraz badań typu „real world evidence”.</p>	Publikacje pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszej analizy, następujące badania spełniające kryteria kwalifikacji:

- badanie RCT, fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (ICONIC), opisane w publikacji Gonzales 2021, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo MRX względem PLC u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu ALGS.

W ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zaprezentowano wyniki pracy Shneider 2022, w której przedstawiono wpływ długotrwałego stosowania maraliksibatu na dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a, na podstawie połączenia wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań maraliksibatu u pacjentów z ALGS (IMAGO i ITCH) i dwóch badań fazy przedłużonej (IMAGINE i IMAGINE II), gdzie MRX docelowo stosowano w dawce mniejszej niż dawka zatwierdzona przez FDA. Pokróćce omówiono także wyniki badań IMAGO i ITCH.

Ponadto warto dodać, że w ramach wyszukiwania, odnaleziono jeden przegląd systematyczny, Dervout 2022, dotyczący skuteczności leczenia świądu cholestatycznego, gdzie jednym zdaniem odniesiono się do wyników badania ITCH. Z powyższego względu nie opisano przeglądu Dervout 2022 w ramach niniejszego opracowania.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

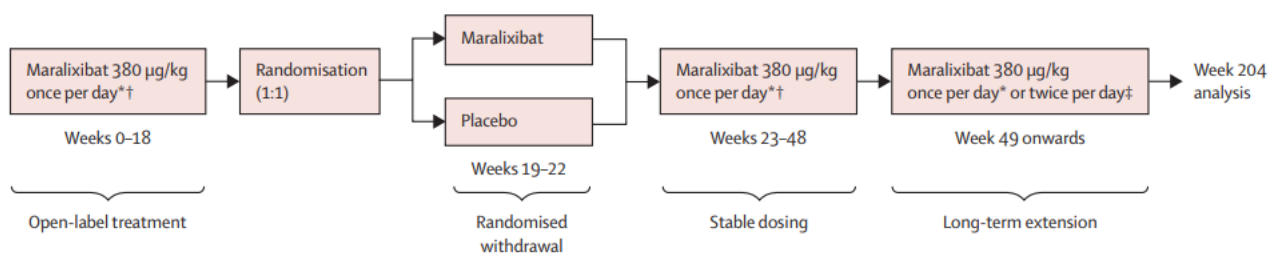
Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gonzales 2021 NCT02160782 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Mirum Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (ang. randomised withdrawal period, RWD) badanej interwencji i otwartym rozszerzeniem badania. Przeprowadzone w 9 ośrodkach [Australia, Belgia, Francja, Polska (dwóch pacjentów), Hiszpania, Wielka Brytania]. Randomizacja: 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 niezaslepiętego 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. Zaslepienie: Tak, podwójne zaslepienie. Zamaskowani co do przydziału do leczenia byli wszyscy uczestnicy badania, badacze oraz personel laboratorium. Interwencja: MRX 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 tygodni) 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>Kryteria włączenia:</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 sprzężona > 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 połączeń z ośrodka badawczego; 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>Kryteria wykluczenia:</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 przeciwświądowych od początku badania do 22 tygodnia; 	<p>Pierwszorzędowy:</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>Drugorzędowe:</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. intention to treat). Różnicę tę obliczano również od rozpoczęcia badania do 48 tygodnia. poziom sBA; wynik ItchRO; zmiany punktacji CSS; zmiany punktacji CXS; zmiana jakości Życia na podstawie PedsQL zmiana wzrostu; zmiana wagi; zmiana stężenia cholesterolu w surowicy; zmiana 7α-C4; zmiany enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, transferazy gamma-glutamylu i fosfatazy alkalicznej); zmiany całkowitej i bezpośredniej bilirubiny; bezpieczeństwo i tolerancja (ciężkość i związek zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych; wyniki

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>u pacjentów z poziomem sBA powyżej 8 μmol/l lub świadem ItchRO $\geq 1-5$ zwiększono dawkę MRX maksymalnie do 760 μg/kg do dwóch razy na dobę. Świad oceniano codziennie rano i wieczorem za pomocą skali ItchRO. Zmiany w ItchRO o 1 lub więcej określano jako znaczące klinicznie i traktowano jako podstawę do określania kluczowego punktu końcowego świadu.</p> <p>Komparator: PLC 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 wyjątkiem dostosowania dawki w zależności od masy ciała. W ciągu pierwszych 22 tygodni badania nie można dodawać nowych leków stosowanych w leczeniu świadu.</p> <p>Okres obserwacji: 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 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>Hipoteza: <i>superiority</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana dawkowania przyjmowanych dotychczas leków (z wyjątkiem tych dostosowywanych do obecnej masy ciała pacjenta); 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 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; waga ponad 50 kg podczas badania przesiewowego; <p>Liczba pacjentów: Do badania włączono 31 pacjentów. Do RWD włączono 29 pacjentów (2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego). W okresie RWD 13 pacjentów przyjmowało MRX, a 16 pacjentów placebo. W 48 tygodniu badania uczestniczyło w nim 28 pacjentów (1 pacjent przerwał udział z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego). W 204 tygodniu badania liczba pacjentów wynosiła 15.</p>	<p>badania fizykalnego, w tym masa ciała i wzrost).I</p>

Skróty: CSS (Clinician Scratch Scale) – skala służąca do oceny świadu, gdzie 0 oznacza brak, 1 – pocieranie lub łagodne i nierozpraszkające drapanie, 2 – aktywne drapanie bez otarć, 3 – otarcia, 4 – skórne okaleczenia, krwawienia i blizny; CXS (Clinical Xanthoma Scale) – skala służąca do oceny kępek żółtych (ang. xanthomas) ItchRO (Itch Reported Outcome) - zwalidowane narzędzie zaprojektowane do oceny wpływu swędzenia u dzieci z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym z zespołem Alagille'a (ItchRO jest skalą od 0 do 4, gdzie 0 oznacza

brak świądu, 1 - łagodny, 2 - umiarkowany, 3 - ciężki, a 4 - bardzo ciężki); RWD - podwójnie zaślepiiony okres odstawienia leczenia z kontrolowanym placebo.



*Odpowiednik chlorku maraliksibatu 400 µg/kg.

†Obejmuje 6-tygodniowy okres zwiększania dawki dla wszystkich uczestników w ciągu pierwszych 6 tygodni okresu leczenia otwartego oraz dla uczestników, którzy otrzymywali placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia leku.

‡Podawanie leku dwa razy na dobę (rozpoczęte po 100. tygodniu trwania badania) było równoważne 800 µg/kg chlorku maraliksibatu.

Rysunek 2. Projekt badania ICONIC [Gonzales 2021]

Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów w badaniu ICONIC

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa populacji (Gonzales 2021, ICONIC)

Wyszczególnienie		Wszyscy pacjenci (N=31)*	MRX (n=13)	PLC** (n=16)
Płeć, żeńska [n (%)]		12 (39)	4 (31)	6 (37)
Wiek [lata]	średnia (SD)	5,4 (4,2)	5,5 (5,0)	5,8 (3,7)
	mediana (zakres)	5,0 (2,0–7,0)	4,0 (2,0–7,0)	5,0 (3,5–8,0)
Rasa [n (%)]***		Bd	bd	bd
Mutacja w obrębie JAG [n (%)]		31 (100)	13 (100)	16 (100)
Występowanie ALGS w rodzinie [n (%)]		8 (26)	1 (8)	7 (44)
Historia leczenia świądu / w tekście publikacji wskazane jako leczenie współistniejące [n (%)]	jakimkolwiek lekiem	29 (94)	12 (92)	15 (94)
	kwasem ursodeoksycholowym	25 (81)	10 (77)	13 (81)
	ryfampicyną	23 (74)	10 (77)	12 (75)
	naltreksonem	1 (3)	1 (8)	0
	sertralina	1 (3)	0	1 (6)
Dodatkowe kryteria kliniczne ALGS				
Przewlekła cholestaza [n (%)]		31 (100)	13 (100)	16 (100)
Choroba serca [n (%)]		29 (94)	12 (92)	15 (94)
Nieprawidłowości nerek [n (%)]		12 (39)	4 (31)	8 (50)
Nieprawidłowości naczyń [n (%)]		5 (16)	1 (8)	3 (19)
Nieprawidłowości szkieletu [n (%)]		17 (55)	7 (54)	9 (56)
Nieprawidłowości oczu [n (%)]		17 (55)	7 (54)	8 (50)
Charakterystyczne rysy twarzy [n (%)]		29 (94)	12 (92)	15 (94)
Wynik w skali CXS [średnia (SD)]		0,9 (1,3)	1,0 (1,3)	0,9 (1,3)
Obecność kępek żółtych na początku badania [n (%)]		14 (45)	7 (54)	7 (44)
Całkowity wynik w skali PedsQL [średnia (SD)] [^]		61 (17,0)	65 (13,8)	56 (17,8)
Główne wyjściowe parametry mierzone w badaniu				
Wynik ItchRO(Obs) ^{^^}	średnia (SD)	2,9 (0,5)	2,9 (0,5)	2,9 (0,6)
	mediana (zakres)	3,0 (2,4–3,3)	2,8 (2,4–3,3)	3,0 (2,5–3,3)
Punktacja CSS	średnia (SD)	3,3 (0,9)	3,0 (1,1)	3,5 (0,7)
	mediana (zakres)	4,0 (3,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)
Poziom sBA [µmol/L]	średnia (SD)	283 (211)	318 (234)	250 (197)
	mediana (zakres)	276 (79–479)	335 (79–412)	196 (79–460)

Poziom bilirubiny całkowitej [µmol/L]	średnia (SD)	104,2 (98,9)	111,5 (112,4)	82,6 (72,9)
	mediana (zakres)	78,7 (23,9–148,8)	78,7 (13,7–152,2)	48,7 (26,5–135,9)
Poziom bilirubiny bezpośredniej [µmol/L]	średnia (SD)	78,2 (62,7)	80,2 (64,9)	69,0 (61,4)
	mediana (zakres)	70,1 (13,7–138,5)	70,1 (13,7–138,5)	46,2 (12,8–123,1)
Poziom cholesterolu [mmol/L]	średnia (SD)	13,3 (10,9)	14,4 (14,3)	11,9 (8,2)
	mediana (zakres)	8,5 (7,3–14,1)	8,4 (7,6–11,6)	9,1 (7,3–12,6)
Poziom 7α-C4 [nmol/L]	średnia (SD)	25,8 (36,6)	36,9 (49,7)	16,3 (21,8)
	mediana (zakres)	11,3 (4,5–31,5)	19,0 (10,0–31,5)	7,3 (3,5–19,3)
Poziom FGF-19, pmol/L	średnia (SD)	27,4 (60,1)	30,5 (69,4)	26,1 (55,5)
	mediana (zakres)	8,4 (4,0–17,3)	9,4 (4,0–17,3)	7,7 (4,3–21,4)

*31 uczestników zostało włączonych do początkowego otwartego okresu badania, podczas którego dwóch przerwano z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z maraliksibatem.

**grupa otrzymywała PLC podczas randomizowanego okresu odstawienia, podczas gdy grupa leczona MRX (n=13) nadal otrzymywała MRX

***w badaniu nie zebrano danych dotyczących rasy i pochodzenia etnicznego;

^ kwestionariusz wypełniany przez rodziców w przypadku badanych w wieku 2-4 lat, w przypadku dzieci (5-12 lat), nastolatków (13-18), młodych dorosłych (18-25 lat) i dorosłych (powyżej 26 lat) kwestionariusz wypełniany przez badanych i/lub rodziców;

^^tygodniowy poranny średni wynik nasilenia objawów świądu mierzony 7 dni przed wizytą początkową.

Skróty: 7α-C4 – 7α-hydroksy-4-cholesten-3-on, związek pośredni w biochemicznej syntezie kwasów żółciowych z cholesterolu; ALGS – zespół Alagille'a; bd– brak danych; CSS (Clinician Scratch Scale) – skala służąca do oceny świądu, gdzie 0 oznacza brak, 1 – pocieranie lub łagodne i nierozpraszkające drapanie, 2 – aktywne drapanie bez otarć, 3 – otarcia, 4 – skórne okaleczenia, krwawienia i blizny; FGF-19 – czynnik wzrostu fibroblastów-19; CXS (Clinician Xanthoma Scale) – skala służąca do oceny występowania kępek żółtych (ksantomatozy) i stopnia, w jakim zmiany zakłócają lub ograniczają aktywność, CXS jest skalą od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak oznak ksantomatozy, a wynik 4 oznacza występowanie ksantomatozy ciężkiej, powodującej niepełnosprawność; ItchRO (Itch Reported Outcome) – zwalidowane narzędzie zaprojektowane do oceny wpływu swędzenia u dzieci z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym z zespołem Alagille'a, ItchRO jest skalą od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak świądu, 1 - łagodny, 2 - umiarkowany, 3 - ciężki, a 4 - bardzo ciężki; MRX - maraliksibat; PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) – modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży w czterech domenach funkcjonalnych: fizycznej, emocjonalnej, społecznej i edukacyjnej w zakresie 0-100 pkt, wyższe wyniki odpowiadają wyższej jakości życia, nie odnaleziono informacji na temat różnicy odpowiadającej istotnej klinicznie poprawie; PLC – placebo; sBA – kwasy żółciowe surowicy (ang. serum bile acids); SD – odchylenie standardowe.

7.2.1.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości randomizowanego badania klinicznego ICONIC (Gonzales 2021) włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*)⁷ zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Analitycy wskazują, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (proces randomizacji, odstępstwa od zaplanowanej interwencji, brakujące dane dla punktów końcowych, pomiar punktu końcowego, wybór prezentowanych wyników) badanie ICONIC uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskało ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Wynik oceny jakości badania oraz zidentyfikowane zastrzeżenia przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono jako załącznik w rozdz. 11.3. „Ocena wiarygodności badań”.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RCT według Cochrane Collaboration (RoB2) (opracowanie własne Analityków Agencji)

Badanie	Randomizacja	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane o wynikach	Pomiar punktu końcowego	Selekcja raportowanego o wyniku	Ogólne ryzyko błędu:
ICONIC (Gonzales 2021)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Należy wskazać, że w badaniu nie podano informacji na temat zaślepienia opiekunów pacjentów.

⁷ <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> [dostęp: 28.06.2022 r.]

