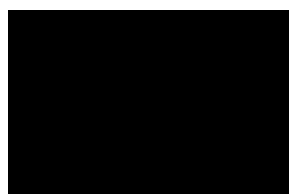




**LIVMARLI® (MARALIKSYBAT 9,5 MG/ML,
ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU ŚWIĄDU
W PRZEBIEGU CHOLESTAZY U PACJENTÓW
Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A W WIEKU 6 MIESIĘCY
I STARSZYCH**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, styczeń 2024 (aktualizacja: marzec 2025)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	ExCEED Orphan Poland Sp. z o. o. Ul. Grójecka 208 02-290 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 23 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	28
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	28
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	28
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	29
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	30
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	32
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	34
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	35
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH).....	35
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	38
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	39
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	41
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	50
4.1. WSTĘP.....	50
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	50
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI® (MARALIKSYBAT W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO) W LECZENIU ŚWIADU U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A	55
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI® (MARALIKSYBAT W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A – badanie o akronimie ICONIC	59
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI® (MARALIKSYBAT W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A – badanie o akronimie ICONIC	82
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	91
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU.....	106
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU.....	107
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	110
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	110
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	110
9. DYKUSJA.....	112
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	121
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	127
12. BIBLIOGRAFIA.....	129
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	138
14. ANEKS	144
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	144
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	152
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	152
14.4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	153
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	195
14.6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU	236

14.7.	CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	250
14.8.	BADANIA W TOKU	254
14.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	256
14.10.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	258
14.11.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	259
14.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	261
14.13.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH.....	266
14.14.	TABELE POMOCNICZE	267
14.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU ..	273
14.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	276

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
7α-C4	7α-hydroksy-4-cholesten-3-on
AE	ang. <i>Adverse Events</i> ; Zdarzenia niepożądane
AK	Analiza kliniczna
ALGS	ang. <i>Alagille Syndrome</i> ; Zespół Alagille'a
ALP	ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> ; Fosfataza alkaliczna
ALT	ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala oceniająca wiarygodność metodologiczną opracowań wtórnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASBT	ang. <i>Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter</i> ; Inhibitor wierzchołkowego transportera kwasów żółciowych zależnego od sodu
AST	ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet płatnika
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza terapia podtrzymująca
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CSS	ang. <i>Clinician Scratch Scale</i> ; Skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych
CXS	ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i> ; Skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków)
DB	ang. <i>Direct Bilirubin</i> ; Bilirubina bezpośrednia
EAP	ang. <i>Expanded Access Program</i> ; Program Rozszerzonego Dostępu
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFS	ang. <i>Event-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od zdarzeń
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FGF-19	ang. <i>Fibroblast Growth Factor-19</i> ; Czynnik wzrostu fibroblastów-19
FSV	ang. <i>Fat-Soluble Vitamin</i> ; Witaminy rozpuszczalnych w tłuszczach
GALA	ang. <i>Global Alagille Alliance</i>
GGT	ang. <i>Gamma-Glutamyl Transferase</i> ; Gamma-glutamylotransferaza
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus upośledzenia odporności
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HPI	ang. <i>Highlights of Prescribing Information</i> ; najważniejsze informacje dotyczące przepisywania leku
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IBAT	ang. <i>Ileal Bile Acid Transporter</i> ; Transporter kwasów żółciowych w jelicie krętym
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
INR	ang. <i>International Normalised Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ItchRO	ang. <i>Itch Reported Outcome</i> ; Skala oceny nasilenia świądu
ItchRo[Obs]	ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i> ; Skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora
ItchRo[Pt]	ang. <i>Itch Reported Outcome Patient</i> ; Skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Populacja objęta badaniem
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
LDL	ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości
LS	ang. <i>Least Squares</i> ; Metoda najmniejszych kwadratów
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nierefundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PEBD	ang. <i>Partial External Biliary Diversion</i> ; Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; Modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFIC	ang. <i>Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i> ; Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową
PFIC2	ang. <i>Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2</i> ; Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową typu 2
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTGHIZD	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci EASL - Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RD	ang. <i>Risk Difference</i> ; Różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RWD	ang. <i>Randomised Withdrawal Period</i> ; Randomizowany okres odstawienia
SAE	ang. <i>Serious Adverse Events</i> ; Ciężkie zdarzenia niepożądane
sBA	ang. <i>Serum Bile Acids</i> ; Kwasy żółciowe w surowicy
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
UDCA	ang. <i>Ursodeoxycholic Acid</i> ; Kwas ursodeoksycholowy
ULN	ang. <i>Upper Limit of Normal</i> ; Górna granica normy
URPLWmiB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
TEAE	ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TFS	ang. <i>Transplant-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od przeszczepu
TB	ang. <i>Total Bilirubin</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Bilirubina całkowita
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 23 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 roku [88]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY KLINICZNEJ

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Livmarli® (zawierającego maraliksiyat, 9,5 mg/ml, w postaci roztworu doustnego) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS) w wieku 6 miesięcy i starszych.

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci w wieku 6 miesięcy i starsi, z zespołem Alagille'a, u których wystąpił świąd w przebiegu cholestazy, z udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, zgodnie z kryteriami określonymi w uzgodnionej wersji programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: G44. 7) [134];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®, roztwór doustny), wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*; BSC), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Livmarli® [76];

(C) komparator (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), który obejmuje podawanie placebo (brak aktywnego leczenia przyczynowego), możliwym do stosowania wraz BSC, uwzględniając zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów - głównie kwasu ursodeoksycholowego i ryfampicyny;

;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu:

- skuteczności klinicznej:
 - średnia zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*, sBA);
 - nasilenie świądu oceniane w skali ItchRO (ang. *Itch Reported Outcome*, ItchRO);
 - nasilenie drapania i zaawansowania zmian skórnych oceniane za pomocą skali *Clinician Scratch Scale* (CSS);
 - nasilenie kępek żółtych (żółtaków) oceniane w skali *Clinical Xanthoma Scale* (CXS);
 - zmiana wzrostu i masy ciała;
 - zmiana stężenia cholesterolu w surowicy;
 - zmiana stężenia 7 α -hydroksy-4-cholesten-3-onu (7 α -C4), prekursora kwasów żółciowych;
 - zmiana stężenia enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i fosfatazy alkalicznej (ALP);
 - zmiana stężenia całkowitej i bezpośredniej bilirubiny;
 - konieczność przeprowadzenia transplantacji wątroby lub czas do transplantacji wątroby;
 - ogólne wrażenia z terapii/wpływu terapii na stan zdrowia w ocenie pacjenta lub jego opiekuna;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- oceny profilu bezpieczeństwa: ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem, wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpienia zgonu.

METODY

Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [85], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [87] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [88]. Analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej; przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, Cochrane oraz inne).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NICE (badania jednoramienne), NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne). Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny. Przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne uwzględniające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa maraliksytatu względem placebo u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a: badanie o akronimie ICONIC (NCT02160782) [1]-[15];
- 18 badań pierwotnych o niższej wiarygodności, uwzględniających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia maraliksytatem u pacjentów z zespołem Alagille'a:
 - badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22];
 - fazę przedłużoną badania ITCH – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23];
 - badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25];
 - fazę przedłużoną badania IMAGO - badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29];
 - wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35];
 - wyniki Program Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) + dane z programów komercyjnych Himes i wsp. 2024 [36]; badanie z historyczną grupą kontrolną pochodzącą z rejestru GALA [37]-[40];
 - dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksytatu Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 [42]-[46];
 - badanie o akronimie RISE [47]-[51];
 - dane z programu Mirum Access Plus (MAP) w Stanach Zjednoczonych Howard i wsp. 2023 [52]-[53];
 - badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej z Włoch - Matarazzo i wsp. 2023 [54];
 - opisy przypadków: Garcia i wsp. 2023 [55], Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58], Lam i wsp. 2024 [59];
 - badanie MERGE [60]-[62];
 - badanie NCT05543174 [63];
- analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań o niższej wiarygodności:
 - Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66], dotyczącą oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania maraliksytatu u dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a, na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych (badania o akronimie IMAGO i ITCH) i dwóch badań fazy przedłużonej (badania o akronimie IMAGINE i IMAGINE II);
 - Sokol i wsp. 2021-2023 [67] - [69], dotyczącą analizy przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*, EFS) w zespole Alagille'a;
 - Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72], dotyczącą oceny długoterminowego bezpieczeństwa klinicznego pacjentów z zespołem Alagille'a;
 - Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75] – dotyczącą oceny wpływu leczenia maraliksytatem na nasilenie kępek żółtych (żółtaków) u pacjentów z zespołem Alagille'a;
- 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Livmarli® [76], streszczenie EPAR [77], plan zarządzania ryzykiem (RMP) [78] wydane przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
 - ulotkę informacyjną i sygnały o zdarzeniach niepożądanych [80] dla leku Livmarli® (ang. *Highlights of Prescribing Information*, HPI) wydane przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) [79];
 - dane pochodzące z bazy WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) [81];

- 2 przegląd systematyczny z meta-analizą: Muntaha i wsp. 2022 [82] i Imran i wsp. 2025 [83];
- 1 badanie w toku: [84].

WYNIKI

Analiza efektywności klinicznej maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a, pomimo stosowania BSC - badanie o akronimie ICONIC

Badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]-[15] było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem klinicznym fazy IIb, z randomizowanym, podwójnie zaślepionym okresem odstawienia (ang. *Randomised Withdrawal Period*, RWD) i przedłużeniem w postaci fazy otwartej badania. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 12. miesięcy do 18. roku życia włącznie, którzy mieli klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a, stężenie kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*, sBA) na poziomie większym niż trzykrotność górnej granicy normy (ang. *Upper Limit of Normal*, ULN) i trudny do opanowania świąd (wynik w skali oceny nasilenia świądu dokonywanej przez obserwatora, ItchRO[Obs] na poziomie >2 przez dwa kolejne tygodnie). Celem tego badania było bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – maraliksiyatem a placebo, w leczeniu pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. W obu grupach dozwolone było jednoczesne stosowanie BSC; **w tym 90% (28/31) uczestników otrzymywało kwas ursodeoksycholowy i/lub ryfampicynę.**

Od punktu początkowego (0. tydzień) do 48. tygodnia badania, badanie podstawowe składało się z trzech głównych etapów:

- **otwartego okresu wstępnego** (N=31), który trwał od punktu początkowego do 18. tygodnia badania. Wszyscy pacjenci przyjmowali maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę;
- **4-tygodniowego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, randomizowanego okresu odstawienia** (ang. *Randomised Withdrawal Period*, RWD) (N=29), trwającego od 19. do 22. tygodnia badania, podczas którego wszyscy pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej leczenie maraliksiyatem w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (N=13) lub do grupy otrzymującej placebo (N=16);
- **otwartego okresu stabilnego dawkowania** (N=28), który trwał od 23. do 48. tygodnia badania i obejmował niezamaskowane podawanie maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę wszystkim pacjentom uczestniczącym w tym badaniu.

Po 49. tygodniu rozpoczął się opcjonalny, otwarty, długoterminowy okres przedłużenia badania a po 100. tygodniu badania, w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek maraliksiyat, pacjenci z podwyższonym poziomem kwasów żółciowych w surowicy (>8 µmol/l) lub intensywnym świądem (ItchRO[Obs] ≥1,5) otrzymywali zwiększone dawki maraliksiyat do maksymalnie 760 µg/kg masy ciała na dobę (w postaci dwóch dawek podzielonych; N=15) [1], [12].

Na początku badania 90% (28/31) uczestników było leczonych kwasem ursodeoksycholowym i/lub ryfampicyną. Zgodnie z protokołem, od punktu początkowego do 22. tygodnia badania, żadne nowe leki przeciwswiądowe nie były dozwolone, a wcześniej stosowana towarzysząca terapia lekowa nie powinna ulec zmianie w zakresie stosowanego schematu i podawanej dawki. Przez cały okres badania zakazane było podawanie żywic wiążących kwasy żółciowe; niemal wszyscy pacjenci włączeni do badania, jednocześnie ze stosowaniem maraliksiyat lub placebo, przyjmowali bazowo niektóre z leków wchodzących w skład najlepszej terapii podtrzymującej.

Skuteczność kliniczna

Zestawienie wyników skuteczności klinicznej maraliksiyat w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat N=29	Maraliksiyat N=13	Placebo N=16	Maraliksiyat N=27	Maraliksiyat N=15
Zmiana poziomu sBA					
Średnia (μmol/L) [95% CI]*	-88 [-133; -42] p<0,05	-17 [-83; 50] p>0,05	94 [23; 164] p<0,05	-96 [-162; -31] p<0,05	-181 [-283; -79] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-114 ^a [-213; -15] p<0,05		-	-
Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs)					
Tygodniowa średnia poranna punktacja, pkt [95% CI]*	-1,7 [-2,1; -1,4] p<0,05	0,2 [-0,3; 0,7] p>0,05	1,7 [1,2; 2,2] p<0,05	-1,6 [-2,1; -1,1] p<0,05	-2,3 [-2,9; -1,7] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-1,5 [-2,1; -0,8] p<0,05		-	-
Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Pt)					
Tygodniowa średnia poranna punktacja, pkt [95% CI]*	-2,1 [-2,6; -1,5] n=14 p<0,05	-0,1 [-1,4; 1,2] n=5 p>0,05	1,8 [0,9; 2,7] n=9 p<0,05	-2,3 [-2,8; -1,7] n=14 p<0,05	-2,4 [-3,5; -1,3] n=6 p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-2,0 [-3,0; -1,0] p<0,05		-	-
Punktacja w skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. Clinician Scratch Scale, CSS)					
Zmiana punktacji w skali CSS, pkt [95% CI]*	-1,8 [-2,3; -1,2] p<0,05	0,4 [-0,4; 1,1] p>0,05	1,6 [0,7; 2,4] p<0,05	-1,8 [-2,3; -1,3] p<0,05	-2,3 [-3,0; -1,7] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-0,9 [-1,8; -0,1] p<0,05		-	-
Punktacja w skali służącej ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. Clinical Xanthoma Scale, CXS) (n=14)					
Pkt, średnia dla pacjentów z obecnością żółtaków na początku badania [95% CI]*	-0,4 [-0,9; 0,1] p>0,05	-	-	-0,9 [-1,3 -0,5] p<0,05	-1,5 [-2,4; -0,6] p<0,05