Zidentyfikowane ograniczenia badania ICONIC:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (N=31 pacjentów) była ograniczona, wynika to przede wszystkim z charakteru jednostki chorobowej (choroba rzadka).
- Nie zbierano i w konsekwencji nie przedstawiono danych dotyczących rasy i pochodzenia etnicznego pacjentów włączonych do badania. Należy wskazać, że badanie ICONIC zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach [Australia, Belgia, Francja, Polska (dwóch pacjentów), Hiszpania, Wielka Brytania].
- 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.
- Podczas badania stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe nie było dopuszczalne. Jednakże ostatecznie FDA, zatwierdziła możliwość przyjmowania ww. grupy leków podczas leczenia MRX (z zastrzeżeniem, że należy przyjąć produkt leczniczy Livmarli co najmniej 4 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe).
- 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. Należy mieć na uwadze, że długotrwała ekspozycja pacjentów na placebo mogłaby być uznana za nieetyczne.
- 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).
- Projekt badania, tj. 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 pozwalała na pełną ocenę wpływu leczenia na świąd po zainicjowaniu leczenia.
- FDA wskazało, że pierwszorzędowy punkt kliniczny (średnia zmiana poziomu sBA) nie jest surogatowym punktem końcowym, dla którego wiarygodnie wykazano związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Z powyższego powodu FDA oparła swoją ocenę na podstawie zmian w zakresie średniego wyniku ItchRO(Obs) pomiędzy 18. a 22. tygodniem badania.
- Ze względu na fakt, iż ALGS to rzadka choroba, planowana wielkość próby, tj. 30 pacjentów opierała się na aspektach praktycznych, a nie na pożądanej mocy testu dla wcześniej zdefiniowanej różnicy. Projekt analizy statystycznej nie uwzględniał zastosowania procedur związanych z porównaniami wielokrotnymi. FDA stwierdziła, że wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych należy traktować jako wartości nominalne.

7.2.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania Gonzales 2021

Wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności, z wyjątkiem pierwszorzędowego punktu końcowego, zostały ocenione w całej badanej populacji od punktu początkowego do 204 tygodnia. Z uwagi na projekt badania wyniki dotyczące skuteczności dostępne są w podziale na określone punkty czasowe, tj.:

- Od etapu wyjściowego do 18. tyg.: dotyczy zmian podczas otwartego okresu wstępnego trwającego od wizyty początkowej do 18. tyg., w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali maraliksibat raz dziennie, n=29;

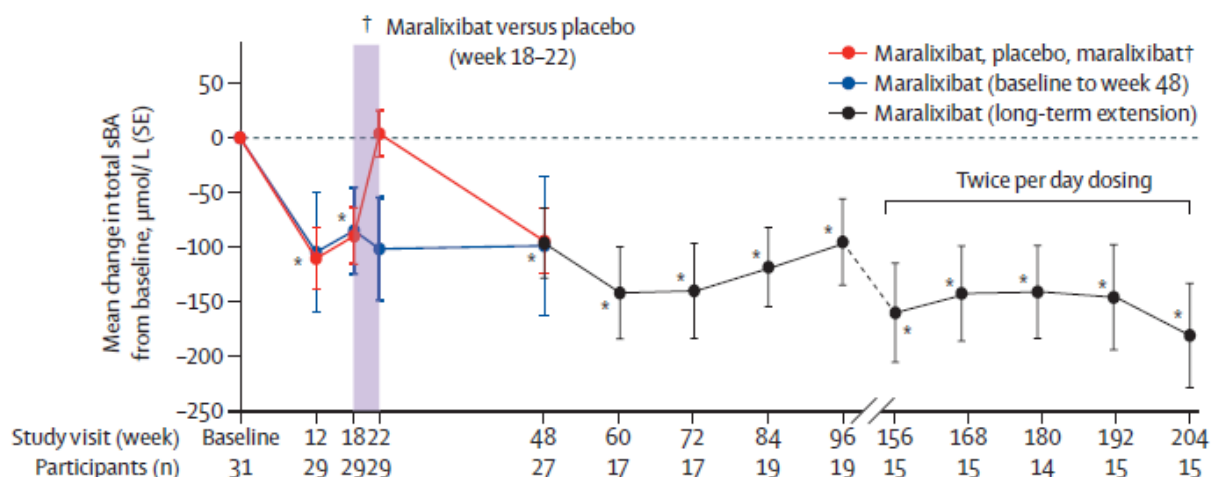
- od 19. do 22. tyg.: dotyczy zmian podczas randomizowanego okresu odstawienia leczenia (RWD): w którym uczestnicy zostali losowo przydzieleni do pozostania na maraliksibacie lub otrzymywania placebo raz dziennie, nMRX=13, nPLC=16;
- w 22 tyg.: dotyczy porównania wartości uzyskanych w obu ramionach terapeutycznych (MRX-PLC) po ukończonym RWD, nMRX=13, nPLC=16;
- Od etapu wyjściowego do 48. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do 48. tyg., podczas którego od 23. do 48. tyg. następował otwarty okres stabilnego dawkowania po odstawieniu leczenia z maraliksibatem podawanym raz dziennie, n=27;
- Od etapu wyjściowego do 204. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do wizyty końcowej w 204. tyg., podczas którego od 49. do 204. tyg. następował otwarty, długoterminowy okres przedłużenia leczenia maraliksibatem podawanym raz lub dwa razy dziennie, n=15.

Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA)

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).

Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksibat (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 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -213; -15).

Wszyscy uczestnicy wznowili leczenie MRX pod koniec RWD i uzyskali istotne zmniejszenie sBA od wartości wyjściowej do 48. tyg.: -96 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -162; -31). Redukcje te utrzymywały się u 15 uczestników w 204. tyg. badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi: -181 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -283; -79). Zmniejszenie sBA o co najmniej 20% zaobserwowano u 24 (83%) z 29 uczestników podczas okresu 48 tygodni leczenia.

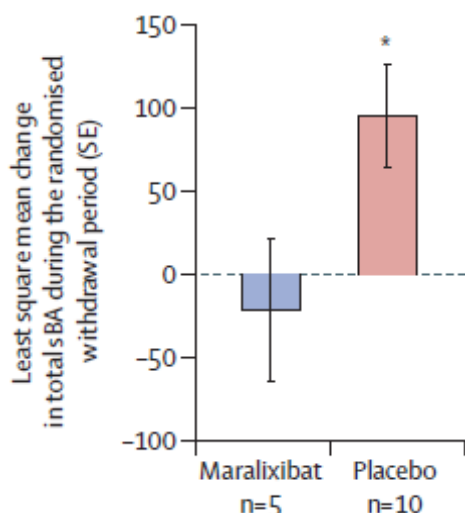


†Grupa maraliksibatu, placebo i maraliksibatu (n=16) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu karencji (obszar zacieniony na fioletowo), podczas gdy grupa leczona maraliksibatem (n=13) nadal otrzymywała maraliksibat.

Rysunek 3. Zmiany w sBA od wartości początkowej do 204 tyg. u wszystkich uczestników [Gonzales 2021]

Warunkiem oceny I-rzędowego punktu końcowego było uzyskanie wśród włączonych pacjentów średniej zmiany poziomu sBA w postaci redukcji sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12 lub 18 tygodnia.

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).



*95% CI wyklucza zero (w porównaniu z wartością wyjściową, populacja ogólna; grupa leczona maraliksibatem vs grupa placebo).

Rysunek 4. Zmiany w sBA podczas randomizowanego okresu RWD w populacji spełniającej warunek oceny pierwszorzędowego punktu końcowego [Gonzales 2021]

Różnica w ocenie nasilenia świądu

Objawy świądu u uczestników badania mierzone były za pomocą wskaźników ItchRO (ocena nasilenia świądu) oraz CSS (ocena nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych). Wyniki zgłaszane przez pacjenta zgodnie ze skalą ItchRO rejestrowano w formie elektronicznego dzienniczka. Zgodnie z protokołem badania dzienniczki wypełniane były przez opiekunów wszystkich badanych (ItchRO[Obs]). Dzieci w wieku ≥ 9 lat samodzielnie uzupełniały dzienniczek lub przy pomocy opiekuna w przypadku uczestników w wieku 5-8 lat (ItchRO[Pt]). Wiek w momencie badania przesiewowego służył do przydzielenia odpowiedniego narzędzia ItchRO, które stosowano przez cały czas trwania badania (niezależnie od zwiększenia wieku dziecka po wizycie przesiewowej). Średni dzienny wynik ItchRO obliczono jako średnią porannych i wieczornych wyników ItchRO.

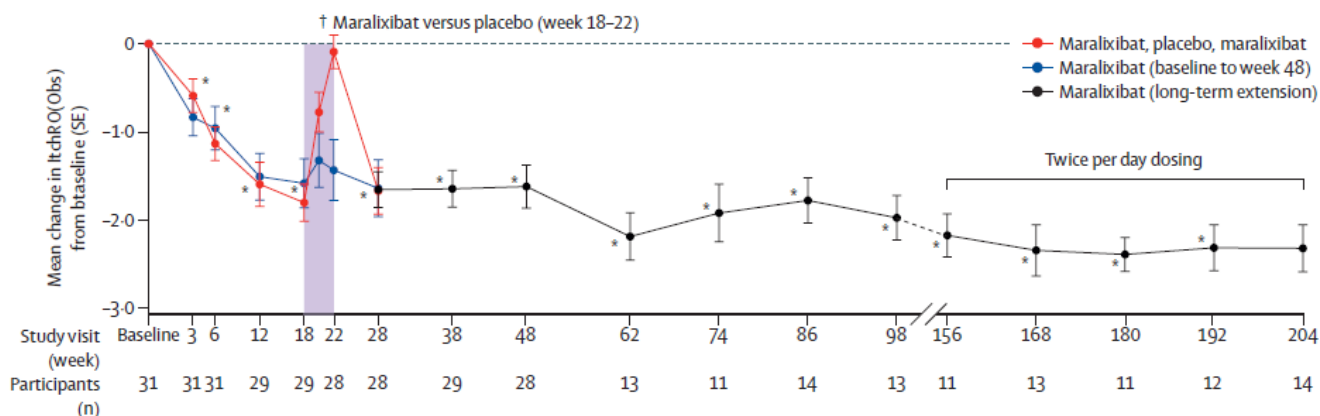
ItchRO[Obs] (Itch Reported Outcome[Observer])

Wynik ItchRO[Obs] uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: -1,6 pkt (95% CI: -1,9; -1,2) oraz -1,7 pkt (95% CI: -2,1; -1,4).

Podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO(Obs) w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maraliksibat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt(-0,3; 0,7). 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, $p < 0,0001$).

Po RWD wszyscy uczestnicy ponownie otrzymywali MRX, a korzyści w zakresie świądu zaobserwowano szczególnie u uczestników, którzy byli wcześniej leczeni placebo. ItchRO[Obs] uległ poprawie od wartości wyjściowej do 48. tyg. w całej populacji: -1,6 pkt (95% CI: -2,1; -1,1). U 15 uczestników, którzy kontynuowali do 204 tyg., wykazano utrzymanie wpływu leczenia nasilenia świądu: -2,3 pkt (95% CI: -2,9; -1,7).

Znaczący efekt leczenia świądu był widoczny w pierwszym punkcie czasowym oceny po punkcie wyjściowym (3 tydzień: -0,7 pkt (95% CI: -1,0; 0,4)), a także w ciągu 2 tygodni od randomizacji pomiędzy MRX-PLC (20 tydzień: MD: -0,8 pkt (95% CI: -1,3; -0,3). 26 (84%) z 31 uczestników doświadczyło klinicznie znaczącej poprawy (spadek o ≥ 1 pkt) przynajmniej raz w ciągu pierwszych 48 tygodni. Spośród 28 uczestników w 48. tygodniu obserwacji, 21 badanych (75%) zgłosiło spadek wyniku ItchRO[Obs] o ≥ 1 punkt.



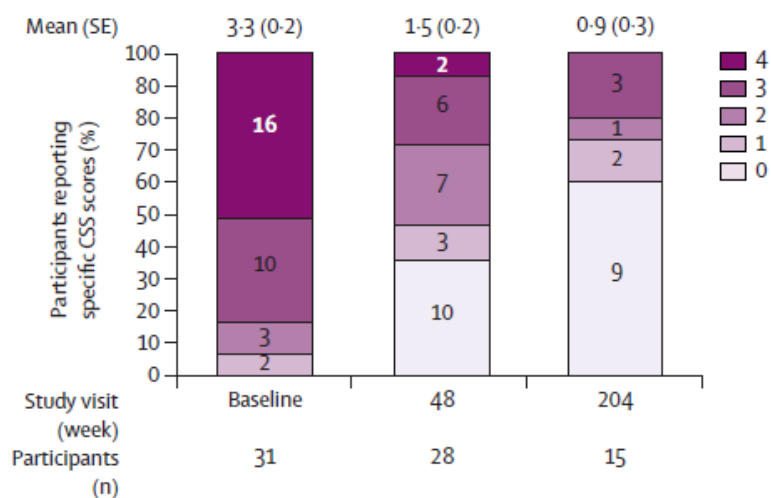
† Grupa maraliksibatu, placebo i maraliksibatu (n=16) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu karencji (obszar zacieniony na fioletowo), podczas gdy grupa leczona maraliksibatem (n=13) nadal otrzymywała maraliksibat.

Rysunek 5. Różnica w nasileniu świądu zgodnie ze skalą ItchRO[Obs] od wartości początkowej do 204 tyg. u wszystkich uczestników (Gonzales 2021)

CSS (Clinician Scratch Scale)

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 poprzedniego wskaźnika, zaobserwowano znaczące pogorszenie wyników w grupie placebo i niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksibat 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).

W tyg. 18. 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.

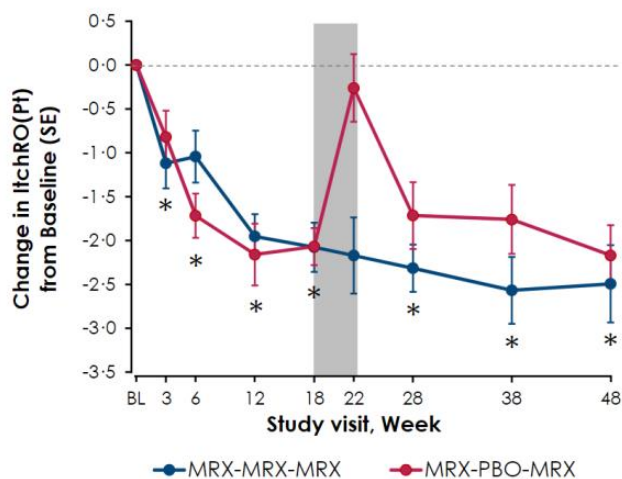


Liczby reprezentują liczbę uczestników zgłaszających każdy wynik CSS.

Rysunek 6. Różnica w nasileniu świądu zgodnie ze skalą CSS od wartości początkowej do tygodnia 204 u wszystkich uczestników [Gonzales 2021]

ItchRO(Pt)

Wynik ItchRO(Pt) był zgodny zarówno z ItchRO(Obs), jak i CSS. Różnica między grupami MRX-PLC była statystycznie istotna: MD=-2,0 pkt (95% CI: -3,0; -1,0) na korzyść maraliksibatu.



n	Study visit, Week								
	BL	3	6	12	18	22	28	38	48
MRX	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PBO	9	9	9	9	9	9	8	9	9

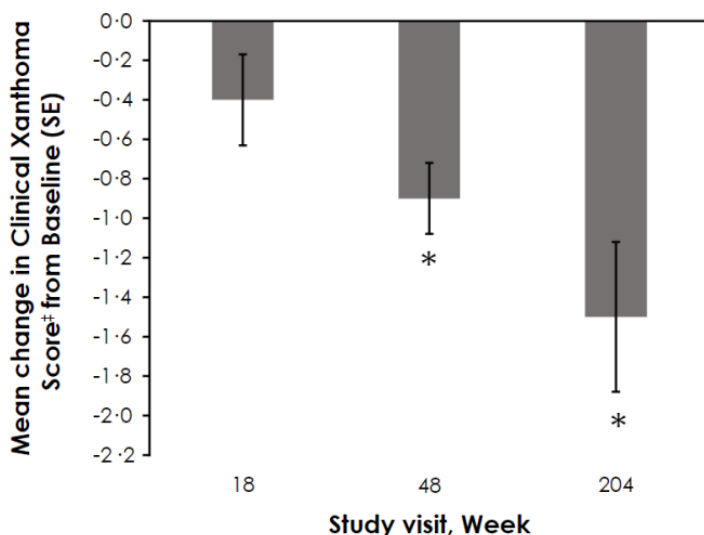
*95% CI wyklucza zero (w porównaniu z wartością wyjściową, populacja ogólna)

Rysunek 7. Różnica w nasileniu świądu na podstawie ocen pacjentów ItchRO(Pt) od wartości początkowej do tygodnia 48 u wszystkich uczestników [Gonzales 2021 Supplementary appendix]

Różnica w występowaniu kępek żółtych

CXS (Clinician Xanthoma Scale)

U uczestników z obecnością kępek żółtych (żółtaków) na początku badania (n=14) wyniki CXS uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 48. i 204. tyg., odpowiednio: -0,9 pkt (95% CI: -1,3; -0,5) oraz -1,5 pkt (95% CI: -2,4; -0,6). Żaden z uczestników nie rozwinął nowych kępek żółtych podczas przyjmowania MRX.



* 95% przedział ufności wyklucza zero (w porównaniu z wartością początkową, uczestnicy z obecnością kępek żółtych na początku badania)

† Zmiany w punktacji CXS (u wszystkich uczestników z obecnością kępek żółtych w punkcie początkowym [n=14], niezależnie od przypisanej grupy leczenia) od punktu początkowego do 204 tyg.

Rysunek 8. Zmiany w punktacji CXS [Gonzales 2021 Supplementary appendix]

Zmiana poziomów cholesterolu, 7α-C4 i FGF-19

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6). Różnica między grupami MRX-PLC była statystycznie istotna: MD=-1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść

maraliksibatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowane zmiany w poziomie 7 α -C4 wykazywały tendencję spadkową lub wzrostową w zależności od punktu czasowego, w którym dokonywano pomiarów.

Zmiana jakości życia

PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

Jakość życia uczestników badania uległa znacznej poprawie od punktu początkowego do tygodnia 18. i 48. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych do 18. tyg.: 20 pkt (95% CI: 9; 32), 48. tyg.: 20 pkt (95% CI: 9; 32) i 204. tyg.: 17 pkt (95% CI: 6; 29).

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).

Podsumowanie wyników wyżej wymienionych punktów końcowych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dane dotyczące skuteczności w całej populacji od punktu początkowego do tygodnia 204 (Gonzales 2021)

Parametr	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 18. tyg.	Zmiana w okresie randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) między 19 a 22 tyg.		Porównanie MRX-PLC w 22 tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 48. tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 204. tyg.
	MRX (n=29)	MRX (n=13)	PLC (n=16)	NA	MRX (n=27)	MRX (n=15)
sBA, μ mol/L	-88 (-133; -42)*	-17 (-83; 50)	94 (23; 164)*	-114 (-213; -15)*†	-96 (-162; -31)*	-181 (-283; -79)*
ItchRO[Obs], pkt	-1,7 (-2,1; -1,4)*	0,2 (-0,3; 0,7)	1,7 (1,2 to 2,2)*	-1,5 (-2,1; -0,8)*	-1,6 (-2,1; -1,1)*	-2,3 (-2,9; -1,7)*
ItchRO[Pt] \pm , pkt	-2,1 (-2,6; -1,5)*	-0,1 (-1,4; 1,2)	1,8 (0,9; 2,7)*	-2,0 (-3,0; -1,0)*	-2,3 (-2,8; -1,7)*	-2,4 (-3,5; -1,3)*
CSS, pkt	-1,8 (-2,3; -1,2)*	0,4 (-0,4; 1,1)	1,6 (0,7 to 2,4)*	0,9 (-1,8 to -0,1)*	-1,8 (-2,3; -1,3)*	-2,3 (-3,0; -1,7)*
CXS [^] , pkt	-0,4 (-0,9; 0,1)**	NA \S	NA \S	NA \S	-0,9 (-1,3; -0,5)*	-1,5 (-2,4; -0,6)*
PedsQL, pkt	11 (4; 17)*	-8 (-17; 1)	-8 (-17; 0)	2 (-10; 15)**	9 (2; 16)*	9 (-2; 21)
Zmęczenie, PedsQL, pkt	20 (9; 32)*	-4 (-17; 10)	-17 (-36; 3)	14 (-3; 31)	20 (9; 32)*	17 (6; 29)*
Wzrost (wzrost), Z score	0,12 (-0,04; 0,29)	NA \S	NA \S	NA \S	0,18 (-0,02; 0,37)	0,40 (0,12; 0,69)*
Wzrost (waga), Z score	0,02 (-0,10; 0,14)	NA \S	NA \S	NA \S	0,02 (-0,15; 0,18)	0,16 (-0,25; 0,58)
Cholesterol, mmol/L	-2,3 (-3,6; -0,9)*	0,3 (-0,5; 1,0)	2 (0,3; 3,4)*	-1,9 (-3,5; -0,4)*	-1,6 (-2,7; -0,5)*	-3,7 (-5,9; -1,6)*
7 α -C4, nmol/L	35,1 (12,1; 58,1)*	-16,5 (-55,3; 22,3)	-20,4 (-48,2; 7,4)	31,1 (1,0; 61,3)*	21,3 (-2,0; 44,7)	40,9 (15,5; 66,2)*
FGF-19, pmol/L	-19,9 (-40,2; 0,4)	NA \S	NA \S	NA \S	-16,1 (-38,7; 6,6)	-9,5 (-17,2; -1,8)*

Skróty: 7 α -C4 – 7 α -hydroksy-4-cholesten-3-on, związek pośredni w biochemicznej syntezie kwasów żółciowych z cholesterolu; CSS (Clinician Scratch Scale) – skala służąca do oceny świądu, gdzie 0 oznacza brak, 1 – pocieranie lub łagodne i nierozpraszające drapanie, 2 – aktywne drapanie bez otarć, 3 – otarcia, 4 – skórne okaleczenia, krwawienia i blizny; FGF-19 – czynnik wzrostu fibroblastów-19; CXS (Clinician Xanthoma Scale) – skala służąca do oceny występowania kępek żółtych (ksantomatozy) i stopnia, w jakim zmiany zakłócają lub ograniczają aktywność, CXS jest skalą od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak oznak ksantomatozy, a wynik 4 oznacza występowanie ksantomatozy ciężkiej, powodującej niepełnosprawność; ItchRO (Itch Reported Outcome) – zwalidowane narzędzie zaprojektowane do oceny wpływu swędzenia u dzieci z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym z zespołem Alagille'a, ItchRO jest skalą od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak świądu, 1 - łagodny, 2 - umiarkowany, 3 - ciężki, a 4 - bardzo ciężki; maraliksibat – MRX; PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) – modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży w czterech domenach funkcjonalnych: fizycznej, emocjonalnej, społecznej i edukacyjnej; PLC – placebo; sBA – kwasy żółciowe surowicy (ang. serum bile acids);

*Istotność na poziomie 95% CI (wykluczające 0);

**W publikacji Gonzales 2021 wskazane jako istotne statystycznie - istotność na poziomie 95% CI (wykluczające 0). W opinii analityków Agencji brak istotności statystycznej – wskazany przedział ufności zawiera wartość „0”.

†MD w poziomie sBA między grupami maraliksibatu i placebo u 15 uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do 12. lub 18. tygodnia (pierwszorządowy punkt końcowy) wyniosła $-117 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: $-232; -2$);

§Czas trwania RWD był niewystarczający do wygenerowania klinicznie istotnych danych. Przedstawione wartości dotyczą całej badanej populacji, w tym między innymi 15 uczestników, którzy osiągnęli wcześniej określone kryteria włączenia do analizy pierwszorządowego punktu końcowego. Wszystkie analizy, z wyjątkiem porównania MRX–PLC, wykonano na podstawie porównań wewnątrzgrupowych.

‡Liczba pacjentów w poszczególnych okresach badania: zmiana od wartości początkowej w 18. tygodniu (n=14), zmiana w okresie RWD (n=5), porównanie maraliksibatu z placebo (tydzień 22; n=9), zmiana od wizyty początkowej do 48 tygodnia (n=14), zmiana od wizyty początkowej do 204 tygodnia (n=6);

^U pacjentów z kępkami żółtymi na początku badania (n=14).

Zmiany parametrów stanu wątroby

Średnie wartości transferazy gamma-glutamylowej w surowicy oraz aminotransferazy asparaginianowej nie zmieniły się istotnie we określonych punktach czasowych badania. U 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie po 48 tyg., średnie poziomy bilirubiny całkowitej i bezpośredniej były niższe od wartości wyjściowej do tygodnia 204, przy czym tylko stężenie bilirubiny bezpośredniej zmieniło się istotnie: $-19,6 \text{ IU/L}$ (95% CI: $-37,6; -1,7$). Nie było istotnej statystycznie różnicy w redukcji poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) od wartości wyjściowej do 18. tygodnia: -1 IU/L (95% CI: $-33; 31$). Podczas RWD średnia aktywność ALT wzrosła w grupie leczonej maraliksibatem: 43 IU/L (95% CI: $8; 78$). Uczestnicy z podwyższonym poziomem ALT podczas RWD doświadczyli późniejszej redukcji podczas kontynuowania leczenia MRX, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ALT od wartości wyjściowej do 48. tygodnia: 18 IU/L (95% CI: $-15; 50$). W całej kohorcie obserwowano niewielkie zmiany w ALT przez około pierwsze 120 tygodni, po tym okresie zidentyfikowano wzrost o około 50 IU/L .

Tabela 12. Dane dotyczące zmian parametrów stanu wątroby od punktu początkowego do tyg. 204 [Gonzales 2021]

Parametr		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 18. tyg.	Zmiana w okresie randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) między 19 a 22 tyg.		Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 48. tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 204. tyg.
		MRX (n=29)	MRX (n=13)	PLC (n=16)	MRX (n=27)	MRX (n=15)
ALT, IU/L	średnia (95 % CI)	-1 (-33; 31)	43 (8; 78)*	13 (-12; 37)	18 (-15; 50)	71 (-4; 147)
	mediana (IQR)	0 (-33; 44)	35 (-1; 80)*	22 (-25; 46)	30 (-4; 60)	40 (3; 143)*
AST, IU/L	średnia (95 % CI)	-7 (-24; 9)	42 (11; 73)*	37 (5; 70)*	14 (-7; 35)	43 (-3; 88)
	mediana (IQR)	-1 (-33; 21)	29 (-3; 98)	14 (-4; 64)	23 (-18; 36)	48 (-30; 73)
Transferaza gamma-glutamylowa, IU/L	średnia (95 % CI)	29 (-36; 93)	32 (-46; 109)	-34 (-146; 78)	25 (-42; 92)	-7 (-123; 109)
	mediana (IQR)	22 (-18; 129)	26 (0; 65)	-13 (-155; 114)	6 (-49; 99)	-33 (-116; 124)
Bilirubina całkowita, $\mu\text{mol/L}$	średnia (95 % CI)	-8,0 (-17,2; 1,3)	7,5 (-5,4; 20,4)	6,1 (-1,4; 13,6)	0,5 (-11,9; 13,0)	-18,1 (-37,9; 1,6)
	mediana (IQR)	-1,7 (-15,4; 0,0)	1,7 (0,0; 5,1)	5,1 (0,0; 10,3)	-0,9 (-11,1; 2,6)	-1,7 (-35,9; 6,8)
Bilirubina bezpośrednia, $\mu\text{mol/L}$	średnia (95 % CI)	-8,6 (-15,3; -1,9)*	1,9 (-5,9; 9,6)	2,7 (-3,1; 8,6)	-4,1 (-9,7; 1,5)	-19,6 (-37,6; -1,7)*
	mediana (IQR)	-2,6 (-11,1; 0,0)	0,9 (0,0; 6,0)	1,7 (-3,4; 6,8)	0,0 (-6,8; 0,0)	-6,8 (-35,9; -1,7)*

*Istotność na poziomie 95% CI (wykluczające 0);

Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa

Przeprowadzenie przeszczepu wątroby

Pięciu pacjentów przeszło zabieg przeszczepienia wątroby podczas otwartego okresu przedłużonego (mediana czasu ekspozycji: 32 miesiące), w tym trzech z powodu progresji choroby wątroby, jeden z powodu

raka wątrobowokomórkowego i jeden z powodu świądu. Żaden przeszczep wątroby nie był wynikiem ostrej niewydolności wątroby lub ostrej dekomensacji lub polekowego uszkodzenia wątroby związanego z maraliksibatem.

Wnioski autorów

Maralixibat wykazał znaczną poprawę w parametrach związanych z pomiarem choroby u dzieci z zespołem Alagille'a, m.in.: poziomami sBA, nasileniem świądu, obecnością kępek żółtych, wzrostem i jakością życia. Efekty leczenia maraliksibatem utrzymywały się w 4-letnim okresie obserwacji, Świąd jest poważnym obciążeniem i wpływa na jakość życia chorych, dlatego zmniejszenie nasilenia świądu było główną miarą korzyści dla pacjenta w badaniu ICONIC. 84% uczestników zauważyło klinicznie znaczącą poprawę świądu przy dawkowaniu raz na dobę. Uzyskane wyniki dotyczące świądu znalazły także odzwierciedlenie w obniżeniu poziomów sBA. Zgodnie z mechanizmem działania maraliksibatu, obecność kępek żółtych, które mogą wpływać na jakość życia pacjentów z zespołem Alagille'a, zmniejszyła się w trakcie badania, redukując przy tym występowanie szpecących, bolesnych, a czasem upośledzających cech charakterystycznych zespołu Alagille'a. Poprawę tę można prawdopodobnie wyjaśnić znacznym obniżeniem poziomu cholesterolu, wtórnym do zaobserwowanej zwiększonej syntezy pierwotnych kwasów żółciowych (podwyższony poziom sterolu C4) w tym badaniu. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki skuteczności z badania i to, że opisane wyżej parametry są kluczowymi czynnikami wpływającymi na decyzję o przeszczepieniu wątroby, autorzy sugerują że maraliksibat może stanowić nową opcję leczenia w leczeniu cholestazy w zespole Alagille'a oraz potencjalnie opóźnić lub przyczynić się do uniknięcia przeszczepienia wątroby u niektórych pacjentów lub poprawić jakość życia osób, które nie mogą przejść przeszczepienie z powodu ciężkiej niewydolności serca lub naczyń krwionośnych.