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat N=29	Maraliksiyat N=13	Placebo N=16	Maraliksiyat N=27	Maraliksiyat N=15
Poziom cholesterolu całkowitego					
mmol/L [95% CI]*	-2,3 [-3,6; -0,9] p<0,05	0,3 [-0,5; 1,0] p>0,05	2,0 [0,3; 3,4] p<0,05	-1,6 [-2,7; -0,5] p<0,05	-3,7 [-5,9; -1,6] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-1,9 [-3,5; -0,0,4] p<0,05		-	-
Poziom 7α-C4 (7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu)					
nmol/L [95% CI]*	35,1 [12,1; 58,1] p<0,05	-16,5 [-55,3; 22,3] p>0,05	-20,4 [-48,2; 7,4] p>0,05	21,3 [-2,0; 44,7] p>0,05	40,9 [15,5; 66,2] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	31,1 [1,0; 61,3] p<0,05		-	-
Poziom czynnika wzrostu fibroblastów-19 (ang. <i>Fibroblast Growth Factor-19</i> , FGF-19)					
pmol/L [95% CI]*	-19,9 [-40,2; 0,4] p>0,05	-	-	-16,1 [-38,7; 6,6] p>0,05	-9,5 [-17,2; -1,8] p<0,05

* wartości podane w referencji; sBA – kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ItchRo[Pt] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. *Itch Reported Outcome Patient*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); 7α-C4 - (7α-hydroksy-4-cholesten-3-on); FGF-19 – czynnik wzrostu fibroblastów-19 (ang. *Fibroblast Growth Factor-19*). ^a średnia różnica w poziomie kwasów żółciowych w surowicy liczona metodą najmniejszych kwadratów między grupami otrzymującymi maraliksiyat i placebo u 15 uczestników, u których uzyskano zmniejszenie poziomu sBA o ≥50% od wartości początkowej do 12. lub 18. tygodnia wyniosła MD=-117 μmol/l. Przedstawione wartości dotyczą całej badanej populacji, w tym między innymi 15 osób, które spełniły wcześniej określone kryteria włączenia do analiz pierwszorzędowych punktów końcowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z istotną statystycznie (p<0,05):**

- **redukcją poziomu kwasów żółciowych w surowicy;**
 - **zmniejszonym nasileniem świądu ocenianym w skali ItchRO(Obs) oraz w skali ItchRO(Pt);**
 - **zmniejszonym nasileniem drapania i zaawansowania zmian skórnych ocenianym w skali CSS (ang. *Clinical Scratch Scale*);**
 - **redukcją poziomu cholesterolu całkowitego;**
 - **redukcją poziomu 7α-C4 (7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu);**
- podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Stosowanie maraliksiyat wiąże się także **z istotną statystycznie (p<0,05)** redukcją poziomu kwasów żółciowych w surowicy, zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym w skali ItchRo(Obs) oraz w skali ItchRO(Pt), zmniejszeniem nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych ocenianym w skali CSS, redukcją poziomu cholesterolu całkowitego i poziomu 7α-C4 pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania. Efekt ten utrzymywał się do 204. tygodnia badania.

Dodatkowo, zaobserwowano **istotną statystycznie ($p < 0,05$)** redukcję nasilenia kępek żółtych mierzoną w skali CXS oraz poziomu czynnika wzrostu fibroblastów-19 pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania.

Zmiana parametrów biochemicznych odzwierciedlających stan wątroby od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów z populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
ALT, IU/L					
Średnia [95% CI]*	-1 [-33; 31] $p > 0,05$	43 [8; 78] $p < 0,05$	13 [-12; 37] $p > 0,05$	-18 [-15; 50] $p > 0,05$	71 [-4; 147] $p > 0,05$
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] $p > 0,05$	42 [11; 73] $p < 0,05$	37 [5; 70] $p < 0,05$	14 [-7; 35] $p > 0,05$	43 [-3; 88] $p > 0,05$
Mediana (IQR)*	-1 (-33; 21)	29 (-3; 98)	14 (-4; 64)	23 (-18; 36)	48 (-30; 73)
GGT, U/L					
Średnia [95% CI]*	29 [-36; 93] $p > 0,05$	32 [-46; 109] $p > 0,05$	-34 [-146; 78] $p > 0,05$	25 [-42; 92] $p > 0,05$	-7 [-123; 109] $p > 0,05$
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] $p > 0,05$	7,5 [-5,4; 20,4] $p > 0,05$	6,1 [-1,4; 13,6] $p > 0,05$	0,5 [-11,9; 13,0] $p > 0,05$	-18,1 [-37,9; 1,6] $p > 0,05$
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] $p < 0,05$	1,9 [-5,9; 9,6] $p > 0,05$	2,7 [-3,1; 8,6] $p > 0,05$	-4,1 [-9,7; 1,5] $p > 0,05$	-19,6 [-37,6; -1,7] $p < 0,05$
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)

* wartości podane w referencji; ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*).

Stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a wiąże się **z istotną statystycznie ($p < 0,05$)** redukcją średniego poziomu bilirubiny bezpośredniej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania; wzrostem średniego poziomu aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej

podczas randomizowanego okresu odstawienia i redukcją średniego poziomu bilirubiny bezpośredniej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania. Nie odnotowano **istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zmianie średniego poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy i bilirubiny całkowitej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania; średniego poziomu gamma-glutamylotransferazy, bilirubiny całkowitej i bilirubiny bezpośredniej podczas randomizowanego okresu odstawienia; średniego poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, bilirubiny całkowitej i bilirubiny bezpośredniej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania i średniego poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy i bilirubiny całkowitej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania.

Zmiany wzrostu i masy ciała w skali z-score od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów z populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)			Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16		Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
Wzrost w skali z-score						
Średnia [95% CI]*	0,12 [-0,04; 0,29] $p > 0,05$	-	-		0,18 [-0,02; 0,37] $p > 0,05$	0,40 [0,12; 0,69] $p < 0,05$
Masa ciała w skali z-score						
Średnia [95% CI]*	0,02 [-0,10; 0,14] $p > 0,05$	-	-		0,02 [-0,15; 0,18] $p > 0,05$	0,16 [-0,25; 0,58] $p > 0,05$

* wartości podane w referencji.

Stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a wiąże się z **istotnym statystycznie ($p < 0,05$)** zwiększeniem średniej wysokości w skali z-score pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania. Nie odnotowano **istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania oraz 48. tygodniu badania w średniej wzrostu i masy ciała w skali z-score oraz w zakresie zmiany masy ciała w skali z-score pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania.

Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)			Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16		Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
Jakość życia w skali PedsQL						
Pkt	11	-8	-8		9	9

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
[95% CI] Wartość p*	[4,4; 17,0] p<0,05	[-17; 1] p>0,05	[-17; 0] p>0,05	[2; 16] p<0,05	[-2; 21] p>0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI] Wartość p*	-	2 [-10; 15] p>0,05 p<0,05^		-	-
Zmęczenie w skali PedsQL					
Pkt [95% CI] Wartość p*	20 [9; 32] p<0,05	-4 [-17; 10] p>0,05	-17 [-36; 3] p>0,05	20 [9; 32] p<0,05	17 [6; 29] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI] Wartość p*	-	14 [-3; 31] p>0,05		-	-

* wartości podane w referencji; ^ w referencji wyniki te są wskazane jako istotne statystycznie z istotnością na poziomie 95% CI (wykluczającej 0). W opinii Autorów analizy wynik nie jest istotny statystycznie z uwagi na to, że przedział ufności zawiera „0”. PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w jakości życia związanej ze stanem zdrowia oraz zmęczenia ocenianym w skali PedsQL podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Stosowanie maraliksiyat wiąże się także z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** jakości życia i odczuwanego zmęczenia, ocenianych w skali PedsQL, pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania; efekt ten utrzymywał się do 48. tygodnia badania. Zaobserwowano **istotną statystycznie (p<0,05) poprawę** odczuwanego zmęczenia i **brak istotnych statystycznie (p>0,05) zmian** w jakości życia, ocenianych w skali PedsQL, pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania.

Profil bezpieczeństwa

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE) miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i charakter samoograniczający się. Zaburzenia układu pokarmowego, infekcje i zarażenia pasożytnicze oraz biegunka, ból brzucha i wymioty oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach były najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi występującymi we wszystkich okresach badania z podobną częstością [15].

Profil bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów z populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1], [2].

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długotrwałego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)	Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) RR [95% CI] Wartość p [^]
	Maraliksiybat, N=31	Maraliksiybat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiybat, N=23	Maraliksiybat, N=23	NNT/NNH [95% CI] [^]
≥1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
n (%)[*]	30/31 (97%)	7/13 (54%)	12/16 (75%)	25/29 (86%)	23/23 (100%)	RR=0,72 [0,37; 1,24] p>0,05
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem^a						
n (%)[*]	12/31 (39%)	1/13 (8%)	3/16 (19%)	1/29 (3%)	8/23 (35%)	RR=0,41 [0,06; 2,51] p>0,05
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do odstawienia zastosowanego leczenia^b						
n (%)[*]	2/31 (7%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	1/29 (3%)	2/23 (9%)	-
SAE						
n (%)[*]	4/31 (13%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	5/29 (17%)	6/23 (26%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05
Pacjenci z SAE potencjalnie związanymi z badanym lekiem^c						
n (%)[*]	0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	0/29 (0%)	0/23 (0%)	-

* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych podanych w referencji; ^a każdy TEAE, który został określony przez badacza jako związany lub prawdopodobnie związany z badanym lekiem, jest uważany za potencjalnie związany z badanym lekiem; ^b odnotowano 2 przypadki przerwania leczenia z powodu TEAE podczas otwartego okresu badania: 1 uczestnik przerwał udział w badaniu przez ciężkie zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za niezwiązane z maraliksiybatem (pourazowe krwiaki nadtwardówkowe i podtwardówkowe), 1 uczestnik z powodu TEAE uznanego przez badacza za prawdopodobnie związanego z maraliksiybatem (gronkowcowe zakażenie rąk). W okresie stabilnego dawkowania 1 uczestnik przerwał leczenie z powodu TEAE, które badacz uznał za niezwiązane z maraliksiybatem (podwyższony poziom bilirubiny w surowicy); ^c każdy SAE, który został określony przez badacza jako związany lub prawdopodobnie związany z badanym lekiem, jest uważany za potencjalnie związany z badanym lekiem. TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiybatu w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie:

- ryzyka wystąpienia **≥1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia;**
- ryzyka wystąpienia **zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem i zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do odstawienia zastosowanego leczenia;**
- ryzyka wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych;**

podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Profil bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia z częstością $\geq 10\%$ pacjentów [1], [2].

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długoterminowego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)	RR/PetoOR [95% CI] Wartość p [^] NNT/NNH [95% CI] [^]
	Maraliksiyat, N=31	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=23	
Zaburzenia ucha i błędnika						
n (%)*	2/31 (7%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10%)	-	-
Ból ucha						
n (%)*	1/31 (3%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10%)	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
n (%)*	22/31 (71%)	2/13 (15%)	3/16 (19%)	14/29 (48%)	16/23 (70%)	RR=0,82 [0,18; 3,58] p>0,05
Ból brzucha						
n (%)*	12/31 (39%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	6/29 (21%)	12/23 (52%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05
Biegunka						
n (%)*	13/31 (42%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	5/29 (17%)	7/23 (30%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05
Wymioty						
n (%)*	11/31 (36%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	3/29 (10%)	8/23 (35%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05
Zaburzenia ogólne i reakcja w miejscu podania						
n (%)*	7/31 (23%)	0/13 (0%)	3/16 (19%)	10/29 (34%)	12/23 (52%)	PetoOR=0,14 [0,01; 1,51] p>0,05
Gorączka						
n (%)*	6/31 (19%)	0/13 (0%)	2/16 (13%)	7/29 (24%)	10/23 (44%)	PetoOR=0,153 [0,01; 2,61] p>0,05
Infekcje						
n (%)*	21/31 (68%)	6/13 (46%)	4/16 (25%)	15/29 (52%)	17/23 (74%)	RR=1,85 [0,69; 5,14] p>0,05
Zapalenie nosogardzieli						
n (%)*	4/31 (13%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	8/29 (28%)	9/23 (39%)	RR=1,23 [0,14; 11,10]

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długoterminowego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)	RR/PetoOR [95% CI] Wartość p [^] NNT/NNH [95% CI] [^]
	Maraliksiyat, N=31	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=23	
						p>0,05
Zakażenia górnych dróg oddechowych						
n (%) *	6/31 (19%)	2/13 (15%)	0/16 (0%)	3/29 (10%)	4/23 (17%)	PetoOR=10,11 [0,59; 172,65] p>0,05
Infekcja ucha						
n (%) *	3/31 (10%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	4/29 (14%)	5/23 (22%)	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
n (%) *	8/31 (26%)	0/13 (0%)	1/16 (6%)	6/29 (21%)	11/23 (48%)	PetoOR=0,16 [0,003; 8,40] p>0,05
Upadek						
n (%) *	4/31 (13%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10%)	3/23 (13%)	-
Zaburzenia układu nerwowego						
n (%) *	7/31 (23%)	0/13 (0%)	1/16 (6%)	2/29 (7%)	5/23 (22%)	PetoOR=0,16 [0,003; 8,40] p>0,05
Ból głowy						
n (%) *	5/31 (16%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	2/29 (7%)	4/23 (17%)	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
n (%) *	8/31 (26%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	7/29 (24%)	10/23 (44%)	-
Kaszel						
n (%) *	3/31 (10%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10%)	8/23 (35%)	-
Ból jamy ustnej i gardła						
n (%) *	1/31 (3%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	3/29 (10%)	3/23 (13%)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
n (%) *	4/31 (13%)	2/13 (15%)	5/16 (31%)	3/29 (10%)	-	RR=0,49 [0,12; 1,83] p>0,05

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długoterminowego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)	RR/PetoOR [95% CI] Wartość p [^] NNT/NNH [95% CI] [^]
	Maraliksiyat, N=31	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=23	
Świąd						
n (%) *	3/31 (10%)	1/13 (8%)	5/16 (31%)	2/29 (7%)	-	RR=0,25 [0,04; 1,33] p>0,05

* wartości podane w referencji; ^a każdy TEAE, który został określony przez badacza jako związany lub prawdopodobnie związany z badanym lekiem, jest uważany za potencjalnie związany z badanym lekiem; ^b były 2 przypadki przerwania leczenia z powodu TEAE podczas otwartego okresu badania; 1 uczestnik przerwał udział w badaniu z powodu SAE uznanego przez badacza za niezwiązany z maraliksiybatem (pourazowe krwiaki nadzwyczajowe i podzwyczajowe), TEAE u jednego uczestnika zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie związane z maraliksiybatem (gronkowcowe zakażenie rąk). W okresie stabilnego dawkowania 1 uczestnik przerwał leczenie z powodu TEAE, które badacz uznał za niezwiązane z maraliksiybatem (podwyższony poziom bilirubiny w surowicy). TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, bólu brzucha, biegunki, wymiotów, zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, gorączki, zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej i świądu podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Badania o niższej wiarygodności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy 18 badań pierwotnych o niższej wiarygodności, uwzględniających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia maraliksiybatem u pacjentów z zespołem Alagille'a, w tym, między innymi:

- o badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22];
- o fazę przedłużoną badania ITCH – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23];
- o badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25];
- o fazę przedłużoną badania IMAGO - badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29];
- o wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35];
- o badanie z historyczną grupą kontrolną pochodzącą z rejestru GALA [37]-[40].