7.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

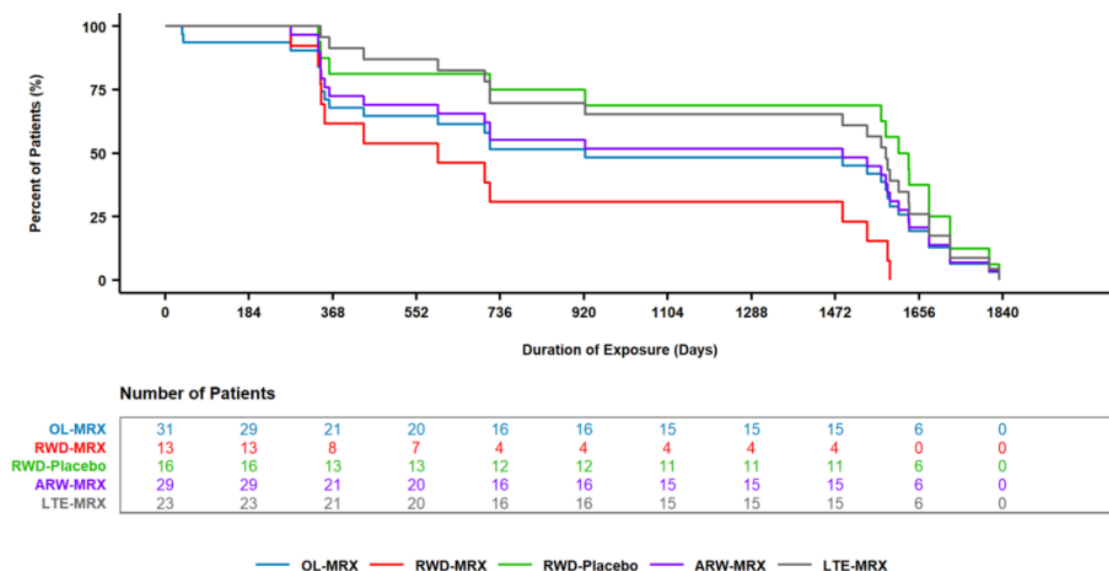
Wyniki badania Gonzales 2021

Analizę bezpieczeństwa (zgony, występowanie zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia w tym stopień ciężkości oraz ich związek z leczeniem badanym lekiem) zgodnie z oceną badacza przeprowadzono wśród uczestników badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę maraliksibatu (N=31). Nad bezpieczeństwem uczestników badania czuwał niezależny komitet monitorujący dane. Średni czas leczenia wynosił 2,6 roku (135 tygodni [zakres 5-228]). Z uwagi na projekt badania wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostępne są w podziale na poszczególne etapy badania, tj.:

- OL-MRX: otwarty okres wstępny trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia (6-tygodniowe zwiększanie dawki i 12-tygodniowe stałe dawkowanie) z dawkami maraliksibatu do 380 µg/kg raz dziennie;
- RWD-MRX/RWD-PLC: **podwójnie zaślepiiony okres odstawienia leczenia od 19. do 22. tygodnia, w którym uczestnicy zostali losowo przydzieleni do pozostania na maraliksibacie w dawce 380 µg/kg lub otrzymywania placebo raz dziennie;**
- ARW-MRX: otwarty okres stabilnego dawkowania po odstawieniu leczenia od 23. do 48. tygodnia, z maraliksibatem w dawce 380 µg/kg raz dziennie (w tym początkowe 6-tygodniowe zwiększanie dawki dla uczestników, którzy podczas wcześniejszego etapu otrzymywali placebo);
- LTE-MRX: otwarty, długoterminowy okres przedłużenia leczenia od 49. do 204. tygodnia (po 100. tygodniu, w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek maraliksibatu, u uczestników z poziomami sBA powyżej 8 µmol/l lub ze świądem ItchRO(Obs) ≥1,5 zwiększono dawkę maraliksibatu do dwóch razy dziennie - maksymalnie do 760 µg/kg dziennie).

Charakterystyka pacjentów w okresie RWD: Rozkład płci w każdym z dwóch ramion był podobny do całej populacji badania, przy czym mężczyźni stanowili >60% populacji w każdym ramieniu. Rozkład wieku i średnia wieku (SD) były podobne w obu badanych ramionach: maraliksibat (5,4 [5] lat) i placebo (5,8 [3,8] lat).

Średni czas trwania okresu RWD (SD) wyniósł 29,5 (3,5) dnia, na wykresie poniżej przedstawiono rozkład udziału pacjentów na przestrzeni czasu trwania badania w podziale na poszczególne okresy badania.



Source: Clinical data scientist's Figure 1; February 16, 2021.

Abbreviations: ARW, after randomized withdrawal; LTE, long-term extension; MRX, maraliksibat; OL, open-label; RWD, randomized withdrawal

Rysunek 9. Udział pacjentów na przestrzeni czasu trwania badania ICONIC (NDA 214662 Livmarli)

Zgony

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs) ogółem

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RD=-21,2 [95% CI: -55,6; 13,3]).

W początkowym okresie OL-MRX u 2 pacjentów z 31 włączonych przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, jeden uczestnik zrezygnował z powodu pourazowych krwiaków nadtwardówkowych i podtwardówkowych, kolejny uczestnik przerwał badanie z powodu gronkowcowego zakażenia rąk. Trzynastu z 29 pacjentów, którzy ukończyli okres wstępny badania, przydzielono do MRX, a 16 do PLC. Nie wykazano różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events AEs) prowadzących do odstawienia badanego leku zarówno w przypadku maraliksibat (n=0) jak i placebo (n=0). Podczas stabilnego okresu dawkowania, jeden uczestnik przerwał leczenie z powodu podwyższonego poziomu bilirubiny w surowicy. W fazie przedłużenia u 2 pacjentów z 23, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) (n=1) oraz ostra niewydolność nerek (n=1), doprowadziły do odstawienia badanego leku. Podsumowując, u 5 uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania udziału w badaniu od punktu początkowego do 204. tygodnia. Dwa z tych zdarzeń uznano za prawdopodobnie związane z badanym lekiem (zakażenie gronkowcowe rąk i zwiększenie aktywności ALT).

Podsumowanie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Dane dotyczące występowania TEAEs ogółem w badaniu ICONIC [Gonzales 2021]

Parametr	OL-MRX N=31	RWD-MRX N=13	RWD-PLC N=16	ARW-MRX N=29	LTE-MRX N=23	RD (95% CI)*
	n (%)					
≥ 1 TEAEs	30 (97)	7 (54)	12 (75)	25 (86)	23 (100)	-21,2 (-55,6; 13,3)
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (7)	0	0	1 (3)	2 (9)	0 (0; 0)

*różnica między RWD-MRX i RWD-PLC

Skróty: ARW-MRX – po randomizowanym okresie odstawienia (ang. after randomized withdrawal); LTE – okres długoterminowego przedłużenia (ang. long-term extension); MRX - maraliksibat; OL – okres otwarty (ang. open-label); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RWD – randomizowany okres odstawienia (ang. randomized withdrawal); TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

TEAEs uznane przez badacza za potencjalnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 8% pacjentów w grupie MRX w porównaniu do 19% w grupie PLC. W ciągu 204 tygodni zmniejszono dawki dla dwóch uczestników. Jeden uczestnik miał podwyższony poziom ALT (przy dawce 380 µg/kg dwa razy dziennie; uważany za prawdopodobnie związany z leczeniem maraliksibatem), a jeden uczestnik doświadczył okresowej biegunki (przy dawce 513 µg/kg dziennie podzielonej na 380 µg/kg rano i 133 µg/kg po południu). Żaden z uczestników nie doświadczył dalszych komplikacji ani następstw klinicznych i każdy był w stanie kontynuować leczenie maraliksibatem.

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 były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% (w przypadku bólu brzucha i biegunki) i 36% w przypadku wymiotów. W okresie ARW najczęstsze TEAEs to zapalenie nosogardła (28%), gorączka (24%) i ból brzucha (21%). TEAEs w okresie LTE obejmowały 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. Dla żadnych innych markerów uszkodzenia wątroby (w tym poziom bilirubiny) nie odnotowano wzrostu w tym okresie badania.

Tabela 14. Dane dotyczące występowania poszczególnych TEAEs w badaniu ICONIC [NDA 214662 Livmarli]

Wyszczególnienie	OL-MRX N=31	RWD-MRX N=13	RWD-PLC N=16	ARW-MRX N=29*	LTE-MRX N=23	RD (95% CI)**
	n (%)					
Ból brzucha	13 (42)	1 (8)	1 (6)	6 (21)	12 (52)	1,5 (-17,3; 20,2)
Biegunka	13 (42)	1 (8)	1 (6)	5 (17)	7 (30)	1,5 (-17,3; 20,2)
Wymioty	11 (35)	1 (8)	1 (6)	3 (10)	8 (35)	1,5 (17,3; 20,2)
Zapalenie nosogardła	4 (13)	1 (8)	1 (6)	8 (28)	9 (39)	1,5 (-17,3; 20,2)
Gorączka	6 (19)	0	2 (13)	7 (24)	10 (43)	12,5 (-28,7; 3,7)
Świąd	3 (10)	1 (8)	5 (31)	2 (7)	0	-23,5 (-50,5; 3,4)
Podwyższony poziom	ALT	0	0	0	4 (17)	0 (0)
	AST	0	0	0	2 (9)	0 (0)
	INR	1 (3)	0	0	0	1 (4)

*Błąd w dokumencie FDA (podano wartość N=23), natomiast odsetki policzone prawidłowo, zgodnie z N=29 dla fazy ARW-MRX

**różnica między RWD-MRX i RWD-PLC

Wartości n gdzieś różnią się od wyników przedstawionych na NCT (<https://www.clinicaltrials.gov>), jednakże są to różnice maksymalnie o jednej przypadkach, dlatego postanowiono przedstawić wszystkie wyniki na podstawie dokumentu FDA, skąd zaczerpnięto wartości dla RD. Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa; ARW – po randomizowanym okresie odstawienia (ang. after randomized withdrawal); AST - aminotransferaza asparaginianowa; INR - wskaźnik czasu protrombinowego (ang. international normalised ratio); LTE – okres długoterminowego przedłużenia (ang. long-term extension); MRX - maraliksibat; OL – okres otwarty (ang. open-label); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RWD – randomizowany okres odstawienia (ang. randomized withdrawal); TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

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.

Tabela 15. Dane dotyczące występowania poszczególnych SAEs w badaniu ICONIC (NDA 214662 Livmarli)

Parametr	OL-MRX N=31	RWD-MRX N=13	RWD-PLC N=16	ARW-MRX N=29	LTE-MRX N=23	RD (95% CI)*
	n (%)					
Aplazja wyłącznie czerwonekrwinkowa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	(0; 0)
Dysfunkcja serca	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	(0; 0)
Ból brzucha	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0; 0)
Biegunka	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	(0; 0)
Wymioty	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	(0; 0)
Gorączka	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (4)	-6,2 (-18,1; 5,6)
Infekcja wirusowa	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7,7 (-6,8; 22,2)
Nieżyt żołądka i jelit spowodowany <i>Campylobacter</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	(0; 0)
Zakażenie wirusem Epsteina-Barra	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	(0; 0)
Nieżyt żołądka i jelit	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	(0; 0)
Zakażenie rotawirusem	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0; 0)
Zapalenie migdałków	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	(0; 0)
Wirusowe zapalenie gardła	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0; 0)
Krwiak nadtwardówkowy	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0; 0)
Krwiak podtwardówkowy	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0; 0)
Złamanie przedramienia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	(0; 0)
Toksyczność wobec różnych środków	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (4)	(0; 0)
Pęknięcie śledziony	0 (0)	0 (0)	1 (6,2)	0 (0)	0 (0)	-6,2 (-18,1; 5,6)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	(0; 0)
Hiperplazja szpiku	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (4)	(0; 0)
Atak na tle nerwowym	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0; 0)
Ostre uszkodzenie nerek	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (4)	(0; 0)
Wstrząs krwotoczny	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	-6,2 (-18,1; 5,6)

*różnica między RWD-MRX i RWD-PLC

Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa ARW-MRX – po randomizowanym okresie odstawienia (ang. after randomized withdrawal); AST - aminotransferaza asparaginianowa; INR - wskaźnik czasu protrombinowego (ang. international normalised ratio); LTE – okres długoterminowego przedłużenia (ang. long-term extension); MRX - maraliksibat; OL – okres otwarty (ang. open-label); PLC – placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RWD – randomizowany okres odstawienia (ang. randomized withdrawal); TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

Suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach była dostępna jako standard opieki podczas całego badania. W trakcie badania nie wystąpiły żadne zmiany poza standardową opieką w suplementacji. Trzynastu (42%) z 31 uczestników na początku badania i ośmiu (29%) z 28 uczestników w 48. tygodniu miało niedobór przynajmniej jednej witaminy rozpuszczalnej w tłuszczach. Jedenastu (35%) z 31 uczestników

na początku badania i ośmiu (29%) z 28 uczestników w 48. tygodniu miało niedobór witaminy D. Żadne AEs związane z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach nie zostały ocenione przez badacza jako związane z leczeniem maraliksibatem.

Wnioski autorów

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 µg/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 maraliksibatem. 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 maraliksibatem (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.

7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Shneider 2022

W pracy przedstawiono wpływ długotrwałego stosowania maraliksibatu na dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a.

Przedstawiono konflikty interesów autorów oraz źródła finansowania⁸.

Cel i metodyka

Dane z czterech badań:

- dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań maraliksibatu u pacjentów z ALGS (trwające 13 tygodni):
 - Badanie IMAGO (NCT 01903460⁹) – dawki w ramionach MRX – 140 µg/kg/dzień i 280µg/kg/ dzień;
 - Badanie ITCH (NCT NCT02057692¹⁰) - dawki w ramionach MRX – 70 µg/kg/dzień 140 µg/kg/dzień i 280µg/kg/ dzień;
- dwóch badań fazy przedłużonej:
 - Badanie IMAGINE (NCT 02047318¹¹) – faza przedłużona badania IMAGO;
 - Badanie IMAGINE II (NCT 02117713¹²) – faza przedłużona badania ITCH;

zostały połączone i przedstawiono analizę długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa.

Kryteria włączenia i wyłączenia dla IMAGO i ITCH były podobne, włączano do nich dzieci w wieku od 2 do 18 lat włącznie, które miały ALGS, objawy cholestazy, uporczywy świąd i wyrównaną chorobę wątroby. Kryteria włączenia obejmowały znaczny świąd oceniany za pomocą narzędzia ItchRO z wymaganiem średniego dziennego wyniku ItchRO(Obs) ≥ 2 przez dwa kolejne tygodnie.

Uczestnicy, którzy ukończyli badanie IMAGO i ITCH, mieli możliwość włączenia do dalszych badań nad długoterminowym bezpieczeństwem i trwałością odpowiedzi - odpowiednio w IMAGINE i IMAGINE II.

Oceniano szereg punktów końcowych podczas 13-tygodniowych badań z podwójnie ślepą próbą i do 220 tyg. (IMAGINE II) lub 288 tygodni (IMAGINE) w badaniach rozszerzonych, w około 12-tygodniowych odstępach czasowych. Tydzień 0 został ustawiony zgodnie z rozpoczęciem badania IMAGINE lub IMAGINE II; dlatego rozpoczęcie podawania badanego leku w ITCH i IMAGO nastąpiło w -13. tygodniu. Punkty końcowe obejmowały zmianę świądu mierzoną za pomocą ItchRO (Obs) i CSS. Zmiana w jakości życia została oceniona za pomocą całkowitego wyniku PedsQL-opiekuna i podskal dla modułu wielowymiarowego zmęczenia (MFS) i wpływu na rodzinę, które mogą być głównymi czynnikami, na które wpływa świąd w ALGS. *A priori*, klinicznie istotna poprawa w ItchRO(Obs) i CSS została ustalona na poziomie ≤ -1 i $\geq +10$ dla pomiarów QoL. Inne punkty końcowe obejmowały całkowitą ilość kwasów żółciowych w surowicy (sBA), całkowity cholesterol w surowicy, ALT, AST, GGT, poziom bilirubiny, liczbę płytek krwi, wskaźnik stosunku AST do płytek i poziom albumin. Wzrost i odżywienie oceniano, badając zmiany w wadze, wzroście i wskaźniku masy ciała (BMI) z-scores, wraz z poziomami witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

W celu scharakteryzowania bezpieczeństwa i tolerancji maraliksibatu przeanalizowano AE, SAE, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

⁸ Supported by Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK] DK62436 and National Center for Advancing Translational Sciences [NCATS] UL1TR001422); Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH (NIDDK DK62497 and NCATS UL1TR000077); Children's Hospital Colorado, Aurora, CO (NIDDK DK62453 and NCATS UL1TR002535); The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA (NIDDK DK62481); Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA (NIDDK DK62466 and NCATS UL1TR000005); UCSF Children's Hospital, San Francisco, CA (NIDDK DK62500 and NCATS UL1TR000004); Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, MO (NIDDK DK62453); Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN (NIDDK DK84536 and NCATS UL1TR001108); Seattle Children's Hospital, Seattle WA (NIDDK DK84575 and NCATS UL1TR000423); The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario (NIDDK DK103135); University of Utah, Salt Lake City, UT (NIDDK DK103140); Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA (NIDDK DK84538 and NCATS UL1TR000130); Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA (NIDDK DK062470 and NCATS UL1TR000454); Texas Children's Hospital, Houston, TX (NIDDK DK103149); King's College Hospital, London, UK; NIDDK, Bethesda, MD; and Scientific Data Coordinating Center, Ann Arbor, MI (NIDDK DK62456).

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01903460> [dostęp: 04.07.2022 r.]

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057692> [dostęp: 04.07.2022 r.]

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02047318> [dostęp: 04.07.2022 r.]

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117713> [dostęp: 04.07.2022 r.]

(np. objawy żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie wątroby i zaburzenia poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach).

Analizy koncentrują się na długoterminowym wpływie maraliksibatu na wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa podczas badań rozszerzonych; w związku z tym większość podsumowań łączy dane ze wszystkich 4 badań dla wszystkich dawek maraliksibatu (w zakresie od 140 do 560 µg/kg/dzień) bez uwzględnienia oryginalnego randomizowanego leczenia zastosowanego podczas 13-tygodniowych badań z podwójnie ślełą próbą.

Zmiany od wartości wyjściowych (przed leczeniem -13 w tyg.) do 48., 72. tygodnia i końcowej skuteczności na koniec leczenia (po 48. tyg.) w badaniach rozszerzonych podsumowano opisowo i graficznie na podstawie zaobserwowanych przypadków.

Aby oszacować i przetestować istotność zmiany od wartości wyjściowej do 48. tygodnia, dopasowano liniowe modele mieszanych efektów z losowymi, specyficznymi dla pacjenta punktami przecięcia i nachyleniami dla zmian od wyjściowych wartości kontrolnych dla badania (ITCH/IMAGINE II lub IMAGO/IMAGINE), tygodni (0, 2, 4, 8, 12, 24, 36 i 48), wieku w punkcie wyjściowym (lata) i wyjściowym poziomem zmiennej zależnej dla każdego parametru skuteczności. Dla każdego wyniku podano średnią najmniejszych kwadratów (dostosowaną), SEM, 95% przedział ufności i wartość p. W celu uzupełnienia brakujących danych zastosowano wielokrotne imputacje.

Na potrzeby analizy bezpieczeństwa: AE, SAE, zdarzenia niepożądane skutkujące wczesnym przerwaniem leczenia oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu są podsumowane jako liczba zdarzeń, liczba uczestników z co najmniej 1 zdarzeniem oraz współczynniki (na osobo-rok obserwacji) odnotowane podczas badań. Podano średnią ± SD, o ile nie określono inaczej. Analizy przeprowadzono przy użyciu SAS 9.4.

Wyniki skuteczności

Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów z ALGS, średnio w wieku 6,5 roku włączono do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań maraliksibatu (IMAGO, n = 20; ITCH, n = 37) w okresie od 20 sierpnia 2013 r. do 20 lipca 2016 r. Charakterystyka uczestników była podobna w IMAGO i ITCH, z wyjątkiem mniejszej liczby czarnoskórych i latynoskich uczestników w IMAGO. Zgodnie z kryteriami włączenia, uczestnicy mieli ciężki świąd w -13 tyg. (ItchRO[Obs] $2,9 \pm 0,7$ i CSS $2,9 \pm 0,9$), któremu towarzyszyło znacznie obniżona jakość życia (Peds QL $62,7 \pm 19,7$, MFS $58,4 \pm 20,8$ i skala wpływu na rodzinę $61,2 \pm 20,5$). Parametry biochemiczne wątroby w surowicy były typowe dla ciężkiej cholestazy w ALGS (TB $4,9 \pm 5,7$ mg/dl, cholesterol $430,2 \pm 366,8$ mg/dl, ALT $147,2 \pm 79,1$ IU/l, GGT $479,1 \pm 363,8$ IU/l i sBA $234,7 \pm 202,3$ µM). Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach był częsty na początku badania (47,2% z jakimkolwiek niedoborem). Symetryczne zmniejszenie wzrostu i masy ciała dla wieku (z-score dla wzrostu $-1,7 \pm 1,2$, z-score dla masy ciała $-1,4 \pm 1,0$), które jest powszechne w ALGS, zostało odnotowane na początku badania.

Pięćdziesięciu trzech uczestników zgłosiło się do badań fazy przedłużonej maraliksibatu (IMAGO → IMAGINE n = 19; ITCH → IMAGINE II, n = 34).

Podawanie badanego leku kontynuowano zgodnie z protokołem u 45 z 57 uczestników do 48. tygodnia. Po 48. tygodniu badania IMAGINE II i po 72. tygodniu badania IMAGINE, 12 uczestników nie wyraziło zgody na udział w następnej fazie obserwacji w badaniach rozszerzonych (IMAGINE, n = 10; IMAGINE II, n = 2). Po 48. tygodniu 18 uczestników przerwało przyjmowanie badanego leku na okres od 3 do 55 tygodni. Badanie ukończyło 26 uczestników. Ogólnie mediana czasu obserwacji w badaniach wyniosła 3,9 roku (min. 0,5; max 6,7 roku). Po 24 tygodniach zmiana w ItchRO i CSS w stosunku do wartości wyjściowych była podobna u uczestników, którzy otrzymywali placebo lub maraliksibat w fazie badania kontrolowanej placebo. W związku z tym uczestnicy pierwotnie otrzymujący placebo i maraliksibat zostali połączeni jako jedna grupa do analizy wyników skuteczności po 24. tygodniu.

Klinicznie i statystycznie istotną poprawę w zakresie świądu i w zakresie jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych zaobserwowano w 48. tygodniu przy zastosowaniu metody wielokrotnej imputacji (ang. multiple imputation). Zmniejszenie o jeden punkt lub więcej w ItchRO i CSS zaobserwowano odpowiednio u 73% i 68% uczestników w 48. tygodniu. U pięciu z 13 uczestników z okaleczeniem skóry (CSS = 4) w punkcie początkowym, świąd całkowicie ustąpił (CSS = 0) w 48. tygodniu. Istotny klinicznie 10-punktowy lub większy wzrost w skali PedsQL i wielowymiarowych skalach zmęczenia i wpływu na rodzinę zaobserwowano odpowiednio u 45%, 52% i 56% uczestników. Średnie poziomy sBA i cholesterolu były znacząco obniżone (odpowiednio -80 µM i -75 mg/dl) względem wartości wyjściowych, podczas gdy poziom bilirubiny całkowitej pozostał niezmienny. Nie stwierdzono korelacji między zmianą sBA a zmianą ItchRO lub zmianą CSS. Poziom ALT w surowicy znacząco wzrósł w stosunku do wartości wyjściowych ($+38$ IU/l), podczas gdy poziom GGT nie uległ zmianie. W 48. tygodniu liczba płytek krwi znacznie spadła ($-38 \times 10^3/\mu\text{l}$). Wzrost dla skali z-score wzrostu był nieznacznie wyższy, chociaż waga dla skali z-score i BMI pozostały niezmiennione. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zmiana od wartości wyjściowej do 48. tygodnia dla kluczowych wyników (dane połączone)

Parametr	Wartość wyjściowa mediana [Q1; Q3]	Skorygowana zmiana w 48 tyg. względem wartości wyjściowej (n = 57) Średnia (błąd standardowy) [95% CI]	Wartość p
ItchRO(Obs)	2,7 [2,4; 3,3]	-1,59 (0,11) [-1,81; -1,36]	<0,0001
CSS	3,0 [2,0; 4,0]	-1,36 (0,16) [-1,67; -1,05]	<0,0001
sBA (μmol/L)	181,1 [83,4; 329,0]	-79,88 (17,60) [-114,57; -45,19]	<0,0001
PedsQL całkowity, opiekun	63,5 [47,8; 78,2]	10,17 (2,88) [4,48; 15,86]	0,0006
Wielowymiarowa skala zmęczenia	58,6 [45,8; 72,2]	13,97 (3,09) [7,85; 20,08]	<0,0001
Całkowita bilirubina (mg/dl)	2,1 [0,9; 7,4]	0,26 (0,58) [-0,89; 1,41]	0,6567
Cholesterol całkowity (mg/dl)	309,5 [234,0; 443,0]	-74,78 (30,58) [-135,66; -13,91]	0,0167
ALT (IU/L)	130,0 [91,0-189,0]	38,13 (10,69) [17,08; 59,18]	0,0004
Albuminy (g/dl)	4,5 [4,3-4,7]	0,04 (0,05) [-0,06; 0,14]	0,423
Płytki krwi (10 ³ /μl)	267,0 [217,0-382,0]	-38,53 (14,88) [-68,82; -8,23]	0,0143
Wzrost Z-score	-1,6 [-2,5; -1,0]	0,34 (0,16) [0,01; 0,67]	0,0463
Waga Z-score	-1,3 [-2,0; -0,6]	0,20 (0,3) [-0,06; 0,46]	0,1245

Zmiany obserwowane w 48. tygodniu zasadniczo utrzymywały się do 72. tygodnia lub do na koniec leczenia. Wśród zaobserwowanych przypadków średnie zmniejszenie ItchRO(Obs) powiększyło się z tygodnia 48 do tygodnia 72 [ItchRO[Obs] -1,61 [Tydzień 48], -2,00 [Tydzień 72]]. Na koniec leczenia większość (n = 34) z 45 uczestników przy stabilnych dawkach po 48. tygodniu otrzymywało 280 mcg/kg/d maraliksibatu, podczas gdy odpowiednio 6 i 5 uczestników otrzymywało niższe lub wyższe dawki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiana od wartości wyjściowej do 48. tyg., 72 tyg. I na koniec leczenia dla kluczowych wyników (dane połączone)

Parametr	Zmiana w 48 tyg. względem wartości wyjściowej (n = 45) Liczba pacjentów; Średnia (błąd standardowy) [95% CI]	Zmiana w 72 tyg. względem wartości wyjściowej (n = 41) Liczba pacjentów; Średnia (błąd standardowy) [95% CI]	Zmiana na koniec leczenia względem wartości wyjściowej (n = 45) Liczba pacjentów; Średnia (błąd standardowy) [95% CI]
ItchRO(Obs)	n=42	n=16	n=45
	-1,61 (0,16) [-1,92; -1,30]	-2,00 (0,25) [-2,48; -1,52]	-1,88 (0,15) [-2,18; -1,58]
CSS	n=44	n=40	n=45
	-1,48 (0,23) [-1,93; -1,02]	-1,43 (0,25) [-1,91; -0,94]	-1,64 (0,21) [-2,06; -1,23]
sBA (μmol/L)	n=43	n=37	n=45
	-62,43 (15,82) [-93,43; -31,43]	-57,61 (16,50) [-89,95; -25,27]	-74,68 (15,05) [-104,18; -45,18]
PedsQL całkowity, opiekun	n=42	n=30	n=44
	10,15 (2,57) [5,10; 15,19]	10,69 (2,63) [5,54; 15,85]	8,31 (2,61) [3,21; 13,42]
Wielowymiarowa skala zmęczenia	n=35	n=25	n=39
	14,33 (3,16) [8,14; 20,51]	12,97 (2,70) [7,69; 18,26]	11,27 (3,07) [5,25; 17,29]
Całkowita bilirubina (mg/dl)	n=44	n=37	n=45
	0,18 (0,33) [-0,46; 0,83]	-0,30 (0,25) [-0,79; 0,19]	-0,05 (0,47) [-0,98; 0,87]
Cholesterol całkowity (mg/dl)	n=42	n=35	n=43
	-31,19 (14,82) [-60,23; -2,15]	-38,57 (21,14) [-80,00; 2,86]	-64,58 (17,76) [-99,39; -29,77]
ALT (IU/L)	n=44	n=37	n=45
	49,57 (11,34) [27,35; 71,79]	50,19 (10,18) [30,23; 70,15]	42,22 (14,20) [14,40; 70,05]
Albuminy (g/dl)	n=44	n=37	n=45
	-0,04 (0,05) [-0,14; 0,06]	-0,02 (0,05) [-0,11; 0,07]	-0,10 (0,06) [-0,21; 0,02]
Płytki krwi (10 ³ /μl)	n=42	n=36	n=45
	[-53,00; -11,47]	-37,28 (9,80) [-56,49; -18,07]	-62,53 (13,85) [-89,68; -35,38]
Wzrost Z-score	n=44	n=39	n=45
	0,22 (0,06) [0,11; 0,34]	0,29 (0,08) [0,13; 0,44]	0,29 (0,09) [0,11; 0,47]
Waga Z-score	n=44	n=39	n=45
	0,13 (0,08) [-0,02; 0,28]	0,17 (0,10) [-0,02; 0,37]	0,13 (0,13) [-0,12; 0,38]

Wyniki bezpieczeństwa

Dla okresu obserwacji o medianie 3,9 roku w czterech badaniach nie odnotowano zgonów oraz odnotowano dwa przeszczepienia wątroby. Pięćdziesięciu dwóch uczestników (91%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; a w IMAGINE i IMAGINE II uczestnicy mieli średnio siedem AE na osoborok. Zdarzenia żółdkowo-jelitowe związane z leczeniem wystąpiły u 42 uczestników (74%); 90% z tych zdarzeń było łagodnych, a wskaźniki dla pacjentów otrzymujących placebo lub maraliksibat w randomizowanej fazie badań były identyczne.