Charakterystyka badań pierwotnych o niższej wiarygodności

Badania o akronimie ITCH (wraz z fazą przedłużoną IMAGINE II) oraz IMAGO (wraz z fazą przedłużoną IMAGINE) pomimo iż były badaniami randomizowanymi, nie zostały uwzględnione w zasadniczej części analizy z uwagi na nieodpowiednie, zbyt niskie dawkowanie maraliksiyat. Jednakże biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowane wskazanie jest chorobą rzadką a w badaniach tych uwzględniano porównanie maraliksiyat względem placebo a w fazach przedłużonych oceniano długoterminową efektywność tego leku, wydają się stanowić ważny aspekt oceny klinicznej wnioskowanej interwencji, stąd w niniejszej analizie omówiono skrótowo ich kluczowe wyniki. Pozostałe badania omówione w tym podrozdziale (w tym opisujące wyniki pochodzące z EAP oraz badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA) były badaniami nierandomizowanymi.

Charakterystyka dodatkowych, uzupełniających badań pierwotnych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a.

	Projekt badania	Schemat leczenia
Badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, wielośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w zespole Alagille'a, N=37. <u>Grupa badana I:</u> Maraliksiyat w dawce 70, 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=25. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=12. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni.
Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23]	Badanie fazy II, nierandomizowane, jednoramienne, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe. Wyniki przedstawiono jedynie w rejestrze badań klinicznych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy ukończyli badanie ITCH, N=34. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat na poziomie dawki tolerowanej przez uczestnika i do maksymalnej dziennej dawki 280 µg/kg masy ciała. <u>Okres leczenia:</u> do 216 tygodni.
Badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[26]	Badanie fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, prowadzone w grupach równoległych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, N=20. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=14. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=8. Dawkowanie maraliksiyat rozpoczęto od 14 µg/kg masy ciała/raz na dobę i zwiększano co tydzień przez 5 tygodni, aby osiągnąć dawkę docelową w każdej grupie. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni.
Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29]	Badanie fazy II, nierandomizowane, wielośrodkowe.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy wcześniej ukończyli badanie o IMAGO, N=19. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=19. Zwiększenie dawki do 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę było dozwolone podczas długoterminowego przedłużenia. <u>Okres leczenia:</u> maksymalna ekspozycja wynosiła 336 tygodni.
Program rozszerzonego dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP) [30]-[35]	Badanie otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe w ramach programu zapewniającego dostęp do leczenia maraliksiyat pacjentom z zespołem Alagille'a ze świądem cholestatycznym w Stanach Zjednoczonych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a należący do programu rozszerzonego dostępu (EAP), N=37. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=37. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa mediana okresu obserwacji wyniosła 243 [52; 385] dni.
Himes i wsp. 2024 [36]	Badanie otwarte, jednoramienne, retrospektywne – w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a, N=8.

	Projekt badania	Schemat leczenia
	(ang. <i>Expanded Access Program</i> , EAP) + dane z programów komercyjnych	<u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat – brak danych na temat dawkowania. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do maksymalnie 28 miesięcy
Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40]	Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a. <u>Grupa badana:</u> Baza zawierająca dane z okresu do 6 lat pochodzące od pacjentów stosujących maraliksiyat, N=84. <u>Grupa kontrolna:</u> Dostosowane dane pochodzące z rejestru GALA, N=469. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.
Hirschfield i wsp. 2023 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [42]-[46]	Badanie jednoramienne, przeprowadzone w ramach programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci w wieku ≥ 16 lat z zespołem Alagille'a uczestniczący w programie rozwoju klinicznego, N=14. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce dostosowanej do masy ciała, raz na dobę w przypadku dorosłych maksymalna dawka wynosiła 28,5 mg/dobę; N=14. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 3,1-3,7 lat.
Badanie o akronimie RISE [47]-[51]	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, II fazy.	<u>Populacja pacjentów</u> (niemowląt) z diagnozą rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej lub zespołu Alagille'a, N=12, w tym N=8 z zespołem Alagille'a. <u>Dawkowanie :</u> - 380 $\mu\text{g/kg}$ maraliksiyat w postaci wolnej zasady. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 13 tygodni + długoterminowa obserwacja.
Howard i wsp. 2023 [52]-[53]	Badanie jednoramienne – dane z programu Mirum Access Plus (MAP).	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a</u>, N=161. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat (brak danych o dawkowaniu), N=161. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 1 rok (mediana liczby dni terapii: 450 dni).
Matarazzo i wsp. 2023 [54]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe, przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech.	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym</u>, N=10. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 400 $\mu\text{g/kg}$, raz na dobę, N=10. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Analiza wstępna po 3 miesiącach.
Garcia i wsp. 2023 [55] Bora i wsp. 2023 [56] Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58]	Opisy przypadków (N=1, N=2, N=2, N=2)	Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem. Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57] i Alicea i wsp. 2024 [58] – brak danych na temat dawkowania maraliksiyat.
Lam i wsp. 2024 [59]	Opis przypadków (N=2)	Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem; początkowo (1-7 dnia) w dawce 190 $\mu\text{g/kg}$ masy ciała/raz na dobę a następnie w dawce 380 $\mu\text{g/kg}$ masy ciała/raz na dobę (od 8. dnia)
MERGE [60]-[62]	Badanie interwencyjne, otwarte, wielośrodkowe, II fazy, jednoramienne, będące w toku. W opublikowanym abstrakcie [62] przedstawiono wyniki uczestników badań ICONIC, IMAGINE i IMAGINE-II, a więc pacjentów z ALGS, którzy zostali zaproszeni do	Opublikowane dane dla pacjentów z zespołem Alagille'a, N=86 Roztwór doustny chlorku maraliksiyat doustnie dwa razy dziennie (do 1200* $\mu\text{g/kg}$ masy ciała/dobę) i zgodnie ze wskazaniami. *co odpowiada 1140 $\mu\text{g/kg}$ masy ciała/dobę maraliksiyat

	Projekt badania	Schemat leczenia
	wzięcia udziału w badaniu MERGE w celu dodatkowej długoterminowej obserwacji (LTFU).	<u>Okres leczenia/obserwacji: maksymalnie do 7 lat</u>
NCT05543174 [63]	Badanie interwencyjne, otwarte, III fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe.	Pacjenci z zespołem Alagille'a i trudnym do opanowania świądem, N=7. TAK-625 (chlorek maraliksiyat) w dawce 200 mcg na kg, doustnie, raz dziennie przez 1 tydzień. Następnie TAK-625 w dawce 400 mcg na kg, doustnie, raz dziennie po tygodniu 1. <u>Okres leczenia/obserwacji : maksymalnie do 34 miesięcy</u>

EAP - Program rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*); GALA - ang. *Global Alagille Alliance*.

Wyniki z zakresu skuteczności z badania ITCH (NCT02057692) [16]-[22] i IMAGINE II [23].

	Grupa pacjentów stosujących maraliksiyat, dane połączone, zmiana względem wartości początkowej (SEM) [95% CI] * N=25	Grupa pacjentów stosujących placebo, dane połączone, zmiana względem wartości początkowej (SEM) [95% CI]* N=12	Porównanie łącznie grupy przyjmującej maraliksiyat w każdej dawce względem placebo, MD [95%CI] wartość p*
IchRO(Obs), pkt	-1,2 (SEM=0,18) [-1,6; -0,8]	-0,6 (SEM=0,25) [-1,1; -0,1]	-0,61 [-1,24; 0,01] p=0,055
sBA, μmol/L	-62 (SEM=23,9) [-111; -13]	-10 (SEM=32,7) [-77; 56]	-51 [-134; 32] p=0,216
Bilirubina całkowita, mg/dL	-0,48 (SEM=0,21) [-0,91; 0,06]	0,10 (SEM=0,28) [-0,48; 0,68]	-0,59 [-1,31; 0,13] p=0,107
ALT, IU/L	19 (SEM=10,0) [-1; 40]	-12 (SEM=14,0) [-40; 17]	31 [-4; 66] p=0,082
ALP, IU/L	11,1 (SEM=21,83) [-33,4; 5,7]	32,5 (SEM=29,99) [-28,7; 3,7]	-21,4 [-98,0; 55,32] p=0,574
GGT, IU/L	-3,7 (SEM=25,42) [-55,5; 48,2]	-37,8 (SEM=34,78) [-109; 33,2]	34,09 [-54,5; 122,7] p=0,439

* wartości podane w referencji; ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*);

sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono łącznie dla ramion stosujących maraliksiyat i placebo. Nie **odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$)** między ramionami badania ale zaobserwowano trend na korzyść stosowania maraliksiyat dla zmiany nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs), poziomu kwasów żółciowych w surowicy, bilirubiny całkowitej oraz poziomu aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej oraz gamma-glutamylotransferazy. Wyniki dla poszczególnych porównań tj. pacjentów leczonych maraliksiyatem w dawce 70/140/280 μg/kg masy ciała/raz na dobę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo były spójne z wynikami grup połączonych z wyjątkiem porównania pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 70 i 140 μg/kg masy ciała/raz na dobę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo dla punktu końcowego ItchRO(Obs). Zaobserwowano **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję nasilenia świądu** po maraliksiyacie stosowanym w dawce 70 i 140 μg/kg masy ciała/raz na dobę, ale nie po dawce 280 μg/kg masy ciała/raz na dobę ani dla wszystkich dawek łącznie. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, była podobna w grupie uczestników stosujących maraliksiyat i placebo.

Wyniki badania o akronimie IMAGINE II [23], będącego rozszerzeniem badania ITCH, wykazały, że długoterminowe leczenie maraliksiybatem wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) w 218. tygodniu badania oraz w skali *Clinical Scratch Scale* (CSS) w 216. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej.

Wyniki z zakresu skuteczności z badania IMAGO (NCT01903460) [24], [25] i IMAGINE [26]-[29]

	Grupa pacjentów stosujących maraliksiyat, dane połączone, zmiana względem wartości początkowej (SE) * N=14	Grupa pacjentów stosujących placebo, dane połączone, zmiana względem wartości początkowej (SE)* N=6	Porównanie łącznie grupy przyjmującej maraliksiyat w każdej dawce względem placebo, 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 (0,98)	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
IchRO(Obs), pkt	-0,882 (0,3484)	-0,811 (0,5684)	-0,073 [-1,850; 1,705] p=0,9203
ItchRO(Pt)	-0,610 (0,1776)	-0,592 (0,2690)	-0,019 [-0,710; 0,673] p=0,9547

* wartości podane w referencji; ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ItchRo[Pt] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. *Itch Reported Outcome Patient*); sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline Phosphatase*).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono łącznie dla ramion stosujących maraliksiyat względem ramion stosujących placebo. Wyniki dla poszczególnych porównań tj. dla porównania grupy pacjentów leczonych maraliksiybatem w dawce 140 μ g/kg masy ciała/raz na dobę w odniesieniu do placebo oraz maraliksiybatu w dawce 280 μ g/kg masy ciała/raz na dobę w odniesieniu do placebo, były spójne z wynikami grup połączonych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania dla ocenianych punktów końcowych. Nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów włączonych do badania. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 6/6 (100%) pacjentów w ramieniu stosującym maraliksiyat w dawce 140 μ g/kg masy ciała/raz na dobę, u 7/8 (87,50%) pacjentów w ramieniu stosującym maraliksiyat w dawce 280 μ g/kg masy ciała/raz na dobę i 4/6 (66,67%) pacjentów w ramieniu placebo.

Pozostałe badania o niższej wiarygodności

W ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) do maraliksiybatu [30]-[35], [36] odzwierciedlającego rzeczywistą praktykę kliniczną zaobserwowano, że leczenie maraliksiybatem trzech pacjentek z ciężkim, opornym na leczenie i powracającym świądem zmniejsza nasilenie świądu. Jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wystąpiło u 16 (43%) pacjentów, z czego najczęstszymi była biegunka, gorączka i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [30]-[35]. **W porównaniu z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. *Global Alagille Alliance*) oceniano, że wskaźnik przeżycia wolny od zdarzeń dekompensacji czynności wątroby, chirurgicznego odprowadzenia dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu u pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksiybatem (EFS) był istotnie statystycznie wyższy niż w nieleczonej tym lekiem grupie kontrolnej pochodzącej z rejestru GALA, a redukcja ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń w wyniku stosowania maraliksiybatu wynosiła aż 70% (HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; p<0,0001). Podobnie, wykazano że terapia**

maraliksiybatem wiązała się z istotnie statystycznie niższym o 67% ryzykiem konieczności transplantacji wątroby lub zgonu [37]-[40].

Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności [42]-[46], [47]-[51], [52]-[53], [54], [55] [56], [57], [58], [59], [60]-[62], [63] wskazują, że stosowanie maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a wiąże się z: a) trwałą i długoterminową redukcją nasilenia świądu, co pozwala na redukcję lub zaprzestanie stosowania innych leków przeciwświądowych, b) obniżeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy, które przekłada się na możliwość odroczenia w czasie konieczności przeszczepu wątroby.

Analizy zbiorcze uwzględniające badania o niższej wiarygodności

Podczas przeszukiwania baz danych zidentyfikowano także cztery analizy zbiorcze, uwzględniające wyniki opisanych powyżej badań o niższej wiarygodności, w których maraliksiyat stosowano w różnych dawkach, głównie niższych niż rekomendowane.

Charakterystyka zidentyfikowanych zbiorczych analiz uwzględniających badania o niższej wiarygodności

Charakterystyka analiz zbiorczych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a.