W badaniach rozszerzonych wystąpiły łącznie 33 SAE, które pojawiły się podczas leczenia. Maraliksibat przerwano w odpowiedzi na 10 zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia u 9 uczestników we wszystkich badaniach. W 8 z 10 AE badacz ustalił, że AE było co najmniej prawdopodobnie związane z badanym leczeniem. Nieprawidłowości w testach wątrobowych doprowadziły do przerwania leczenia u 6 z 9 uczestników. Poziomy ALT w surowicy były dość zmienne w trakcie tych badań. W trakcie badań 42% uczestników spełniło zdefiniowane *a priori* rozszerzone kryteria monitorowania ALT lub bilirubiny całkowitej. Trzech uczestników spełniło określone *a priori* warunki dotyczące przerwania leczenia na podstawie testów wątrobowych, a u 1 uczestnika odstawiono badany lek.

Tabela 18. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczenia i zdarzenia niepożądane w zależności od leczenia (dane połączone)

Parametr	ITCH/IMAGO		IMAGINE II/IMAGINE		Dane połączone IMAGINE II/ IMAGINE
	MRX	PLC	MRX-MRX	PLC-MRX	MRX
Liczba pacjentów, N	39	18	37	16	53
SAEs (n)	1	0	13	20	33
Średnia liczba SAEs na pacjenta	0,0	0,0	0,4	1,3	0,6
Wskaźnik SAE (liczba SAE na pacjenta na jeden rok obserwacji)	0.1	0.0	0.1	0.4	0.2
Liczba pacjentów z > 1 SAE (n [%])	1 (2,6)	0 (0,0)	8 (21,6)	4 (25,0)	12 (22,6)
AEs (n)	175	71	846	353	1,199
Średnia liczba AEs na pacjenta	4,5	3,9	22,9	22,1	22,6
Wskaźnik AE (liczba AE na pacjenta na jeden rok obserwacji)	15,8	14,8	7,7	7,2	7,5
Liczba pacjentów z > 1 AE (n [%])	35 (89,7)	16 (88,9)	36 (97,3)	16 (100,0)	52 (98,1)

Wnioski autorów

Stosowanie maraliksibatu wiązało się z wyraźną poprawą w zakresie redukcji świądu i w zakresie QoL. Interpretację wyników komplikuje złożona historia naturalna ciężkiej cholestazy w zespole Alagille'a.

Badanie IMAGO

Wyniki badania przedstawiono wyłącznie w ramach rejestru clinicaltrials.gov. Brak jest publikacji pełnotekstowej.

Źródło finansowania: Mirum Pharmaceuticals, Inc.

Cel i metodyka

Badanie fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności MRX w leczeniu cholestazy wewnątrzwątrobowej u pacjentów z ALGS.

Do badania włączano pacjentów w wieku od 12. mies. życia do 18 roku życia ze zdiagnozowanym ALGS, obecnością cholestazy oraz umiarkowanym do ciężkiego świądem. Głównymi kryteriami wykluczenia były: wcześniejsze chirurgiczne przerwanie krążenia żółci; przeszczepienie wątroby; obecność współistniejącej choroby wątroby; ciąża lub karmienie piersią oraz obecność zakażenia HIV.

W badaniu oceniano: zmianę poziomu sBA na czczo, zmianę poziomu enzymów wątrobowych (ALT, AST i fosfatazy zasadowej – ang. alkaline phosphatase, ALP), poziomu świądu mierzonego za pomocą skali ItchRO od włączenia do badania do 13 tyg. oraz bezpieczeństwo.

Liczebność populacji: 20 pacjentów (6 pacjentów przyjmujących MRX w dawce docelowej 140 µg/kg/dzień; 8 pacjentów przyjmujących MRX w dawce docelowej 280 µg/kg/dzień; 3 pacjentów w kohorcie A placebo oraz 3 pacjentów w kohorcie B placebo).

Do badania włączono pacjentów średnio w wieku (SD) 5,9 lat (4,93); 50% pacjentów stanowiły dzieci płci żeńskiej; wszyscy pacjenci byli leczeni w ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii.

Wyniki skuteczności

Przedstawiono wyniki dla połączonych ramion MRX i połączonych ramion PLC. Wyniki dla poszczególnych porównań tj. MRX 140 µg/kg/dzień vs PLC i MRX 280 µg/kg/dzień vs PLC, były spójne z wynikami grup połączonych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania dla ocenianych punktów końcowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki skuteczności badania IMAGO

Parametr	MRX dane połączone, zmiana względem wartości początkowej N=14 (SE)	PLC dane połączone, zmiana względem wartości początkowej N=6 (SE)	MD [95%CI]; wartość p
sBA [µmol/L]	-66,126 (33,1208)	-42,157 (50,0903)	-23,969 [-151,969; 104,031]; p=0,6954
ALT [IU/L]	34,9 (13,86)	2,7 (21,06)	32,2 [-21,9; 86,3]; p=0,2235
AST [IU/L]	17,3 (8,98)	13,2 (13,63)	4,1 [-31,0; 39,1]; p=0,8081
ALP [IU/L]	51,5 (36,13)	19,7 (60,76)	31,8 [-135,8; 199,4]; p=0,6917
ItchRO pacjent	-0,883 (0,3484)	-0,811 (0,5684)	-0,073 [-1,850; 1,705]; p=0,9203
ItchRO opiekun	-0,610 (0,1776)	-0,592 (0,2690)	-0,019 [-0,710; 0,673]; p=0,9547

Wyniki bezpieczeństwa

Pacjentów w ramach oceny bezpieczeństwa obserwowano 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Nie odnotowano zgonów oraz SAE u pacjentów włączonych do badania. AE ogółem wystąpiły u 6/6 (100.00%) pacjentów w ramieniu MRX 140 µg/kg/dzień; 7/8 (87.50%) pacjentów w ramieniu MRX 280 µg/kg/dzień i 4/6 (66.67%) pacjentów w ramieniu PLC.

Badanie ITCH

Wyniki badania przedstawiono w ramach rejestru clinicaltrials.gov oraz w publikacji pełnotekstowej Schneider 2018.

Źródło finansowania: Mirum Pharmaceuticals, Inc., Childhood Liver Disease Research and Education Network. W publikacji Schneider 2018 przedstawiono konflikty interesów autorów.

Cel i metodyka

Badanie fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności MRX u pacjentów ze świadem w przebiegu ALGS.

Do badania włączano pacjentów w wieku od 12. mies. życia do 18 roku życia ze zdiagnozowanym ALGS, obecnością cholestazy oraz umiarkowanym do ciężkiego świadem. Głównymi kryteriami wykluczenia były: wcześniejsze chirurgiczne przerwania krążenia żółci; przeszczepienie wątroby; obecność współistniejącej choroby wątroby; ciąża lub karmienie piersią oraz obecność zakażenia HIV.

W badaniu oceniano: zmianę poziomu świadu mierzonego za pomocą skali ItchRO (obs), zmianę poziomu sBA na czczo, zmianę poziomu enzymów wątrobowych (ALT, AST, ALP i GGT), zmianę poziomu bilirubiny od włączenia do badania do 13 tyg. oraz bezpieczeństwo.

Liczebność populacji: 37 pacjentów (8 pacjentów przyjmujących MRX w dawce docelowej 70 µg/kg/dzień; 11 pacjentów przyjmujących MRX w dawce docelowej 140 µg/kg/dzień; 6 pacjentów przyjmujących MRX w dawce docelowej 280 µg/kg/dzień oraz 12 pacjentów w grupie PLC).

Do badania włączono pacjentów średnio w wieku (SD) 6,8 lat (4,48); 43,2% pacjentów stanowiły dzieci płci żeńskiej; pacjenci byli leczeni w ośrodkach na terenie USA i Kanady.

Wyniki skuteczności

Przedstawiono wyniki dla połączonych ramion MRX i PLC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania dla ocenianych punktów końcowych. Wyniki dla poszczególnych porównań tj. MRX 70/140/280 µg/kg/dzień vs PLC, były spójne z wynikami grup połączonych z wyjątkiem porównania ramion przyjmujących MRX w dawce 70 i 140 µg/kg/dzień vs PLC dla punktu końcowego ItchRO (Obs). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki skuteczności badania ITCH

Parametr	MRX dane połączone, zmiana względem wartości początkowej N=25 (SEM) [95%CI];	PLC dane połączone, zmiana względem wartości początkowej N=12 (SEM)	MD [95%CI]; wartość p
ItchRO (Obs) opiekun	-1,2 (0,18) [-1,6; -0,8]	-0,6 (0,25) [-1,1; -0,1]	-0,6 [-1,24; 0,01]; p=0,055*
sBA $\mu\text{mol/L}$	-62 (23,9) [-111; -13]	-10 (32,7) [-77; 56]	-51 [-134; 32]; p=0,216
Bilirubina całkowita [mg/dL]	-0,48 (0,21) [-0,91; 0,06]	0,10 (0,28) [-0,48; 0,68]	-0,59 [-1,31; 0,13]; p=0,107
ALT [IU/L]	19 (10,0) [-1; 40]	-12 (14,0) [-40; 17]	31 [-4; 66] p=0,082
ALP	11,1 (21,83) [-33,4; 5,7]	32,5 (29,99) [-28,7; 3,7]	-21,4 [-98,0; 55,32]; p=0,574
GGT	-3,7 (25,42) [-55,5; 48,2]	-37,8 (34,78) [-109; 33,2]	34,09 [-54,5; 122,7]; p=0,439

*poszczególne wyniki dla porównania ramion przyjmujących MRX w dawce 70 i 140 $\mu\text{g/kg/dzień}$ vs PLC osiągnęły istotność statystyczną.

Wyniki bezpieczeństwa

Nie odnotowano zgonów u pacjentów włączonych do badania. W badaniu wystąpiło jedno SAE (u pacjenta w grupie MRX 70 $\mu\text{g/kg/dzień}$). Leczenie przerwano u jednego pacjenta przyjmującego MRX z powodu podwyższonych poziomów ALT. AE ogółem wystąpiły u 22/25 (88%) pacjentów w ramieniu przyjmujących MRX w dowolnej dawce i 12/12 (100%) pacjentów w ramieniu PLC.

Niepożądane zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i ból brzucha, były przedmiotem szczególnego zainteresowania u uczestników badania otrzymujących MRX i PLC (odpowiednio, AE ogółem żołądkowo-jelitowe 52% vs 58%; biegunka 32% vs 50%; ból brzucha 16% vs 17%). Nie odnotowano istotnej różnicy w zmianie masy ciała od wartości początkowej do 13. tygodnia u uczestników leczonych MRX w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi PLC (MRX=0,73 \pm 0,12 kg; PLC=0,69 \pm 0,17 kg; średnia zmiana \pm SEM, p = 0,842).

Wnioski autorów

Chociaż nie wszystkie wstępnie zaplanowane analizy pierwotne dla ItchRO osiągnęły statystyczną istotność, dane sugerują, że maraliksibat jest bezpieczny i może zmniejszać świąd w zespole Alagille'a.

7.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu Livmarli

Europejska Agencja Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) wydała opinię w sprawie nadania statusu sierocemu leku Livmarli¹³ (co nie jest równoznaczne z wydaniem pozytywnej decyzji dotyczącej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ocenianego produktu leczniczego).

Z uwagi na dotychczasowy brak wydania przez EMA pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Livmarli, charakterystyka produktu leczniczego nie jest dostępna.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Livmarli, przeprowadzono przeszukanie dnia 24.06.2022 r. na następujących stronach internetowych organizacji: URPL, EMA, FDA, i WHO.

Na stronie URPL oraz EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Livmarli.

FDA HPI LIVMARLI

Na stronie Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) w dokumencie dotyczącym najważniejszych informacji o leku¹⁴ (HPI, ang. Highlights of Prescribing Information) najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) u pacjentów z ALGS leczonych w badaniach produktem LIVMARLI były: biegunka (55,8%), ból brzucha, w tym dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu (53,5%), wymioty (40,7%), mdłości (8,1%), niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym niedobór A, D, E lub K lub wzrost wskaźnika czasu protrombinowego (25,6%), nieprawidłowy/podwyższony poziom transaminaz (aminotransferazy alaninowej - ALT oraz aminotransferazy asparaginianowej - AST) (18,6%), krwawienie z przewodu pokarmowego, w tym hematochezja, krwawe wymioty,

¹³ Public summary of opinion on orphan designation Livmarli, 2014: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1216-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro_en.pdf

¹⁴ HPI LIVMARLI: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214662s000lbl.pdf

krwotok z przewodu pokarmowego, smoliste stolce (10,4%), pęknięcie kości, w tym złamanie kości piszczelowej, złamanie żebra, złamanie ręki, złamanie kości ramiennej, złamanie patologiczne, złamanie przedramienia, złamanie obojczyka (9,3%). Przerwy w leczeniu lub zmniejszenie dawki wystąpiły u 5 (6%) pacjentów z powodu biegunki, bólu brzucha lub wymiotów.

Nieprawidłowości w testach wątrobowych

W zbiorczej analizie pacjentów z ALGS, którym podawano LIVMARLI, siedmiu (8,1%) pacjentów przerwało leczenie produktem LIVMARLI z powodu wzrostu aktywności ALT. U trzech (3,5%) pacjentów zmniejszono dawkę lub przerwano leczenie lekiem LIVMARLI w odpowiedzi na wzrost ALT. W większości przypadków wzrost transaminaz ustąpił lub uległ poprawie po odstawieniu lub modyfikacji dawki produktu LIVMARLI, a w niektórych przypadkach wzrost ustąpił lub uległ poprawie bez zmiany dawkowania LIVMARLI. Wzrost do ponad trzykrotności wartości początkowej ALT wystąpił u 24% pacjentów leczonych preparatem LIVMARLI, a wzrost do ponad pięciokrotności wartości początkowej wystąpił u 2%. Wzrost AST do ponad trzykrotności wartości wyjściowej wystąpił u 14% pacjentów leczonych preparatem LIVMARLI, a wzrost do ponad pięciokrotności wartości wyjściowej wystąpił u jednego pacjenta. Zwiększenie aktywności aminotransferaz było bezobjawowe i nie było związane z podwyższeniem bilirubiny lub innymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi.

Czterech (4,6%) pacjentów w analizie zbiorczej doświadczyło wzrostu bilirubiny powyżej wartości wyjściowej. U dwóch z tych pacjentów, którzy mieli podwyższony poziom bilirubiny na początku badania zaprzestano podawania leku LIVMARLI.

VigiAccess

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ADRs) u osób stosujących maraliksibat odnalezione w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess). Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADRs, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym najczęściej biegunka – 10, ból brzucha – 4, wymioty – 4) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w których wszystkie przypadki związane były z wystąpieniem świądu.

Tabela 21. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących maraliksibat

Rodzaj ADRs	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess (dostęp 27.06.2022 r.)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	22
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4
Badania diagnostyczne	3
Zaburzenia układu nerwowego	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia naczyniowe	3
Procedury medyczne i chirurgiczne	2
Zaburzenia kardiologiczne	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Kwestie związane z produktem	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Łącznie	72

Źródło: VigiAccess - <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 27.06.2022 r.]

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ szacunkowa cena brutto produktu leczniczego Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, wynosi: 46 500 USD za 1 opak. 30 ml [Conduent 2021]. W zleceniu wyszczególniono także, że do tej pory brak jest pacjentów ze świadem skóry w przebiegu ALGS, dla których sprowadzono by w ramach importu docelowego oceniany produkt leczniczy.

W piśmie dodatkowo wskazano, że dla pacjentów w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzono inne produkty lecznicze lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ):

- Eremfat Sirup (ryfampicyna);
- Kolestyramina, Lipocol, Quantalan, Questran, Vasosan P, Vasosan S – preparaty zawierające cholestyraminę;
- MCT Oil (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe).

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystosowano pismo MZ z prośbą o przekazanie danych odnośnie liczebności populacji pacjentów, która złożyła wnioski o sprowadzenie ww. produktów leczniczych lub ŚSSPŻ; koszty związane z refundacją ww. produktów leczniczych lub ŚSSPŻ oraz liczbę pacjentów ogółem, która złożyła wnioski o sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Livmarli. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi w powyższej sprawie.

Zgodnie z danymi dla lat 2018-2021 (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2 „Liczebność populacji”) łączny koszt świadczeń (sprawozdany) w latach 2018-2021 dla pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 wyniósł odpowiednio dla kolejnych lat: 94,1 tys. PLN; 261,2 tys. PLN; 248,7 tys. PLN; 703,2 tys. PLN.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, żaden lek jest nie jest refundowany w zakresie ocenianego wskazania.

Poglądowo w tabeli poniżej przedstawiono roczne koszty alternatywnych technologii lekowych, przedstawione w dokumencie Conduent 2021. W dokumencie wskazano, że oszacowania dokonano na podstawie średniej masy ciała uczestnika w badaniach klinicznych (17 kg) z wykorzystaniem górnego zakresu dawki terapeutycznej.

Tabela 22. Roczne koszty alternatywnych technologii lekowych [Conduent 2021]

Substancja czynna	Koszt [PLN]
Kwas ursodeoksycholowy	4 898
Cholestyramina	13 564
Ryfampicyna	4 282
Naltrekson	3 308
Difenhydramina	395
Sertralina	446

W obliczeniach przyjęto kurs dolara na podstawie tabel średnich kursów NBP, 1 USD = 4,5947. Tabela nr 128/A/NBP/2022 z dnia 2022-07-05. <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a128z220705> [dostęp: 05.07.2022 r.]

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy, obecnie w Polsce około 30 dzieci cierpi na znaczący świąd skóry w przebiegu ALGS, a także Ekspert wskazuje, że oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego u wszystkich dzieci ze świadem (z wyłączeniem tych, u których zostanie wykonane przeszczepienie wątroby). Założono, że średnio 1/12 pacjentów będzie rozpoczynać leczenie MRX każdego miesiąca.

Do obliczeń przyjęto średnią dawkę MRX stosowaną w badaniu ICONIC dla okresu od 22 do 48 tyg. badania (tj. 366,40 µg/kg/dzień) przedstawioną w dokumencie FDA – nie uwzględniono możliwości zwiększenia dawki

leku po 100. tygodniu leczenia, tak jak miało to miejsce podczas badania ICONIC . Na podstawie badania ICONIC uwzględniono także, że średni czas leczenia za pomocą MRX wynosi 2,6 roku.

Masę ciała pacjentów (18,5 kg) przyjęto na podstawie siatek centylowych dla populacji polskich dzieci¹⁵ (zakładając, że 25. centyl odpowiada wadze pacjentów z ALGS) i średniego wieku dzieci w badaniu ICONIC (5,4 lat) (założono, że udział w populacji dziewczynek i chłopców jest jednakowy).

Jedno opakowanie produktu Livmarli roztwór doustny, 9,5 mg/ml, (30 ml), zawiera 285 mg MRX. Cenę opakowania zaczerpnięto z dokumentu przedłożonego Agencji wraz ze Zleceniem MZ, w którym podano cenę jednostkową leku (46 500 USD¹⁶) [Conduent 2021]. Założono, że będzie to koszt brutto leku.

Dodatkowo przedstawiono koszt roczny terapii na podstawie dokumentu Conduent 2021 będącego źródłem ceny leku Livmarli. W powyższym dokumencie w szacunkach uwzględniono masę ciała pacjenta na poziomie 17 kg, wskazując, że jest to średnia masa ciała pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Analitykom Agencji nie udało się zweryfikować tej wartości.

Szacunkowe koszty terapii produktem Livmarli przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Koszty stosowania wnioskowanej technologii

Parametr	Wartość
Koszt 1 opak. Livmarli 30 ml [tys. PLN]	213,65
Koszt 1 mg MRX [PLN]	750
Średnia dawka roczna MRX [mg]	2 475,81
Roczny koszt terapii 1 pacjenta [mln PLN]	1,86
Roczny koszt terapii 1 pacjenta na podstawie Conduent 2021 [mln PLN]	1,82
Roczny koszt terapii 1 pacjenta przez 2,6 lat [mln PLN]	4,83
Koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą MRX – I rok, 16,25 pacjento-lat [mln PLN]	30,16
Koszt objęcia wszystkich pacjentów z populacji docelowej leczeniem za pomocą MRX – II rok, 30 pacjento-lat [mln PLN]	55,68

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli u jednego pacjenta wynosi ok. 1,86 mln PLN. Na podstawie dokumentu Conduent 2021 roczny koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli u jednego pacjenta wynosi ok. 1,82 mln PLN. Koszt pełnej terapii (przyjmując długość jej trwania na poziomie 2,6 lat) wynosi ok. 4,83 mln PLN.

Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (30 pacjentów) to ok. 30,16 mln PLN dla pierwszego roku oraz 55,68 mln PLN dla drugiego roku refundacji.

Należy mieć na uwadze, że w kolejnych latach, po przeleczeniu wszystkich pacjentów za pomocą MRX, koszty leczenia zmniejszą się i będą obejmować leczenie ok. 2-4 pacjentów nowo włączanych do leczenia rocznie (liczba nowych zachorowań w ciągu roku określona przez eksperta klinicznego). W takim scenariuszu w stanie stabilnym leczonych byłoby ok. 8 pacjentów rocznie, co skutkowałoby kosztami rocznymi na poziomie 14,38 mln PLN (przy założeniu braku zmian parametrów: wiek oraz masa ciała dziecka rozpoczynającego leczenie za pomocą MRX).

¹⁵ <https://www.mp.pl/pacjent/pediatria/prawidlowyrozwoj/rozwoifizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka> [dostęp: 06.07.2022 r.]

¹⁶ W obliczeniach przyjęto kurs dolara na podstawie tabel średnich kursów NBP, 1 USD = 4,5947. Tabela nr 128/A/NBP/2022 z dnia 2022-07-05. <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a128z220705> [dostęp: 05.07.2022 r.]

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 19.05.2022 r., znak PLD.45340.1247.2022.1.SG (data wpłynięcia do AOTMiT: 19.05.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

Produkt leczniczy Livmarli (maralixibat) sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977, z późn. zm.), tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Problem zdrowotny

Zespół Alagille'a (ALGS, ang. Alagille syndrome; ICD-10: Q44.7) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyżółciowych przewodów żółciowych.

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).

Ekspresja objawów w ALGS jest niezwykle różnorodna i niezależna od genotypu. U noworodków ALGS może objawiać się przedłużającą się żółtaczką spowodowaną sprzężoną hiperbilirubinemią i/lub objawami kardiologicznymi. Występujące nieprawidłowości w budowie serca obejmujące najczęściej obwodowe zwężenie tętnic płucnych z charakterystycznym szmerem skurczowym oraz atreżję lub zwężenie zastawki płucnej, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i/lub międzykomorowej, tetralogię Fallota i przetrwały przewód tętniczy. Cholestaza objawia się sprzężoną hiperbilirubinemią, hepatosplenomegalią, hipercholesterolemią, hipertriglicerydemią i koagulopatią. W przebiegu ALGS mogą wystąpić świąd i kępki żółte (ang. xanthomas).

Drobne nieprawidłowości w układzie kostnym związane z chorobą obejmują obecność tzw. kręgu motylego (około 50% przypadków) oraz skrócenie kości promieniowej, łokciowej i paliczek. Charakterystyczne rysy twarzy, jeśli występują, są zwykle widoczne od dzieciństwa i obejmują wydętą czoło, głęboko osadzone oczy, skośne szpary powiekowe, hiperteloryzm, płaską nasadę nosa i spiczasty podbródek. Dla ALGS charakterystyczne jest również opóźnienie wzrostu, zaburzenia wchłaniania tłuszczów (w tym krzywica), a czasami opóźnienie rozwoju.

Świąd skóry w przebiegu chorób wątroby u dzieci jest jednym z najbardziej dokuczliwych objawów towarzyszących cholestazie wątrobowej. Świąd może mieć różne nasilenie – od niewielkiego, występującego tylko okresowo, po niezwykle uporczywy, utrudniający prawidłowe funkcjonowanie dziecka. Świąd może dotyczyć całego ciała, ale najmocniej swędzi zazwyczaj skóra kończyn dolnych i górnych, zwłaszcza wewnętrznych powierzchni dłoni i podeszw stóp, górna część klatki piersiowej oraz twarz w okolicach uszu. W skrajnych przypadkach dzieci podrapane są do krwi. Skóra jest gruba, szorstka, a paznokcie połamane.

Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym i biopsji wątroby ujawniającej przewlekłą cholestazę i niedobór międzyżółciowych 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, hipercholesterolemię.

Leczenie jest niespecyficzne, objawowe i obejmuje stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), diety wysokowęglowodanowej i spożywanie wysoko-średniołańcuchowych trójglicerydów oraz suplementację witamin. Świąd najczęściej zmniejsza się poprzez zastosowanie cholestyraminy lub ryfampicyny. U pacjentów z ALGS opornym na leczenie może zająć konieczność wykonania przeszczepienia wątroby. U pacjentów z opornym na leki świądem skóry lub nasilonymi żółtaczkami, u których nie rozwinęły się objawy marskości wątroby, alternatywą dla przeszczepienia wątroby może być zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci.

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.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono siedem prac, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. W przypadku trzech publikacji (Choroby Rzadkie 2020; NORD 2020 i Menon 2022) odniesiono się bezpośrednio do leczenia ALGS. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych opartych na przeglądach systematycznych lub wydanych przez towarzystwa naukowe dotyczące bezpośrednio leczenia ALGS. Z powyższego powodu oprócz prac będących *stricto* wytycznymi postępowania (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018) włączono także informacje z podręcznika (Choroby Rzadkie 2020) oraz dwie publikacje dot. postępowania terapeutycznego dla omawianego problemu zdrowotnego (Dull 2018 i Menon 2022).

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.

Alternatywne technologie medyczne

Technologią alternatywną dla produktu leczniczego Livmarli jest najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC), która wymieniana jest w wytycznych klinicznych jako 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. Aktualnie brak jest dostępnych alternatywnych technologii medycznych zarejestrowanych w ocenianym wskazaniu, wymienione wyżej substancje czynne rekomendowane w wytycznych stosowane są w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnie jako leczenie zachowawcze w celu poprawy objawów choroby ALGS (w tym nasilenia świądu), żaden z tych leków nie wpływa na naturalny przebieg choroby.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, żadna wyżej wymieniona substancja czynna nie znajduje się na liście leków objętych refundacją w zakresie ocenianego wskazania. Cholestyramina (Lipocol, Quantalan, Questran, Vasosan P, Vasosan S) oraz ryfampicyna (Eremfat Sirup) sprowadzane są w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszej analizy jedno badanie RCT, fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (ICONIC), opisane w publikacji Gonzales 2021, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo MRX względem PLC u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu ALGS.

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości randomizowanego badania klinicznego ICONIC (Gonzales 2021) włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*)¹⁷ zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Analitycy wskazują, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (proces randomizacji, odstępstwa od zaplanowanej interwencji, brakujące dane dla punktów końcowych, pomiar punktu końcowego, wybór prezentowanych wyników) badanie ICONIC uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskało ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Skuteczność

Analizując zmianę poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksibat (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

¹⁷ <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> [dostęp: 28.06.2022 r.]

lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: MD=-114 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -213; -15). Wszyscy uczestnicy wznowili leczenie MRX pod koniec RWD i uzyskali istotne zmniejszenie sBA od wartości wyjściowej do 48. tyg.: -96 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -162; -31). Redukcje te utrzymywały się u 15 uczestników w 204. tyg. badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi: -181 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -283; -79).