	Projekt badania	Schemat leczenia
Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66]	Analiza zbiorcza łącząca dane z dwóch badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych (badanie o akronimie IMAGO i ITCH) oraz dwóch faz przedłużonych (IMAGINE i IMAGINE II). Dane ze wszystkich czterech badań zostały połączone, przedstawiono analizę długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w zespole Alagille'a, N=57. <u>Grupa badana I:</u> Maraliksiyat w dawce 70, 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę w zależności od badania. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo. Uczestnicy, którzy otrzymywali placebo, rozpoczęli leczenie maraliksiybatem w długoterminowych przedłużeniach badania, podczas gdy uczestnicy przyjmujący maraliksiyat kontynuowali przyjmowanie ostatniej dawki i byli eskalowani do maksymalnych tolerowanych dawek w badaniach przedłużonych. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni w badaniach z podwójnie ślepą próbą oraz do 220. (IMAGINE II) lub 288. tygodni (IMAGINE) w długoterminowych przedłużeniach badania.
Sokol i wsp. 2021-2023 [67]- [69]	Analiza zbiorcza łącząca dane z trzech badań klinicznych, z okresem obserwacji do 6 lat.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=76. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce dobranej w zależności od badania. <u>Okres leczenia:</u> 48 tygodni.
Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72]	Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa łącząca dane z trzech badań klinicznych fazy II oraz ich badań rozszerzonych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=86. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce od 66,5 µg/kg masy ciała do 380 µg/kg masy ciała raz dziennie oraz do 380 µg/kg masy ciała dwa razy dziennie. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo. <u>Okres leczenia:</u> mediana 32,2 miesiąca (zakres 0,03 - 60,9 miesiąca).

	Projekt badania	Schemat leczenia
Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75]	Analiza zbiorcza danych z dwóch badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a, leczonych maraliksiybatem.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=63. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat (brak danych na temat dawkowania) <u>Okres leczenia:</u> do 96 tygodnia.

Wyniki ww. analiz zbiorczych wskazują, że stosowanie maraliksiyat wiąże się z:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie poprawą nasilenia świądu i jakości życia oraz redukcją średniego poziomu kwasów żółciowych w surowicy i cholesterolu pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania [64]-[66];
- istotnym klinicznie wzrostem wyniku o 10 punktów lub więcej w kwestionariuszu PedQL oraz wielowymiarowej skali zmęczenia i modułu do oceny wpływu na rodzinę odpowiednio u 45%, 52% i 56% uczestników [64]-[66];
- wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania [64]-[66];
- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem 6-letniego wskaźnika przeżycia wolnego od zdarzeń do 90% u pacjentów, w przypadku których stwierdzono stężenie bilirubiny całkowitej na poziomie $< 6,5$ mg/dl, do 85% u pacjentów, w przypadku których poziom kwasów żółciowych w surowicy wynosił < 200 μ mol/l oraz do 88% dla pacjentów z redukcją wyniku > 1 punkt w skali ItchRO(Obs) w 48. tygodniu badania [67]-[69];
- redukcją nasilenia żółtaków (kępek żółtych) [73]-[75].

Co istotne, wyniki zaobserwowane w 48. tygodniu badania Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66] utrzymywały się do 72. tygodnia lub do końca badania. Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku, pięćdziesięciu dwóch uczestników (91%) odnotowało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W badaniach rozszerzonych wystąpiły łącznie 33 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W analizie Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72] wykazano podobną częstość występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowych między grupami (dane dotyczące bezpieczeństwa z 13-tygodniowych badań kontrolowanych, maraliksiyat przyjmowało 39 pacjentów a placebo - 18 pacjentów). W przypadku grupy przyjmującej maraliksiyat i placebo, epizody biegunki zgłoszono u 17 (44%) i 9 (50%) pacjentów, natomiast przypadki bólu brzucha zgłoszono u 15 (38%) i 5 (28%) pacjentów.

Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa maraliksiyat

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji, której stosowanie wiąże się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania i niewymagających przerwania leczenia, o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obejmujące ból brzucha i biegunkę, które mają podłoże mechaniczne i są związane ze zwiększonym stężeniem kwasów żółciowych w jelicie grubym [76]-[81].

Wnioski na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat, które opisano powyżej. Wyniki wskazują na wysoką skuteczność maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a. Pacjenci stosujący analizowaną interwencję mają wysoką szansę na zmniejszenie ilości kwasów żółciowych w surowicy, co wiąże się z jednoczesnym złagodzeniem nasilenia świądu i poprawą jakości życia [82].

Podsumowanie wyników i wniosków z analizy klinicznej:

Wyniki badania ICONIC oraz badań o niższej wiarygodności i analiz zbiorczych wskazują na wysoką skuteczność farmakoterapii maraliksiybatem w zakresie poprawy parametrów związanych z cholestazą wątrobową u pacjentów ze świądem w przebiegu zespołu Alagille'a, leczonych wcześniej innymi terapiami w ramach BSC.

Leczenie maraliksiybatem wiąże się z: istotnym statystycznie i klinicznie zmniejszeniem poziomu kwasów żółciowych w surowicy, redukcją nasilenia świądu, redukcją zaawansowania zmian skórnych w formie kępek żółtych oraz poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a. Co istotne, efekty leczenia maraliksiybatem utrzymywały się do końca długotrwałego okresu obserwacji, ocenianego w badaniach rozszerzonych. Ponadto, zaobserwowano wzrost 6-letniego wskaźnika przeżycia wolnego od zdarzeń, dekompensacji wątroby, chirurgicznego odprowadzenia żółci, przeszczepu wątroby oraz zgonu u pacjentów przyjmujących maraliksiyat. Maraliksiyat był dobrze tolerowany przez pacjentów a pojawiające się najczęściej zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia obejmowały głównie zdarzenia żołądkowo-jelitowe o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia, zazwyczaj łatwe do opanowania i niewymagające przerwania leczenia. Aktualnie, maraliksiyat jest jedyną zarejestrowaną terapią w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy w zespole Alagille'a. Biorąc pod uwagę wysoce niezaspokojoną potrzebę na wdrożenie skutecznego leczenia w populacji objętej wnioskiem, tj. chorych z udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, stanowiących aktualnie BSC, refundacja maraliksiyat będzie odpowiedzią na ww. potrzeby.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Livmarli® (9,5 mg/ml, roztwór doustny) zawierającego maraliksiyat, stosowanego wraz z najlepszą terapią podtrzymującą, w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS) w wieku 6 miesięcy i starszych.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat), w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z ALGS, w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD: Q44.7)” [134].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [85], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [87] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [88].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S));
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [85] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);
- *European Medicines Agency* (EMA);
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 25 marca 2025 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie opracowań wtórnych nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i

korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*); w przypadku braku zgodności korzystno z opinii trzeciego analityka [REDACTED].

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 25 marca 2025 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego zawierającego maraliksiyat był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały elementy przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) populacja pacjentów (ang. <i>Population</i>)	Pacjenci cierpiący na świąd w przebiegu cholestazy w zespole Alagille'a (ang. <i>Alagille Syndrome</i> , ALGS), w wieku 6 miesięcy i starsi, zgodnie z kryteriami kwalifikacji z uzgodnionego programu lekowego [134]. Z uwagi na bardzo rzadki charakter schorzenia, dopuszczono możliwość kwalifikacji badań, w których nie podano informacji na temat wcześniej stosowanych terapii, podobne podejście zastosowano w analizach dotychczas przedłożonych do AOTMiT*.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
(I) interwencja wnioskowana (ang. <i>Intervention</i>)	Maraliksiyat (roztwór doustny), stosowany wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. <i>Best Supportive Care</i> , BSC) w dawce zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®. Dopuszczano włączenie badań o dawkowaniu zbliżonym do zarejestrowanego, podobne podejście zastosowano w analizach dotychczas przedłożonych do AOTMiT*.	Podanie leku złożonego: - w innej postaci; - w dawce całkowicie niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Livmarli® roztwór doustny; - z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Livmarli® roztwór doustny.
(C) komparator/refundowana technologia opcjonalna (ang. <i>Comparison</i>)	Placebo stosowane wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. <i>Best Supportive Care</i> , BSC) uwzględniającą zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholertyramina, naltrekson oraz sertralina.	Brak.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. <i>Outcomes</i>)	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia i profilu bezpieczeństwa.	Punkty końcowe: - oceniające parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne; - niewzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. <i>Study</i>)	- badania dla oceny efektywności klinicznej: - badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; - badania dla oceny efektywności praktycznej: - badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków; - badania w postaci pełnotekstowych	- badania: - oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; - publikacje opisujące badania przedkliniczne; - przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; - oceniające efektywność kosztową; - przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>; - język publikacji inny niż polski i angielski.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.	

* analizy dotychczas przedłożone do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) uwzględniały „Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydania zgody na refundację” dla produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) we wskazaniu: świąd skróty w przebiegu zespołu Alagille'a z 2022 roku [94] oraz „Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023” [109].

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) populacja pacjentów (ang. Population)	Pacjenci cierpiący na świąd w przebiegu cholestazy w zespole Alagille'a (ang. <i>Alagille Syndrome</i>, ALGS), w wieku 6 miesięcy i starsi, zgodnie z kryteriami kwalifikacji z uzgodnionego programu lekowego [134]. Z uwagi na bardzo rzadki charakter schorzenia, dopuszczono możliwość kwalifikacji badań, w których nie podano informacji na temat wcześniej stosowanych terapii, podobne podejście zastosowano w analizach dotychczas przedłożonych do AOTMiT*.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)	Maraliksiyat (roztwór doustny), stosowany wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC) w dawce zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®. Dopuszczano włączenie badań o dawkowaniu zbliżonym do zarejestrowanego, podobne podejście zastosowano w analizach dotychczas przedłożonych do AOTMiT*.	Podanie leku złożonego: • w innej postaci; • w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Livmarli® roztwór doustny; • z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Livmarli® roztwór doustny.
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)	Pacebo stosowane wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC) uwzględniającą zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholertyramina, naltrekson oraz sertralina	Brak.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia i profilu bezpieczeństwa.	Punkty końcowe: • oceniające parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne; • nieuwzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)	• opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej); • meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze; • opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; • opracowania uwzględniające badania kliniczne dotyczące zastosowania	• opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA); • opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wnioskowanej interwencji; • opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.	

* analizy dotychczas przedłożone do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) uwzględniały „Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydania zgody na refundację” dla produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) we wskazaniu: świąd skróty w przebiegu zespołu Alagille'a z 2022 roku [94] oraz „Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023” [109].

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty lub ujawniających się po długotrwałej terapii.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);
- *Health Canada*;
- *World Health Organisation (WHO)* poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona została przez dwóch analityków pracujących niezależnie (■■■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ■■■■■). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 97%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [85].

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria selekcji, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej wyrobów medycznych oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego

horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badan klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [86], [87].

Ocena oparta na kategoriach (ang. *Domain-based evaluation*) jest narzędziem dwuczęściowym, uwzględniającym siedem określonych kategorii, takich jak:

- dobór próby;
- utajenie kodu randomizacji;
- zaślepienie uczestników i personelu;
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego;
- niekompletne dane dotyczące wyników;
- wybiórcze publikowanie wyników;
- inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach.

Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *High risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Unclear risk of bias*) [86].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), jeśli zostaną zidentyfikowane, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [85] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [92].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [85]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [85], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [120] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [120].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego, jeśli zostanie zidentyfikowany, według autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej ocenianej w badaniach klinicznych do stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce;
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych.

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;

- charakterystykę interwencji;
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
- okres obserwacji;
- podejście do testowanej hipotezy: badanie przewagi (ang. *Superiority*) czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator (ang. *Non-inferiority*);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *Standard deviation, SD*) lub błędu standardowego (ang. *Standard error, SE*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami;
 - dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95% CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metod przeprowadzenia badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych:

- korzyści względnej (ang. *Relative Benefit, RB*);
- ryzyka względnego (ang. *Relative Risk, RR*);
- ilorazu szans (ang. *Odds Ratio, OR*) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto});
- parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference, RD*)

wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności:

- dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego;
- dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji.

Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego (0 przypadków danego zdarzenia klinicznego), wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W przypadku zidentyfikowania badań obserwacyjnych dwuramiennych dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano iloraz szans (ang. *Odds Ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect® 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (Livmarli® w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, objawów, przebiegu choroby, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [93].

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci w wieku 6 miesięcy i starsi, z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS), u których wystąpił świąd w przebiegu cholestazy, z udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, zgodnie z kryteriami określonymi w uzgodnionej wersji programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: G44. 7) [134].

Opis problemu zdrowotnego

Zespół Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS) jest rzadkim, wrodzonym zaburzeniem, klasycznie objawiającym się zmniejszeniem liczby wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych prowadzącym do cholestazy wątrobowej oraz rozwoju wad wielonarządowych w postaci zajęcia serca, nerek, nieprawidłowości w budowie szkieletu, narządu wzroku i układu naczyniowego oraz charakterystyczny fenotyp twarzy [95].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje zespół Alagille'a pod kodem ICD-10 Q44.7, obejmującym „Inne wrodzone wady wątroby” [96].

Tabela 3. Klasyfikacja zespołu Alagille'a wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [96].

Kod	Opis
N44	Wrodzone wady rozwojowe pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i wątroby
N44.7	Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby: - dodatkowe płaty wątroby; - Zespół Alagille'a. Wrodzony: - brak wątroby; - hepatomegalia; - wady rozwojowe wątroby bliżej nieokreślone.

Pierwsze objawy zespołu Alagille'a ujawniają się w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że potomstwo pacjenta z zespołem Alagille'a ma 50% szans na odziedziczenie wadliwej mutacji genu [98]. Wyróżnia się dwa typy zespołu Alagille'a: typ 1. występujący najczęściej (około 94% pacjentów) i spowodowany mutacjami w ludzkim homologu JAGGED-1 (JAG1), który koduje białko NOTCH1 oraz typ 2. występujący u około 2-4% chorych, spowodowany mutacją w genie NOTCH2 [94], [95], [99]. Zespół Alagille'a jest chorobą o zmiennej ekspresji i niepełnej penetracji, co wiąże się z bardzo dużą zmiennością ekspresji fenotypowej, bez korelacji między określoną mutacją a wyrażanym fenotypem [100].

Zespół Alagille'a z uwagi na mutacje w szlaku sygnalizacyjnym JAG/Notch jest chorobą zaburzającą pracę kształtującego się w okresie embriogenezy układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, narządu wzroku i słuchu czy ośrodkowego układu nerwowego. Ma to odzwierciedlenie w zmienionej morfogenetycznie wątrobie, która podczas rozwoju płodowego i wczesnego życia poporodowego może doprowadzić do niedrożności dróg żółciowych i cholestazy [101], [102]. Ta z kolei powoduje rozwój dolegliwości związanych z utrudnionym przepływem lub wręcz zahamowaniem wytwarzania żółci i zaburzeniami wchłaniania tłuszczów, czego konsekwencją jest przedłużająca się w wieku niemowlęcym żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, luźne i jasne stolce, owrzodzenie lub kępki żółte (żółtaki) pod powierzchnią skóry oraz nieprawidłowo powiększona wątroba i/lub śledziona [103].

Najbardziej dokuczliwym objawem klinicznym towarzyszącym cholestazie wątrobowej jest świąd skóry, który może przyjmować nasilenie od niewielkiego po niezwykle uporczywy i utrudniający prawidłowe funkcjonowanie [94]. Szacuje się, że dotyka od 74% do 88% dzieci z zespołem Alagille'a [97], [100], [104]. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle od 3. miesiąca życia, kiedy rozwój motoryczny dziecka pozwala na drapanie, które prowadzić może do wystąpienia krwawienia, okaleczenia, otwartych ran i rozległego bliznowacenia a następnie infekcji skóry. Świąd w zespole Alagille'a bardzo często jest jedynym wskazaniem do przeszczepienia wątroby, zwłaszcza gdy okazuje się oporny na farmakoterapię [97], [105].

Tabela 4. Objawy towarzyszące zespołowi Alagille'a [103], [106], [144].

Częstość	Objawy
Uszkodzenie wątroby (85-95% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- cholestaza (upośledzenie przepływu żółci z powodu niedrożności dróg żółciowych); - hiperbilirubinemia sprzężona, prowadząca także do zmętnienia, hipomineralizacji i hipoplazji szkliwa; - hepatomegalia; - hipercholesterolemia; - hipertriglicerydemia; - żółtaczka; - świąd skóry; - odkładające się pod skórą złogi cholesterolu, tzw. kępki żółte, żółtaki;
Nieprawidłowości w pracy serca (91% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- szmery serca; - zwężenie lub niedorozwój naczyń krwionośnych w płucach (zwężenie tętnicy płucnej); - ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i/lub międzykomorowej; - tetralogia Fallota (rzadka postać siniczej choroby serca); - przetrwały przewód tętniczy; - w rzadkich przypadkach istnieje związek z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a, stanem charakteryzującym się zaburzeniami elektrycznymi w sercu;
Nieprawidłowości w budowie szkieletu (44% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- obecność kręgów motyli; - skrócenie kości promieniowej, kości łokciowej i paliczków; - okultystyczny rozszczep kręgosłupa; - krzywica; - stan charakteryzujący się zmiękczeniem i osłabieniem kości;
Dysmorfie twarzy (90% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- wydatne, szerokie, nisko osadzone czoło; - okrągła twarz; - głęboko osadzone i szeroko rozstawione oczy; - skośne szpary powiekowe; - płaska nasada nosa lub długi nos; - odstające uszy; - spiczasty podbródek;
Nieprawidłowości okulistyczne (51% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- dystrofia rogówki; - embriotokson tylny, charakteryzujący się pogrubieniem pierścienia, który normalnie wyściela rogówkę w oku; - retinopatia barwnikowa; - anomalie brodawek i tarczy nerwu wzrokowego;
Zaburzenia naczyniowe (36% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- malformacje połączeń naczyń krwionośnych, prowadzące do nadciśnienia tętniczego i krwotoków wewnątrzczaszkowych; - anomalie nerwowo-naczyniowe; - anomalie naczyniowo-nerkowe; - zespół aorty środkowej;
Zaburzenia czynności nerek (39% pacjentów według danych pochodzących z grupy badawczej GALA)	- dysplazja nerek; - ektopowa nerka; - refluks pęcherzowo-moczowodowy; - jednostronne i obustronne wielotorbielowate nerki; - kwasica kanalikowa nerek; - mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek;
Inne	- niedoczynność tarczycy; - opóźnienie wzrostu i/lub niskorosłość; - wyniszczenie organizmu; - zaburzone wchłanianie tłuszczu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K); - opóźnienie rozwoju; - zaburzenie funkcji poznawczych.

Epidemiologia

Danks i wsp. w 1977 roku podali szacunkową minimalną częstość występowania zespołu Alagille'a na poziomie 1 na 70 000 urodzeń [107]. Liczba ta mogła być niedoszacowana, ponieważ u niektórych osób zespół Alagille'a może być niezdiagnozowany lub błędnie zdiagnozowany a choroba wątroby nie rozwija

się w okresie niemowlęcym. Według danych pochodzących z 2022 roku, ze względu na zmienność objawów klinicznych i trudność w rozpoznaniu, oszacowano częstość występowania od 1:30 000 do 1:100 000 [97], [108]. Mimo rzadkiego występowania jest to jedna z najczęstszych dziedzicznych chorób wątroby. Rokowanie jest zazwyczaj dobre a śmiertelność waha się w zależności od stopnia nasilenia objawów klinicznych towarzyszących chorobie i ilości wad narządowych.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), podczas opracowywania materiałów analitycznych na potrzeby decyzji Ministra Zdrowia w sprawie zgody na refundację produktu leczniczego Livmarli®, przedstawiła częstość występowania zespołu Alagille'a na poziomie około 1:50-70 000 żywo urodziny dzieci. Ponadto, Agencja uzyskała dane pochodzące z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2018-2021, dotyczące liczebności populacji z głównym lub współistniejącym rozpoznaniem kodu ICD-10: Q44.7. Tym samym uzyskane dane pochodziły z szerszej populacji pacjentów, niż populacja wnioskowana, uwzględnionych łącznie pod kodem ICD-10: Q44.7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10:Q44.7 wzrosła z 122 pacjentów w 2018 roku, do 167 pacjentów w 2021 roku [94].

Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniem głównym lub towarzyszącym kodu ICD-10: Q447 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [94].

Parametry	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10: Q44.7, ogółem	122	144	158	167
Liczba pacjentów z rozpoznaniem współistniejącym kodu ICD-10: Q44.7, ogółem	82	93	88	102
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym kodu ICD-10: Q44.7, ogółem	165	193	203	225
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10: Q44.7, płeć żeńska, n (%)	61 (50%)	56 (39%)	73 (46%)	78 947%)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10: Q44.7, dzieci w wieku 8 lat i mniej	69	83	107	107
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10: Q44.7, dzieci w wieku 17 lat i mniej	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 w wieku 17 lat i więcej	14	5	7	9

Agencja zwróciła się także do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce ze zdiagnozowanym wnioskowanym wskazaniem. Prof. dr hab. n. med. Piotr Socha szacuje, że w Polsce żyje około 30 dzieci doświadczających znacznego świądu skóry w przebiegu zespołu Alagille'a a liczba nowych zachorowań wzrasta w ciągu roku o 2-4 przypadki [94]. Według opinii prof. dr hab. n. med. Mieczysławy Leokadii Czerwionki-Szaflarskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie

gastroenterologii dziecięcej, liczba pacjentów z zespołem Alagille'a w Polsce wynosi około 80 osób, z czego 20 osób będzie kwalifikowało się do zastosowania ocenianej technologii a liczebność populacji co roku zwiększa się o 5 nowych zachorowań [109].

Diagnostyka i metody leczenia

Podstawowym kryterium rozpoznania zespołu Alagille'a są co najmniej trzy z siedmiu głównych cech klinicznych: objawy wątrobowe a zwłaszcza przewlekła cholestaza, wrodzona wada serca, nieprawidłowości w pracy nerek, nieprawidłowości szkieletowe, anomalie okulistyczne, nieprawidłowości naczyniowe i charakterystyczny wygląd twarzy [99], [108]. Wstępna diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym i biopsji wątroby a także na sekwencjonowaniu DNA, które może ostatecznie potwierdzić diagnozę [94].

W przypadku nieprawidłowości w pracy wątroby leczenie opiera się głównie na łagodzeniu objawów poprzez podawanie leków wspomagających utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju dziecka, zapobieganie lub korygowanie wszelkich specyficznych niedoborów żywieniowych, które często mogą się rozwijać, zwiększenie odpływu żółci z wątroby oraz stosowaniu leków łagodzących świąd skóry i żółtaki. Leczenie może wymagać skoordynowanych wysiłków zespołu specjalistów, takich jak pediatrzy, gastroenterolodzy, kardiolodzy, okuliści, fizjoterapeuci czy dietetycy.

Wśród farmakologii stosowanej w łagodzeniu objawów zespołu Alagille'a wyróżnia się [93]:

- leczenie przeciwhistaminowe - w łagodnych przypadkach, czasami w celu ułatwienia zasypiania u dzieci, które nie mogą zasnąć z powodu silnego i uporczywego świądu;
- kwas ursodeoksycholowy - sprzyja wydalaniu żółci i czyni ją bardziej hydrofilową, jest stosowany u większości dzieci z zespołem Alagille'a jako niespecyficzne leczenie cholestazy;
- cholestyraminę - zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe i zmniejsza całkowite stężenie kwasów żółciowych w organizmie, zapobiegając ich ponownemu wychwyty w końcowym odcinku jelita krętego;
- ryfampicynę - stosowana w leczeniu świądu, przy mało wiarygodnych dowodach odnośnie skuteczności i zgłaszanych przypadkach upośledzenia funkcji wątroby po jej długotrwałym stosowaniu;
- naltrekson - antagonistą opioidowy, dający co najmniej minimalną poprawę u większości dzieci z zespołem Alagille'a [105];
- sertralina - selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI). Dostępne są ograniczone dane kliniczne, potwierdzające zastosowanie sertraliny w leczeniu świądu w przypadku pacjentów pediatrycznych.

Tabela 6. Farmakologiczne leczenie świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a, w ramach poszczególnych linii terapii [116], [118].

Klasa leku	Lek	Profil skutków ubocznych
I linia leczenia		
Środek choleretyczny	Kwas ursodeoksycholowy	Ogólnie bezpieczny. Skutki uboczne, które się pojawiają to biegunka, ból brzucha, wymioty
Środki wiążące sole żółciowe	Cholestyramina	Zaparcie, ból brzucha, pogorszenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, słaba smakowość
II linia leczenia		
Hydroksylacja kwasów żółciowych	Ryfampicyna	Czerwone zabarwienie płynów ustrojowych (pot, łzy), wymioty, zapalenie wątroby, idiosynkratyczna reakcja nadwrażliwości
III linia leczenia		
Antagoniści opioidowi	Naltrekson	Ograniczone dane; ból brzucha, nudności, drażliwość, biegunka
Terapie wspomagające		
Leki przeciwhistaminowe	Difenhydramina	Senność
Selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny	Sertralina	Ograniczone dane; pobudzenie, łysienie i wykwity polekowe, wymioty, nadciśnienie

Leczenie wspomagające, zwłaszcza u pacjentów doświadczających świądu opornego na farmakoterapię rzadko jest wystarczające na dłuższą metę. Należy wówczas rozważyć przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych mających na celu częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (ang. *Partial External Biliary Diversion*, PEBD) a w niektórych przypadkach najskuteczniejszym sposobem postępowania i jedynym lekarstwem na niekontrolowany świąd jest przeszczep [119].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*) stanowi podawanie maraliksibatu (produkt leczniczy Livmarli®, roztwór doustny, 9,5 mg/ml), wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*, BSC), w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Zalecana dawka dobową produktu Livmarli® to 380 µg/kg masy ciała (m.c.)/raz na dobę. Dawka początkowa to 190 µg/kg mc. raz na dobę i po tygodniu należy ją zwiększyć do 380 µg/kg mc. raz na dobę. W przypadku słabej tolerancji produktu leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub przerwanie leczenia. Można podejmować próby ponownego zwiększenia dawki, w zależności od tolerancji.

(C) Komparator (ang. *Comparison*) – technologia opcjonalna, którą stanowi podawanie placebo wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*, BSC), uwzględniającą zastosowanie leków wpływających objawowo na łagodzenie objawów świądu w przebiegu cholestazy takich jak: kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej opcje o niewielkiej skuteczności np. cholestyramina,

naltrekson czy sertralina. Z uwagi na brak dostępności leków zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu, najlepsza terapia podtrzymująca rozumiana jest jako opisany w wytycznych praktyki klinicznej schemat leczenia oparty na terapiach lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [85], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych. Z uwagi na fakt, że interwencja wnioskowana, produkt leczniczy Livmarli®, jest lekiem sierocym i nie istnieje żaden inny lek zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią alternatywną (komparatorem) może być najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *Best Supportive Care*, BSC) lub placebo.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2025 roku [90], aktualnie żaden produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu i bezpośrednio zarejestrowany w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a.

Nieprawidłowości w pracy wątroby leczone są głównie objawowo. Postępowanie terapeutyczne opiera się na podawaniu leków zwiększających odpływ żółci z wątroby, wspomagających utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju dziecka, zapobiegających lub korygujących niedobory żywieniowe oraz leków łagodzących świąd skóry i żółtaki. W odnalezionych referencjach i wytycznych praktyki klinicznej, w pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie takiego leczenia, które w największym stopniu złagodzi objawy. Zgodnie z wytycznymi zaproponowanymi głównie przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne a następnie popartymi przez pozostałe wytyczne, dla chorób cholestatycznych u dorosłych w pierwszej linii leczenia zaleca się cholestyraminę lub kwas ursodeoksycholowy, w drugiej linii leczenia - ryfampicynę, w trzeciej linii leczenia – doustne leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych, takie jak naltrekson lub nalmeften a w czwartej linii leczenia – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego receptora serotoniny – sertralinę [110], [111], [112], [113], [114]. Z kolei wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego (ang. *British Association of Dermatologists*) w pierwszej linii leczenia zalecają ryfampicynę a następnie cholestyraminę, naltrekson lub nalmeften [115]. W najnowszych rekomendacjach European Association for the Study of the Liver (EASL) [117] do leków pierwszego rzutu należą kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i ryfampicyna. U pacjentów z zespołem Alagille'a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (ang.

progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) należy rozważyć włączenie inhibitorów transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter inhibitors*, IBAT), do których należy **maraliksiyat**. Jako leki drugiego i dalszych rzutów wymieniana jest cholestyramina, leki antyhistaminowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i antagoniści receptorów opioidowych (np. naltrekson), przy czym podkreślono, **że są to terapie o niewielkiej skuteczności**.

Cholestyramina i naltrekson nie są objęte w Polsce refundacją w żadnym wskazaniu. Ryfampicyna jest objęta refundacją w ramach grupy limitowej „111.1 Leki przeciwpłatkowe – antybiotyki – ryfampicyna” we wskazaniu „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy” i razem z cholestyraminą jest sprowadzana w ramach importu docelowego. Kwas ursodeoksycholowy jest objęty refundacją w grupie limitowej „245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas urodeoksycholowy” we wskazaniu „Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą” oraz „Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby” a wskazania off-label objęte refundacją obejmują cholestazę ciężarnych. Natomiast sertralina jest objęta refundacją w grupie limitowej „184.0, Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny” we wskazaniu „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.

Ponadto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy, uzyskanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podczas tworzenia „Opracowania materiałów analitycznych na potrzeby decyzji Ministra Zdrowia” w 2022 roku, ryfampicyna jest lekiem o największej skuteczności wśród wszystkich leków stosowanych objawowo w leczeniu świądu cholestatycznego, co nie zmienia faktu, że ta skuteczność nadal jest niewielka. Ekspert dodał, że maraliksiyat ze względu na znacznie większą skuteczność i inny mechanizm działania, który może wpływać bezpośrednio na cholestazę i mieć nie tylko działanie objawowe, nie może być porównywany do ryfampicyny [94].

Podsumowując, z uwagi na brak leków działających przyczynowo we wnioskowanym wskazaniu, aktualnie standardowo stosowany w warunkach polskich schemat postępowania obejmuje najlepszą terapię podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*, BSC), rozumianą jako opisana w wytycznych terapia oparta na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. W związku z tym, jako jedyny i odpowiedni komparator dla produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat), stosowanego wraz z BSC, wybrano stosowanie placebo wraz z BSC.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *Outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - średnia zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*, sBA);
 - nasilenie świądu oceniane w skali ItchRO (ang. *Itch Reported Outcome*, ItchRO);

- nasilenie drapania i zaawansowania zmian skórnych oceniane za pomocą skali *Clinician Scratch Scale* (CSS);
- nasilenie kępek żółtych (żółtaków) oceniane w skali *Clinical Xanthoma Scale* (CXS);
- zmiana wzrostu i masy ciała;
- zmiana stężenia cholesterolu w surowicy;
- zmiana stężenia 7 α -hydroksy-4-cholesten-3-onu (7 α -C4), prekursora kwasów żółciowych;
- zmiana stężenia enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), gamma-glutamylotranferazy (GGT) i fosfatazy alkalicznej (ALP);
- zmiana stężenia całkowitej i bezpośredniej bilirubiny;
- konieczność przeprowadzenia transplantacji wątroby lub czas do transplantacji wątroby;
- ogólne wrażenia z terapii/wpływu terapii na stan zdrowia w ocenie pacjenta lub jego opiekuna;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko:
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ■■■■■.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA). Wyniki zidentyfikowanych/zidentyfikowanego:

- randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy przedstawiono w rozdziale 5.1. (badanie o akronimie ICONIC), *critical appraisal* oraz charakterystykę populacji pacjentów uczestniczących w tym badaniu przedstawiono w rozdziale 14.4 a ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w przypadku badania randomizowanego w rozdziale 14.9.);
- badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 6.;
- analiz zbiorczych uwzględniających wyniki badań o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 6. i 14.5;
- publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7.;
- opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych) przedstawiono w rozdziale 8.;
- badań w toku przedstawiono w rozdziale 14.8.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach zamieszczono w rozdziale 14.13. a ograniczenia Analizy klinicznej jak i poszczególnych badań omówiono w rozdziale 10.

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 7. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (maraliksiyat) oraz komparatora (placebo) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych.

Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badanie kliniczne dla maraliksiyat, stanowiące podstawę analizy klinicznej			
Pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a (90,3% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden lek w celu leczenia świądu w momencie włączenia do badania, w tym 74,2% pacjentów otrzymywało ryfampicynę a 80,6% pacjentów - kwas ursodeoksycholowy, po 3% pacjentów naltrekson lub sertraline)	Maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksiyat) vs placebo Pacjenci w obu grupach stosowali jednocześnie leki wchodzące w skład najlepszej terapii podtrzymującej (ang. <i>Best Supportive Care</i> , BSC)	bezpośrednie	Badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]-[15]
Dodatkowe badania pierwotne o niższej wiarygodności (randomizowane i nierandomizowane) dla maraliksiyat			
Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem (24% stosowało wcześniej 1-2 leki przeciwświądowe, 30% - 3 leki, a 43% - 4 leki; u 68% pacjentów była to ryfampicyna, u 84 kwas ursodeoksycholowy, a u 5% naltrekson).	Maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę vs placebo	bezpośrednie	Badanie randomizowane o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22]
Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy ukończyli badanie o akronimie ITCH.	Maraliksiyat Większość pacjentów zwiększyła dawkę maraliksiyat do 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę	-	Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23]
Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem.	Maraliksiyat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę vs placebo	bezpośrednie	Badanie randomizowane o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25]
Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy ukończyli badanie o akronimie IMAGO.	Maraliksiyat Wszyscy uczestnicy badania zostali włączeni wcześniej do badania o akronimie IMAGO, w którym otrzymywali różne dawki maraliksiyat lub placebo. W ramach badania IMAGINE, po krótkim okresie zwiększania dawki, uczestnicy otrzymywali przez większość badania maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę.	-	Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29]
Pacjenci cierpiący na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a (leczeni wcześniej głównie kwasem ursodeoksycholowym i ryfampicyną).	Maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (we Francji początkowa dawka to 400 µg/kg masy ciała)	-	Program Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i> , EAP) [30]-[35]

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci cierpiący na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a (pomimo stosowania co najmniej dwóch leków przeciwświądowych, głównie kwasu urodeoksycholowego i ryfampicyny).	Maraliksiyat (brak danych odnośnie dawkowania)	-	Himes i wsp. 2024 - Program Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i>) + dane z programów komercyjnych [36]
Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem, (wcześniej leczeni lekami przeciwświądowymi).	Maraliksiyat (brak danych odnośnie dawkowania; pacjenci z badań ICONIC, ITCH, IMAGIN) vs historyczna grupa kontrolna z rejestru GALA (ang. <i>Global Alagille Alliance</i>), nieleczone maraliksiyatem	pośrednie	Badanie z historyczną grupą kontrolną: [37]-[40]
Pacjenci z zespołem Alagille'a w wieku ≥ 16 lat (z badań ITCH, IMAGO, ICONIC)	Maraliksiyat w dawce dostosowanej do masy ciała, raz na dobę ; w przypadku dorosłych maksymalna dawka wynosiła 28,5 mg/dobę	-	Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [42]-[46]
Pacjenci w wieku poniżej 12 miesięcy z zespołem Alagille'a lub postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową.	Chlorek maraliksiyat dostarczany w postaci roztworu doustnego (tj. 5, 10, 15 i 20 mg/ml): - 400 $\mu\text{g/kg}$ chlorku maraliksiyat odpowiada 380 $\mu\text{g/kg}$ maraliksiyat w postaci wolnej zasady; - 600 $\mu\text{g/kg}$ chlorku maraliksiyat odpowiada 570 $\mu\text{g/kg}$ maraliksiyat w postaci wolnej zasady.	-	Badanie o akronimie RISE [47]-[51]
Pacjenci z zespołem Alagille'a (stosujący w momencie rozpoczęcia terapii różne leki przeciwświądowe)	Maraliksiyat (brak danych na temat dawkowania)	-	Howard i wsp. 2023 [52]-[53] (dane z programu Mirum Access Plus (MAP) w Stanach Zjednoczonych)
Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem	Maraliksiyat w dawce 400 $\mu\text{g/kg}$, raz na dobę	-	Matarazzo i wsp. 2023 [54]
Pacjentka z zespołem Alagille'a i świądem (leczona różnymi lekami przeciwświądowymi głównie kwasem urodeoksycholowym i ryfampicyną, cholestyraminą, hydroksyzyną)	Maraliksiyat, w ramach badania ITCH, w dawce 266 $\mu\text{g/kg/dobę}$ a następnie w dawce 380 $\mu\text{g/kg/dobę}$		Garcia i wsp. 2023 [55]
Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem (wcześniej leczeni różnymi lekami przeciwświądowymi, głównie kwasem urodeoksycholowym i ryfampicyną, cholestyraminą, hydroksyzyną)	Maraliksiyat (brak danych na temat dawkowania)	-	Bora i wsp. 2023 [56]
Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem (wcześniej leczeni kwasem urodeoksycholowym, hydroksyzyną i ryfampicyną)	Maraliksiyat (brak danych na temat dawkowania)	-	Dilwali i wsp. 2023 [57]

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjentka z zespołem Alagille'a i świądem (leczona wcześniej ryfampicyną i ursodiolem)	Maraliksiyat (brak danych na temat dawkowania)	-	Alicea i wsp. 2024 [58]
Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem (leczeni kwasem ursodeoksycholowym i ryfampicyną)	Maraliksiyat początkowo w dawce 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę a następnie w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę	-	Lam i wsp. 2024 [59]
Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem (z badań ICONIC, IMAGINE i IMAGINE-II)	Roztwór doustny chlorku maraliksiyatu doustnie dwa razy dziennie (do 1200* µg/kg masy ciała/dobę) i zgodnie ze wskazaniami. *co odpowiada 1140 µg/kg masy ciała/dobę maraliksiyatu	-	MERGE [60]-[62]
Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem	chlorek maraliksiyatu w dawce 200 µg na kg, doustnie, raz dziennie przez 1 tydzień. Następnie w dawce 400 µg na kg, doustnie, raz dziennie po tygodniu 1	-	NCT05543174 [63]
Analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań o niższej wiarygodności			
Pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a.	Dane z czterech badań klinicznych (IMAGO, ITCH, IMAGINE i IMAGINE II) dla maraliksiyatu vs placebo.	bezpośrednie	Shneider i wsp. 2022 [64]/ Kamath i wsp. 2022 [65]/ Kamath i wsp. 2022 [66]
Pacjenci z zespołem Alagille'a.	Dane z trzech badań klinicznych dla maraliksiyatu (ICONIC, ITCH+IMAGINE II, IMAGO+IMAGINE).	-	Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69]
Pacjenci z zespołem Alagille'a.	Dane z trzech badań klinicznych dla maraliksiyatu oraz ich faz rozszerzonych. Dawki maraliksiyatu wahały się od 66,5 µg/kg masy ciała do 380 µg/kg masy ciała raz dziennie do 380 µg/kg masy ciała dwa razy dziennie vs placebo	bezpośrednie	Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/ Kamath i wsp. 2021 [72]
Pacjenci z zespołem Alagille'a.	Dane z dwóch badań klinicznych dla maraliksiyatu	-	Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a.	Blokery transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym, w tym maraliksiyat i odeviksiyat	-	Muntaha i wsp. 2022 [82]
Pacjenci z zespołem Alagille'a lub z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC)	Blokery transportera kwasów żółciowych, w tym maraliksiyat i odeviksiyat	maraliksiyat i odeviksiyat vs placebo	Imran i wsp. 2025 [83]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z zespołem Alagille'a lub PFIC	EMA	-	ChPL [76] EPAR [77]

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
			RMP [78]
	FDA		[15], [79], [79]
	VigiAccess		[81]
Badania w toku			
Pacjenci z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym między innymi z zespołem Alagille'a, postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową i atrezią dróg żółciowych.	Roztwór doustny chlorku maraliksiyat podawany doustnie dwa razy dziennie (do 1200 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co odpowiada 1140 µg/kg masy ciała/dobę maraliksiyat).	-	[1]-[1]
Pacjenci z zespołem Alagille'a.	TAK-625 (chlorek maraliksiyat) w dawce 200 µg/kg masy ciała, doustnie, raz dziennie przez 1 tydzień. Następnie w dawce 400 µg/kg masy ciała, doustnie, raz dziennie po tygodniu 1.	-	[1]
Pacjenci z zespołem Alagille'a.	Maraliksiyat w dawce 300 µg/kg, raz na dobę.		[84]

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); BSC - najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *Best Supportive Care*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; GALA - ang. *Global Alagille Alliance*; EPAR - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); RMP - Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*); FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*).

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI® (MARALIKSYBAT W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO) W LECZENIU ŚWIĄDU U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa maraliksibatu (produkt leczniczy Livmarli®) względem stosowania komparatora, w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badanie kliniczne o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]-[15], w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo maraliksibatu względem placebo u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, stanowiące podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu, którego wyniki omówiono w niniejszym rozdziale.

Badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) było międzynarodowym i wieloośrodkowym podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym fazy IIb, z randomizowanym okresem odstawienia (ang. *Randomised Withdrawal Period*, RWD) i przedłużeniem w postaci fazy otwartej badania, oceniającym skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa maraliksibatu. Badanie przeprowadzono w dziewięciu ośrodkach w Australii i Europie (Belgia, Francja, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania) na próbie liczącej 31 osób. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 12. miesięcy do 18. roku życia włącznie, którzy mieli klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a, stężenie kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*, sBA) na poziomie większym niż trzykrotność górnej granicy normy (ang. *Upper Limit of Normal*, ULN) i trudny do opanowania świąd (wynik w skali oceny nasilenia świądu dokonywanej przez obserwatora, ItchRO[Obs] na poziomie >2 przez dwa kolejne tygodnie).

Od punktu początkowego (0. tydzień) do 48. tygodnia badania, badanie podstawowe składało się z trzech głównych etapów:

- **otwartego okresu wstępnego** (N=31): trwającego od punktu początkowego do 18. tygodnia badania i obejmującego 6-tygodniowy okres, podczas którego zwiększano dawkowanie maraliksibatu u wszystkich pacjentów oraz 12-tygodniowy okres stabilnego dawkowania. Wszyscy pacjenci przyjmowali maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksibatu);
- **4-tygodniowego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, randomizowanego okresu odstawienia** (ang. *Randomised Withdrawal Period*, RWD) (N=29): trwającego od 19. do 22. tygodnia badania, podczas którego wszyscy pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej leczenie maraliksibatem w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (n=13) lub otrzymującej placebo (n=16). W 22. tygodniu badania, po ukończeniu randomizowanego okresu odstawienia, zbierano dane dla pacjentów z obu ramion terapeutycznych;

- **otwartego okresu stabilnego dawkowania** (N=28): trwającego od 23. do 48. tygodnia badania i obejmującego podawanie maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, w sposób niezaślepiiony, wszystkim pacjentom (w tym początkowy 6-tygodniowy okres zwiększania dawki dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo);
- **po 49. tygodniu trwał opcjonalny, otwarty, długoterminowy okres przedłużenia badania;**
- **po 100. tygodniu badania**, w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek maraliksiyat, pacjenci z podwyższonym poziomem kwasów żółciowych w surowicy (sBA >8 µmol/l) lub intensywnym świądem (*Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO(Obs) ≥1,5) podlegali **zwiększeniu dawki maraliksiyat do maksymalnie 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę** (N=15) [1], [12].

Na początku badania 90% (28/31) uczestników otrzymywało najlepszą terapię wspomagającą tj. kwas ursodeoksycholowy i/lub ryfampicynę. Zgodnie z protokołem, od punktu początkowego do 22. tygodnia badania, żadne nowe leki przeciwswiądowe nie były dozwolone, a wcześniej stosowana towarzysząca terapia lekowa nie powinna ulec zmianie w zakresie dawki i schematu przyjmowania (z wyjątkiem dostosowania dawki w zależności od masy ciała). Przez cały okres badania zakazane było podawanie żywic wiążących kwasy żółciowe. Suplementy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach były dostępne jako standardowe leczenie przez cały czas trwania badania.

Uczestnicy otrzymali doustny roztwór o smaku winogronowym zawierający maraliksiyat lub placebo (podczas randomizowanego okresu odstawienia), 30 minut przed porannym posiłkiem lub w przypadku dawek podawanych dwa razy dziennie - również 30 minut przed kolacją. Dawki były dostosowywane do masy ciała przez cały czas trwania badania. Okres leczenia i obserwacji wynosił do 204. tygodnia, co zapewniało maksymalną dostępność danych i możliwie długi czas leczenia.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Opis metodyki badania o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]-[15].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]- [15]
Metodyka badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (9 ośrodków w Australii, Belgii, Francji, Polsce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepiione badanie kliniczne fazy IIb, z randomizowanym okresem odstawienia i przedłużeniem w postaci fazy otwartej badania (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).
Populacja	Pacjenci w wieku od 12. miesięcy do 18. roku życia włącznie, z klinicznym rozpoznaniem zespołu Alagille'a, stężeniem kwasów żółciowych w surowicy na poziomie powyżej trzykrotności górnej granicy normy i trudnym do opanowania świądem.
Grupa badana	Maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=13. Dawkowanie zgodne z ChPL Livmarli® [76]
Grupa kontrolna	Placebo, N=16.
Dawkowanie na pozostałych etapach w badaniu	Otwarty okres wstępny: Wszyscy pacjenci przyjmowali maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksiyat).

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]- [15]
	Otwarty okres stabilnego dawkowania: Wszyscy pacjenci przyjmowali maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, (w tym początkowy 6-tygodniowy okres zwiększania dawki dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo). Po 100. tygodniu badania: Pacjenci z podwyższonym poziomem kwasów żółciowych w surowicy (sBA >8 µmol/l) lub intensywnym świądem (<i>Itch Reported Outcome Observer</i>, ItchRO(Obs) ≥1,5) podlegali zwiększeniu dawki maraliksiyatu do maksymalnie 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę.
Okres leczenia/obserwacji	Okres leczenia i obserwacji wynosił do 204. tygodnia, co zapewniało maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia. Czas trwania fazy RCT wynosił 4 tygodnie.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy Średnia zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) na czczo podczas randomizowanego okresu odstawienia wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia.
	Kluczowy punkt końcowy: - różnica w nasileniu świądu w skali oceny nasilenia świądu (ang. <i>Itch Reported Outcome</i>, ItchRO), mierzona na podstawie tygodniowej średniej porannej punktacji między uczestnikami, którzy otrzymywali maraliksiyat a placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia. Drugorzędowe punkty końcowe (od punktu początkowego do 18. i 48. tygodnia badania): - różnica w nasileniu świądu w skali oceny nasilenia świądu (ang. <i>Itch Reported Outcome</i>, ItchRO); - zmiana punktacji w skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinical Scratch Scale</i>, CSS); - zmiana punktacji w skali służącej ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>, CXS); - zmiana jakości życia w Inwentarzu Jakości Życia Pediatrycznego (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>, PedsQL); - zmiana wzrostu i masy ciała; - zmiana stężenia cholesterolu w surowicy; - zmiana stężenia 7α-C4; - zmiana stężenia enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej); - zmiana całkowitego i bezpośredniego stężenia bilirubiny; - Kwestionariusz Wrażenia Pacjenta o Zmianie (ang. Patient Impression of Change questionnaire; PIC), Kwestionariusz Wrażenia Opiekuna o Zmianie (ang. Caregiver Impression of Change questionnaire; CIC), Ocena Ogólnych Korzyści Terapeutycznych przez opiekuna (ang. Caregiver Global Therapeutic Benefit; CGTB) – ale brak raportowania danych dla tych punktów końcowych; - profil bezpieczeństwa.
Metodyka oceny punktów końcowych	Biorąc pod uwagę rzadkość zespołu Alagille'a, nie przeprowadzono formalnego obliczenia wielkości próby. Analizy zostały przeprowadzone z wykorzystaniem danych zebranych od wszystkich uczestników, z wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego, do którego włączono tylko pacjentów, którzy osiągnęli kryterium punktu końcowego (redukcja stężenia kwasów żółciowych w surowicy o ≥50% od wartości początkowej do 12. lub 18. tygodnia badania). Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę maraliksiyatu. Przedstawiono przedziały ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>, CI) dla średniej zmiany przy zastosowaniu przybliżenia normalnego. Analiza kowariancji, przy użyciu mieszanego modelu liniowego z wartością wyjściową jako współmienną, została wykorzystana do oceny średniej istotności statystycznej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Squares</i>, LS) dla porównań między grupami. Wszystkie dostępne dane zostały uwzględnione przy raportowaniu wyników badania. Każdy uczestnik, który wycofał się z badania, miał zaplanowaną wcześniejszą wizytę kończącą badanie w ciągu 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Jeśli wizyta przedterminowa miała miejsce >7 dni po ostatniej dawce, oceny dokonane podczas tej wizyty nie były wykorzystywane w kolejnych analizach. W przypadku uczestników, u których brakowało daty podania ostatniej dawki badanego leku, do obliczenia czasu

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]- [15]
	trwania leczenia wykorzystano ostatnią znaną datę kontaktu. W przypadku, gdy uczestnik lub opiekun nie wypełnił oceny w kwestionariuszu IIItchRO(Obs) lub ItchRO(Pt) podczas badania, wynik z tego dnia traktowano jako brakujące dane. Model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów był zasadniczą analizą wrażliwości podczas randomizowanego okresu odstawienia, jednocześnie obsługując obserwowane dane i przewidywane wyniki od wszystkich uczestników z brakującymi wynikami ItchRO (Obs) i ItchRO (Pt). Jeśli brakowało >50% pozycji na skali PedsQL, punktacji nie obliczano. Pojawiające się zdarzenia niepożądane, które nie miały zarejestrowanego związku z badanym lekiem, uznano za „potencjalnie związane z badanym lekiem”.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ItchRo - skala oceny nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); 7a-C4 – 7a-hydroksy-4-cholesten-3-on; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square*).

Trzydziestu jeden uczestników zostało włączonych do otwartego okresu badania, podczas którego jeden uczestnik przerwał badanie z powodu zdarzenia niepożądanego uznanego przez badacza za niepowiązane z leczeniem maraliksiybatem (pourazowe krwiaki zewnątrzoponowe i podtwardówkowe), a inny uczestnik z powodu zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia, uznanego za prawdopodobnie związane z leczeniem (gronkowcowe zakażenie rąk). Żaden z uczestników nie zrezygnował z badania podczas trwania randomizowanego okresu odstawienia. W okresie stabilnego dawkowania jeden z uczestników przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia, które badacz uznał za niezwiązane z maraliksiybatem (podwyższony poziom bilirubiny w surowicy). Czterech uczestników nie wyraziło zgody na udział w przedłużonej fazie badania ze względu na nowy protokół, a dwóch otrzymało przeszczep wątroby. Dwóch uczestników zrezygnowało z badania podczas długoterminowego przedłużenia: 1 uczestnik przerwał udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia, które badacz uznał za niezwiązane z leczeniem maraliksiybatem (ostra niewydolność nerek), a 1 uczestnik przerwał udział w badaniu z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, które badacz uznał za prawdopodobnie związane z badanym lekiem.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badania o akronimie ICONIC pochodzące z dwóch pełnotekstowych publikacji [1], [3], suplementu [2], abstraktów [4]-[11], rejestru badań klinicznych [12]-[14] i informacji odnalezionych na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) [15].

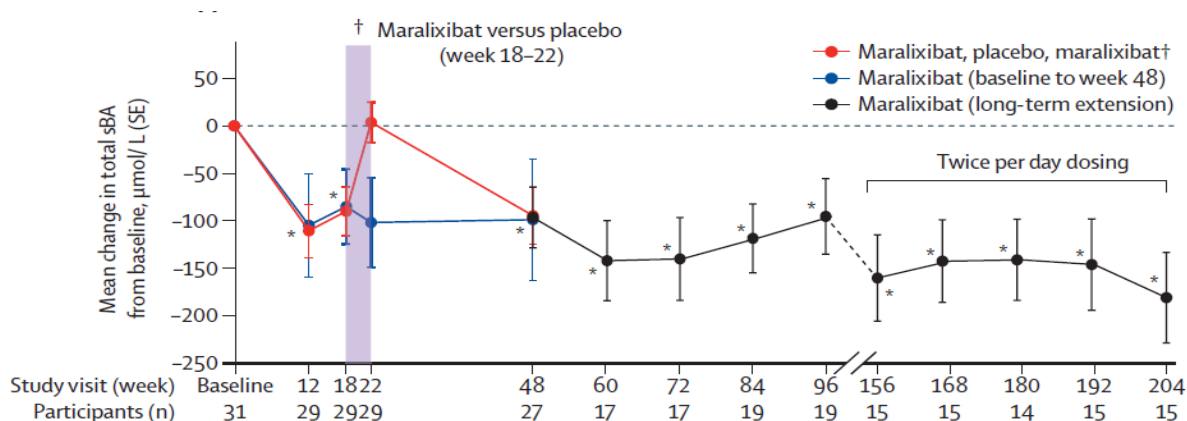
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI® (MARALIKSYBAT W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A – badanie o akronimie ICONIC

Wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności, z wyjątkiem poziomu kwasów żółciowych w surowicy - pierwszorzędnego punktu końcowego, były ocenione w całej badanej populacji od punktu początkowego do 204. tygodnia badania.

Poziom kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*, sBA)

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako średnią zmianę poziomu kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*, sBA) podczas randomizowanego okresu odstawienia u pacjentów, którzy wcześniej osiągnęli zmniejszenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy o $\geq 50\%$ od wartości początkowej do 12. lub 18. tygodnia badania.

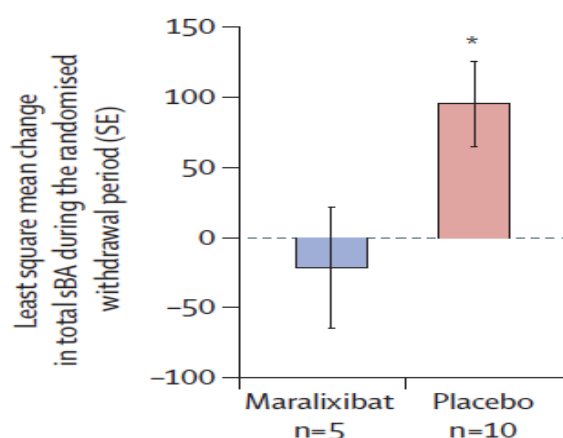
Na początku badania pacjenci mieli podwyższony poziom kwasów żółciowych w surowicy ($283 \mu\text{mol/L}$; $\text{SD}=210,6$). Poziom kwasów żółciowych w surowicy zmniejszył się istotnie od wartości początkowej do 12. tygodnia o $-108 \mu\text{mol/L}$ [95% CI: -166 ; -50] i 18. tygodnia badania o $-88 \mu\text{mol/L}$ [95% CI: -133 ; -42]. Podczas randomizowanego okresu odstawienia pacjenci kontynuujący leczenie maraliksiybatem ($n=13$) utrzymywali zmniejszony poziom kwasów żółciowych obserwowany w ciągu pierwszych 18. tygodni badania, podczas gdy u osób przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo ($n=16$) odnotowano znaczny wzrost poziomu kwasów żółciowych do poziomu zbliżonego lub wyższego niż wyjściowy. Pod koniec randomizowanego okresu odstawienia, poziom kwasów żółciowych w surowicy różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi maraliksiyat i placebo [1].



Wykres 1. Zmiany poziomu kwasów żółciowych w surowicy od wartości początkowej do 204. tygodnia badania u wszystkich pacjentów z populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. sBA – kwasy żółciowych w surowicy; MRX – maraliksiyat; PBO – placebo. † Grupa leczona MRX-PBO-MRX ($n=16$) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia (obszar zacieniony na fioletowo), podczas

gdy grupa leczona MRX-MRX-MRX (n=13) nadal otrzymywała maraliksiyat. Linie przerywane przedstawiają dane, których nie pokazano między 96. a 156. tygodniem badania [1].

Pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u 15 pacjentów (5 leczonych maraliksiyatem i 10 stosujących placebo), u których osiągnięto zmniejszenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy o $\geq 50\%$ od wartości początkowej do wartości mierzonej w 12. lub 18. tygodniu badania, został osiągnięty, tj. wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie kwasów żółciowych w surowicy w grupie leczonej maraliksiyatem w porównaniu z grupą stosującą placebo (MD=-117 $\mu\text{mol/l}$; SE=52,8; 95% CI: -232; -2; p=0,0464) [1], [13].



Wykres 2. Zmiany poziomu kwasów żółciowych w surowicy podczas randomizowanego okresu odstawienia w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. sBA – kwasy żółciowe w surowicy; SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*). Spośród 15 ocenianych uczestników, grupa leczona placebo (n=10) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia, podczas gdy grupa leczona maraliksiyatem (n=5) nadal otrzymywała maraliksiyat [1].

Wszyscy uczestnicy wznowili leczenie maraliksiyatem pod koniec randomizowanego okresu odstawienia i doświadczyli znacznego zmniejszenia poziomu kwasów żółciowych w surowicy od punktu początkowego do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Ta redukcja utrzymywała się u 15 uczestników w 204. tygodniu badania. Zmniejszenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy o $\geq 20\%$ zaobserwowano u 83% (24/29) pacjentów podczas podstawowego 48. tygodniowego okresu badania.

Tabela 9. Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat N=27	Maraliksiyat N=15
Zmiana poziomu sBA, średnia (μmol/L) [95% CI]*	-88 [-133; -42] p<0,05	-17 [-83; 50] p>0,05	94 [23; 164] p<0,05	-96 [-162; -31] p<0,05	-181 [-283; -79] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-114^a [-213; -15] p<0,05		-	-

* wartości podane w referencji; sBA – kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ^a średnia różnica w poziomie kwasów żółciowych w surowicy mierzona metodą najmniejszych kwadratów między grupami otrzymującymi maraliksiyat i placebo u 15 uczestników, u których uzyskano zmniejszenie sBA o ≥50% od wartości początkowej do wartości mierzonej w 12. lub 18. tygodniu wyniosła -117 μmol/l. Przedstawione wartości dotyczą całej badanej populacji, w tym między innymi n=15 osób, które spełniły wcześniej określone kryteria włączenia do analiz pierwszorzędowych punktów końcowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją poziomu kwasów żółciowych w surowicy** (MD=-114; 95% CI: -213; -15) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

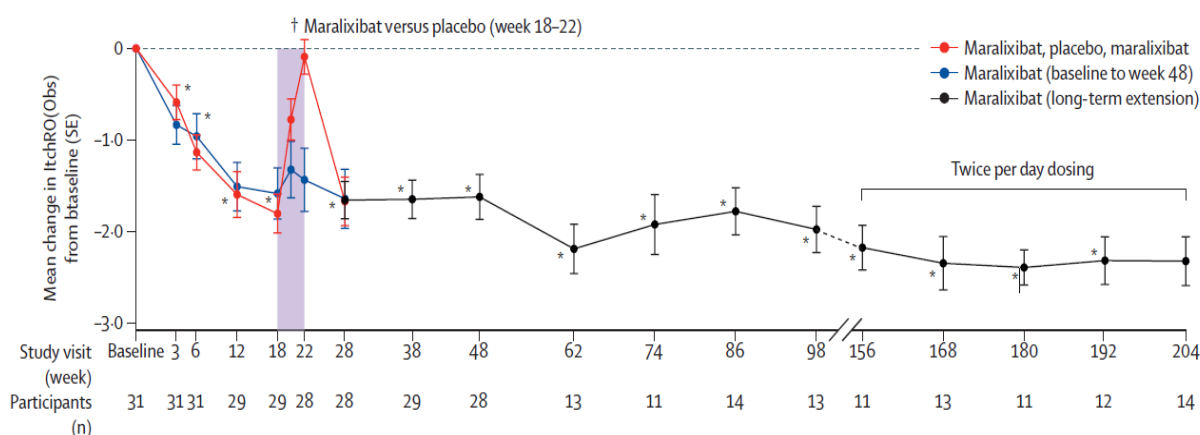
Ocena nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome, ItchRo*)

Ocena nasilenia świądu, główny drugorzędowy punkt końcowy, oceniana przez obserwatorów (Obs) i pacjentów (Pt), była mierzona na podstawie tygodniowego, porannego średniego wyniku w skali nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome, ItchRo*) podczas randomizowanego okresu odstawienia pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących maraliksiyat a grupą pacjentów przyjmujących placebo. Klinicznie znaczącą odpowiedź na leczenie maraliksiybatem zdefiniowano a priori jako zmniejszenie o ≥1 punkt w ocenianej przez obserwatora w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do 48. tygodnia. Średni dzienny wynik nasilenia świądu obliczono jako średnią porannych i wieczornych wartości wyników ItchRO.

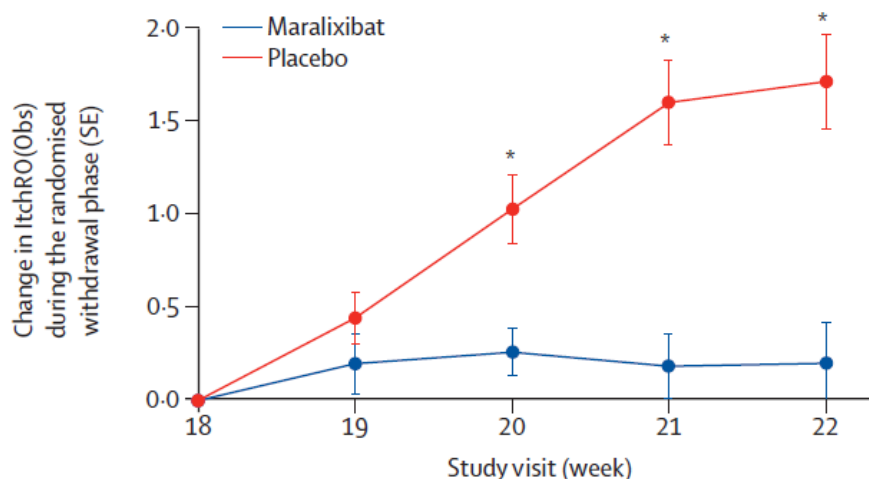
Skala ItchRO, stanowi zatwierdzone narzędzie przeznaczone do oceny wpływu świądu u dzieci z cholestazą wątrobową, w tym z zespołem Alagille'a. Wynik punktowy w skali mieści się w przedziale od 0 do 4, gdzie „0” oznacza „w ogóle nie swędzi” (ItchRO[Obs]) i „nie czułem swędzenia” (ItchRO[Pt]), „1” oznacza „łagodne nasilenie”, „2” oznacza „umiarkowane nasilenie”, „3” oznacza „ciężkie nasilenie” a „4” oznacza „bardzo ciężkie nasilenie swędzenia” (ItchRO[Obs]) i „czułem, że bardzo, bardzo swędzi”

(ItchRO[Pt]). Wykazano, że zmiany w wyniku ItchRO $\geq 1,0$ mają znaczenie kliniczne. Nasilenie świądu zgłaszane przez pacjenta rejestrowano w formie elektronicznego dzienniczka. Zgodnie z protokołem badania dzienniczki wypełniane były przez opiekunów pacjentów (ang. *Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO[Obs]). Dzieci w wieku ≥ 9 lat uzupełniały dzienniczek samodzielnie a dzieci w wieku 5-8 lat przy pomocy opiekuna (ang. *Itch Reported Outcome Patient*, ItchRO[Pt]) [2].

Na początku badania pacjenci odczuwali świąd na średnim poziomie 2,9 pkt (SD=0,55; mediana=3,0), oceniony w skali ItchRO na podstawie danych uzyskanych podczas porannych pomiarów. Nasilenie świądu w skali ItchRO(Obs) uległo znacznej poprawie od wartości początkowej o -1,6 pkt [95% CI: -1,9; -1,2] do 12. tygodnia i o -1,7 pkt [95% CI: -2,1; -1,4] do 18. tygodnia badania. W 22. tygodniu badania, podczas randomizowanego okresu odstawienia, zaobserwowano znaczące pogorszenie świądu, rozumiane jako wzrost wyniku w skali ItchRO(Obs), w grupie otrzymującej placebo o 1,7 pkt [95% CI: 1,2; 2,2], uzyskując wynik podobny do uzyskanego na początku badania. Jednocześnie zaobserwowano minimalne pogorszenie wyniku w grupie kontynuującej leczenie maraliksiybatem o 0,2 pkt [95% CI: -0,3; 0,7]. Pod koniec randomizowanego okresu odstawienia średnie wartości wynosiły 1,4 (SD=0,93) i 2,8 (SD=0,85) odpowiednio w grupie leczonej maraliksiybatem i stosującej placebo. Średnia różnica mierzona metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy grupami była istotna statystycznie.



Wykres 3. Zmiany nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. ItchRo[Obs] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*), MRX – maraliksiyat, PBO – placebo. † Grupa leczona MRX-PBO-MRX (n=16) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia (obszar zacieniony na fioletowo), podczas gdy grupa leczona MRX-MRX-MRX (n=13) nadal otrzymywała maraliksiyat. Linie przerywane przedstawiają dane nie pokazane między 98. a 156. tygodniem badania [1].



Wykres 4. Zmiany nasilenia świądu podczas randomizowanego okresu odstawienia w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. ItchRo[Obs] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*), SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*) [1].

Po zakończeniu randomizowanego okresu odstawienia wszyscy pacjenci ponownie otrzymali maraliksiyat a korzyści wynikające z przyjmowanego leczenia zaobserwowano szczególnie u tych, którzy wcześniej przyjmowali placebo. Wynik w skali ItchRO(Obs) uległ poprawie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania w całej populacji o -1,6 pkt [95% CI: -2,1; -1,1]. W 204. tygodniu badania, piętnastu uczestników nadal odczuwało łagodzenie nasilenia świądu z wynikiem -2,3 pkt [95%: -2,9; -1,7] pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania. Znaczący efekt leczenia był widoczny w pierwszym punkcie czasowym po uzyskaniu wartości początkowej (3. tydzień badania; -0,7 pkt, 95% CI: -1,0; -0,4), jak również w ciągu 2. tygodni od randomizowanego okresu odstawienia między grupą leczoną maraliksiybatem a grupą przyjmującą placebo (20. tydzień badania; MD=-0,8; 95% CI: -1,3; -0,3) [1]. Dwudziestu sześciu pacjentów (26/31, 84%,) doświadczyło klinicznie znaczącej poprawy nasilenia świądu (spadek o ≥ 1 punkt w skali ItchRO[Obs]) co najmniej raz w ciągu pierwszych 48. tygodni badania, a dwudziestu jeden spośród nich (75%, 21/28) zraportowało zmniejszenie wyniku w skali ItchRO(Obs) o ≥ 1 punkt w 48. tygodniu badania.

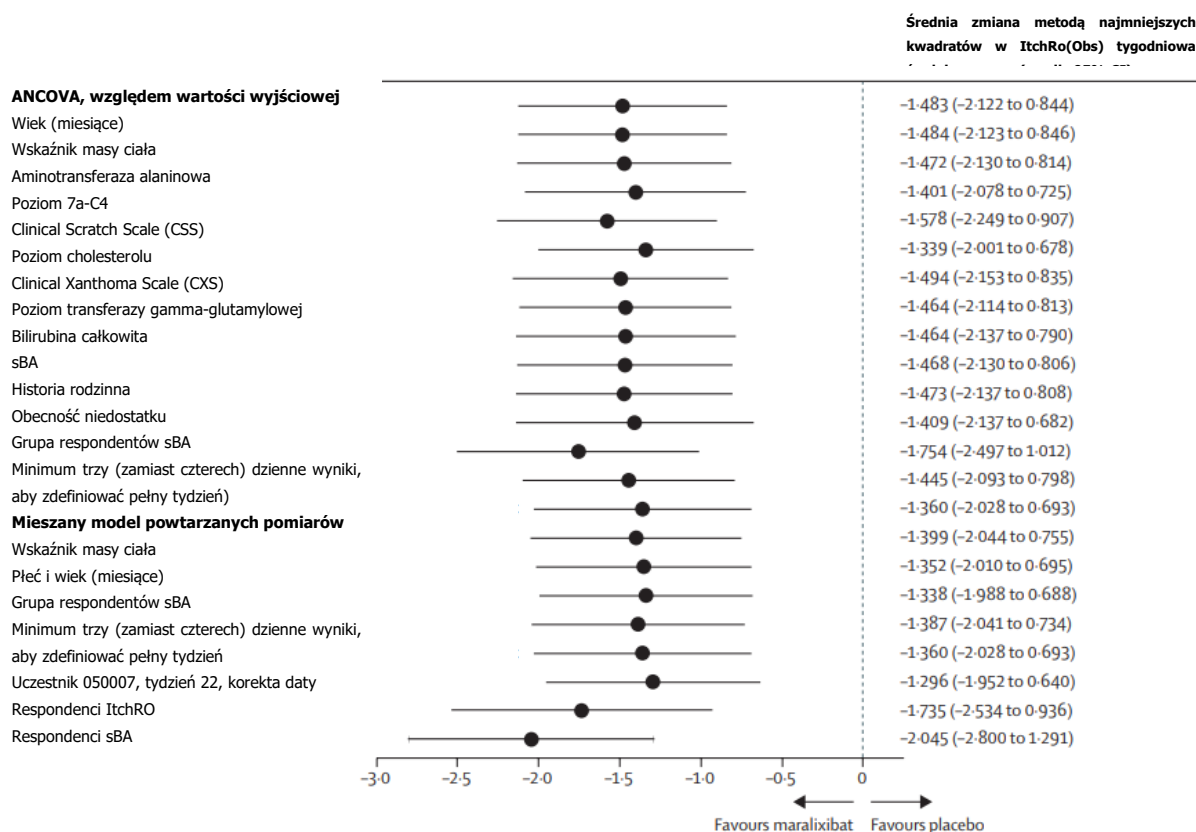
Wyniki w skali ItchRO(Pt) raportowane w dziennikach elektronicznych przez samych pacjentów były zgodne z wynikami w skali ItchRO(Obs).

Tabela 10. Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs) i ItchRO(Pt) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. Do 22. tygodnia badania)			Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15	
Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs)						
Tygodniowa średnia poranna punktacja, pkt [95% CI]*	-1,7 [-2,1; -1,4] p<0,05	0,2 [-0,3; 0,7] p>0,05	1,7 [1,2; 2,2] p<0,05	-1,6 [-2,1; -1,1] p<0,05	-2,3 [-2,9; -1,7] p<0,05	
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. Tydzień) MD [95% CI]*	-	-1,5 [-2,1; -0,8] p<0,05		-	-	
Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Pt)						
Tygodniowa średnia poranna punktacja, pkt [95% CI]*	-2,1 [-2,6; -1,5] n=14 p<0,05	-0,1 [-1,4; 1,2] n=5 p>0,05	1,8 [0,9; 2,7] n=9 p<0,05	-2,3 [-2,8; -1,7] n=14 p<0,05	-2,4 [-3,5; -1,3] n=6 p<0,05	
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. Tydzień) MD [95% CI]*	-	-2,0 [-3,0; -1,0] p<0,05		-	-	

* wartości podane w referencji; ItchRo[Obs] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*)
ItchRo[Pt] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. *Itch Reported Outcome Patient*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksibatu w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się z **istotnym statystycznie (p<0,05) zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym w skali ItchRO(Obs)** (MD=-1,5; 95% CI: -2,1; -0,8) **oraz w skali ItchRO(Pt)** (MD=-2,0; 95% CI: -3,0; -1,0) podczas randomizowanego okresu odstawienia.



Wykres 5. Analizy wrażliwości tygodniowego średniego wyniku w skali ItchRO(Obs) podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia) oceniające efekt leczenia przy jednoczesnym uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających. Wartości ujemne oznaczają poprawę świądu po leczeniu maraliksiybatem w porównaniu z placebo. 7a-C4 - 7a-hydroksy-4 cholesten-3-on; sBA - kwasy żółciowe w surowicy; ItchRO(Obs) – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora.

Wyniki analizy wrażliwości są spójne we wszystkich subpopulacjach.

Przeprowadzono także retrospektywną analizę danych odpowiedzi na leczenie maraliksiybatem zdefiniowanej a priori jako zmniejszenie o ≥ 1 punkt w punktacji ocenianej przez obserwatora w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. W sumie 27 pacjentów zostało włączonych do tej analizy. W 48. tygodniu badania u 20 pacjentów (74%) zaobserwowano klinicznie znaczącą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku ItchRO(Obs) o ≥ 1 punkt [3], [4], [5].

Tabela 11. Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych leczonych maraliksiybatem, cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [3].