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).

Oceniając nasilenie świądu podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO[Obs] w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maraliksibat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt (-0,3; 0,7). Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, p < 0,0001). Po RWD wszyscy uczestnicy ponownie otrzymywali MRX, a korzyści w zakresie świądu zaobserwowano szczególnie u uczestników, którzy byli wcześniej leczeni placebo. ItchRO[Obs] uległ poprawie od wartości wyjściowej do 48. tyg. w całej populacji: -1,6 pkt (95% CI: -2,1; -1,1). U 15 uczestników, którzy kontynuowali do 204 tyg., wykazano utrzymanie wpływu leczenia nasilenia świądu: -2,3 pkt (95% CI: -2,9; -1,7).

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 poprzedniego wskaźnika, zaobserwowano znaczące pogorszenie wyników w grupie placebo i niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksibat 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).

Wynik ItchRO(Pt) był zgodny zarówno z ItchRO(Obs), jak i CSS. Różnica między grupami MRX-PLC była statystycznie istotna: MD=-2,0 pkt (95% CI: -3,0; -1,0) na korzyść maraliksibatu.

U uczestników z obecnością kępek żółtych (żółtaków) na początku badania (n=14) wyniki CXS uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 48. i 204. tyg., odpowiednio: -0,9 pkt (95% CI: -1,3; -0,5) oraz -1,5 pkt (95% CI: -2,4; -0,6). Żaden z uczestników nie rozwinął nowych kępek żółtych podczas przyjmowania MRX.

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6). Różnica między grupami MRX-PLC była statystycznie istotna: MD=-1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść maraliksibatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowane zmiany w poziomie $7\alpha\text{-C4}$ wykazywały tendencję spadkową lub wzrostową w zależności od punktu czasowego, w którym dokonywano pomiarów.

Jakość życia uczestników badana za pomocą PedsQL uległa znacznej poprawie od punktu początkowego do tygodnia 18. i 48. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych do 18. tyg: 20 pkt (95% CI: 9; 32), 48. tyg.: 20 pkt (95% CI: 9; 32) i 204. tyg.: 17 pkt (95% CI: 6; 29).

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).

Średnie wartości transferazy gamma-glutamylowej w surowicy oraz aminotransferazy asparaginianowej nie zmieniły się istotnie w określonych punktach czasowych badania. U 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie po 48 tyg., średnie poziomy bilirubiny całkowitej i bezpośredniej były niższe od wartości wyjściowej do tygodnia 204, przy czym tylko stężenie bilirubiny bezpośredniej zmieniło się istotnie: -19,6 IU/L (95% CI: -37,6; -1,7). Nie było istotnej statystycznie różnicy w redukcji poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) od wartości wyjściowej do 18. tygodnia: -1 IU/L (95% CI: -33; 31). Podczas RWD średnia aktywność ALT wzrosła w grupie leczonej maraliksibatem: 43 IU/L (95% CI: 8; 78). Uczestnicy z podwyższonym poziomem ALT podczas RWD doświadczyli późniejszej redukcji podczas kontynuowania leczenia maraliksibatem, jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ALT od wartości wyjściowej do 48. tygodnia: 18 IU/L (95% CI: -15 do 50).

Pięciu pacjentów przeszło przeszczepienie wątroby podczas otwartego okresu przedłużonego (mediana czasu ekspozycji: 32 miesiące), w tym trzech z powodu progresji choroby wątroby, jeden z powodu raka wątrobowokomórkowego i jeden z powodu świądu. Żaden przeszczep wątroby nie był wynikiem ostrej

niewydolności wątroby lub ostrej dekomensacji lub polekowego uszkodzenia wątroby związanego z maraliksibatem.

Bezpieczeństwo

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RD=-21,2 [95% CI: -55,6; 13,3]).

U 5 uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania udziału w badaniu od punktu początkowego do 204. tygodnia. Dwa z tych zdarzeń uznano za prawdopodobnie związane z badanym lekiem (zakażenie gronkowcowe rąk i zwiększenie aktywności ALT). Nie wykazano różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events AEs) prowadzących do odstawienia badanego leku zarówno w przypadku maraliksibatu (n=0) jak i placebo (n=0). TEAEs uznane przez badacza za potencjalnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 8% pacjentów w grupie MRX w porównaniu do 19% w grupie PLC. W ciągu 204 tygodni zmniejszono dawki dla dwóch uczestników. Żaden z uczestników nie doświadczył dalszych komplikacji ani następstw klinicznych i każdy był w stanie kontynuować leczenie maraliksibatem.

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).

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).

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).

Suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach była dostępna jako standard opieki podczas całego badania. W trakcie badania nie wystąpiły żadne zmiany poza standardową opieką w suplementacji. Trzynastu (42%) z 31 uczestników na początku badania i ośmiu (29%) z 28 uczestników w 48. tygodniu miało niedobór przynajmniej jednej witaminy rozpuszczalnej w tłuszczach. Jedenastu (35%) z 31 uczestników na początku badania i ośmiu (29%) z 28 uczestników w 48. tygodniu miało niedobór witaminy D. Żadne AEs związane z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach nie zostały ocenione przez badacza jako związane z leczeniem maraliksibatem.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Na stronie NICE odnaleziono informację, że maraliksibat podlega ocenie we wskazaniu: leczenie cholestazy w zespole Alagille'a. Nie podano informacji na temat daty publikacji ostatecznej rekomendacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ szacunkowa cena brutto produktu leczniczego Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, wynosi: 46 500 USD za 1 opak. 30 ml [Conduent 2021]. W zleceniu wyszczególniono także, że do tej pory brak jest pacjentów ze świadem skóry w przebiegu ALGS, dla których sprowadzono by w ramach importu docelowego oceniany produkt leczniczy.

Do obliczeń przyjęto średnią dawkę MRX stosowaną w badaniu ICONIC dla okresu od 22 do 48 tyg. badania (tj. 366,40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$) przedstawioną w dokumencie FDA – nie uwzględniono możliwości zwiększenia dawki leku po 100. tygodniu leczenia, tak jak miało to miejsce podczas badania ICONIC. Na podstawie badania ICONIC uwzględniono także, że średni czas leczenia za pomocą MRX wynosi 2,6 roku. Masę ciała pacjentów (18,5 kg) przyjęto na podstawie siatek centylowych dla populacji polskich dzieci (zakładając, że 25. centyl odpowiada wadze pacjentów z ALGS) i średniego wieku dzieci w badaniu ICONIC (5,4 lat).

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli u jednego pacjenta wynosi ok. 1,86 mln PLN. Koszt pełnej terapii (przyjmując długość jej trwania na poziomie 2,6 lat) wynosi ok. 4,83 mln PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (30 pacjentów) to ok. 30,16 mln PLN dla pierwszego roku oraz 55,68 mln PLN dla drugiego roku refundacji, przy założeniu braku zmian parametrów (wiek oraz masa ciała dziecka rozpoczynającego leczenie za pomocą MRX).

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dervout 2022** Dervout, Charles et al. "Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis." *Acta dermato-venereologica* vol. 102 adv00653. 22 Feb. 2022 <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/310/2835> [dostęp: 05.07.2022 r.]
- ICONIC** Gonzales, Emmanuel et al. "Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study." *Lancet (London, England)* vol. 398,10311 (2021): 1581-1592.
NCT: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782> [dostęp: 01.07.2022 r.]
Protokół badania: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/82/NCT02160782/Prot_000.pdf [dostęp: 01.07.2022 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: 04.07.2022 r.]
- IMAGO** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01903460> [dostęp: 06.07.2022 r.]
- ITCH** Shneider, Benjamin L et al. "Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome." *Hepatology communications* vol. 2,10 1184-1198. 24 Sep. 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167076/pdf/HEP4-2-1184.pdf> [dostęp: 06.07.2022 r.]
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057692> [dostęp: 06.07.2022 r.]
- Shneider 2022** Shneider, Benjamin L et al. "Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome." *Hepatology communications*, 10.1002/hep4.1992. 7 Jun. 2022, doi:10.1002/hep4.1992 <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep4.1992> [dostęp: 04.07.2022 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BAD 2018** 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 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.16117> [dostęp: 24.06.2022 r.]
- Choroby Rzadkie 2020** D. Gliwicz-Miedzińska, „Zespół Alagille'a” [w:] Dobrzańska A., Obyrcki Ł., Socha P. *Choroby rzadkie. Standardy medyczne.* Warszawa; 2020, s.178-180.
- 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
- EDF/EADF 2019** Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk 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 https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/99/5/5431.pdf [dostęp: 24.06.2022 r.]
- 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: 24.06.2022 r.]
- NORD 2020** National Organization for Rare Disorders. Alagille Syndrome 2020 <https://rarediseases.org/rare-diseases/alagille-syndrome/> [dostęp: 24.06.2022 r.]
- PTG-E 2018** Hartleb M, Krawczyk M, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Cichoż-Lach H, Żorniak M, Gutkowski K, Ołdakowska-Jedynak U, Milkiewicz P, Mach T, Habor A. Choroby cholestatyczne u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). *Gastroenterologia Praktyczna.* 2018;10(2):5-32. <https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/Cholestaza.pdf> [dostęp: 24.06.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- Conduent 2021** Conduent Business Services. New Drug Fact Blast. Clinical Services <https://dss.mo.gov/mhd/cs/advisory/rdac/pdf/livmarli-new-drug-fact-blast.pdf> [dostęp: 06.07.2022 r.]
- Gliwicz-Miedzińska 2014** D. Gliwicz-Miedzińska, I. Jankowska, J. Pawłowska. Leczenie świądu w przebiegu chorób wątroby u dzieci. *Hematologia* 2014; 14: 128-131. <http://www.pas.l.pl/wp-content/uploads/2015/11/HEPATOLOGIA-2014-14-128%E2%80%93131-Gliwicz-Miedzińska-i-wsp.pdf> [dostęp: 01.07.2022 r.]
- HPI LIVMARLI** FDA Livmarli Label. Action date 04/01/2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214662s001lbl.pdf [dostęp: 05.07.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. <https://www.gov.pl/attachment/66fcf740-3aae-4b49-8f96-3612bc39f1bb> [dostęp: 07.07.2022 r.]
- OT.4211.10.2021** AOTMiT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę (...). Data ukończenia: 21.04.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/RPT/OT.4211.10.2021_Colestyraminum_BI_P_REOPTR.pdf [dostęp: 04.07.2022 r.]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 14.06.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Livmarli[Mesh]	0
#2	Livmarli[All Fields]	17
#3	Maralixibat[All Fields]	17
#4	LUM001[All Fields]	2
#5	Lopixibat[All Fields]	0
#6	UYB6UOF69L[All Fields]	0
#7	716313-53-0[All Fields]	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 14.06.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Livmarli.ab,kw,ti	2
#2	Maralixibat.ab,kw,ti	66
#3	exp maralixibat	85
#4	LUM001.ab,kw,ti	12
#5	Lopixibat.ab,kw,ti	1
#6	UYB6UOF69L.ab,kw,ti	0
#7	716313-53-0.ab,kw,ti	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	110

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 14.06.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Livmarli] explode all trees	0
#2	(Livmarli)	0
#3	(Maralixibat)	27
#4	(LUM001)	17
#5	(Lopixibat)	1
#6	(UYB6UOF69L)	0
#7	(716313-53-0)	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	34

11.2. Ocena wiarygodności badania ICONIC

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Gonzales 2021 przy pomocy narzędzie Cochrane (RoB2) – data przeprowadzenia oceny: 24.06.2022 r.

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	ICONIC (Gonzales 2021)	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	LUM001 (Maralixibat, MRX)	Komparator: Placebo (PLC)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<p>II-rzędowy punkt końcowy: różnica w nasileniu świądu mierzonego tygodniowym średnim porannym wynikiem ItchRO [Obs] między uczestnikami otrzymującymi MRX a uczestnikami otrzymującymi PLC. ramy czasowe: od tygodnia 18. do tygodnia 22 (okres odstawienia, RWD) *Wynik ItchRO to skala od 0 do 4, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oznacza brak, • 1 łagodny, • 2 umiarkowany, • 3 ciężki, • a 4 bardzo ciężki świąd. <p>Wyniki zgłaszane przez wszystkich pacjentów włączonych do badania uzupełniane były dwa razy dziennie przez ich opiekunów w formie elektronicznego dziennika.</p>	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<p>MRX vs PLC: n=12 vs n=16 0,2 (-0,3; 0,7) vs 1,7 (1,2; 2,2) MD: -1.483, 95% CI: (-2.122; -0.84) P < 0.0001</p>	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)		
<p>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):</p> <p><input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania</p>		
<p>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem</p>		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Po 18. tygodniach otwartego leczenia badanym lekiem nastąpiła randomizacja blokowa w układzie 1:1, ze stratyfikacją według kryteriów odpowiedzi na leczenie, przy użyciu oprogramowania SAS przez niezaslepionego statystyka, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania i analizę danych. Lista randomizacyjna została przygotowanej przez sponsora. Wszyscy uczestnicy, badacze i personel laboratorium zostali zamaskowani co do przydziału leczenia.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa pacjentów między grupami leczenia była ogólnie zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaslepienie. Wszyscy uczestnicy badania, osoby monitorujące i personel ośrodka badawczego związany z badaniem, z wyjątkiem głównego farmaceuty (lub wykwalifikowanej osoby wyznaczonej), który przygotowuje badany lek, byli zaslepieni w trakcie randomizowanego okresu odstawienia (RWD).	N
2.2. Czy opiekunowie i personel były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Uczestnicy otrzymywali badane produkty oznakowane tym samym kodem. Zarówno MRX, jak i PLC wykazywały identyczny wygląd i smak. <u>W badaniu nie podano informacji na temat zaslepienia opiekunów pacjentów.</u>	PN
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT.	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, dane dla II-rzędowego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich zrandomizowanych uczestników w okresie RWD (N=29).	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda odpowiednia, różnicę w nasileniu świądu mierzono za pomocą ItchRO [Obs]. Wynik ItchRO to skala od 0 do 4, gdzie: 0 oznacza brak, 1 łagodny, 2 umiarkowany, 3 ciężki, a 4 bardzo ciężki świąd. Zmiany w punktacji ItchRO wynoszące 1 lub więcej miały znaczenie kliniczne.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach terapeutycznych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	<u>W badaniu nie podano informacji na temat zaślepienia osób oceniających wyniki.</u>	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Miarą punktu końcowego jest subiektywna ocena świądu przez pacjenta, wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania nie wpływa na ocenę punktu końcowego.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę II-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem analizy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Podano jasną definicję oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki w obu grupach terapeutycznych.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: <u>Niskie</u>		

Skróty: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji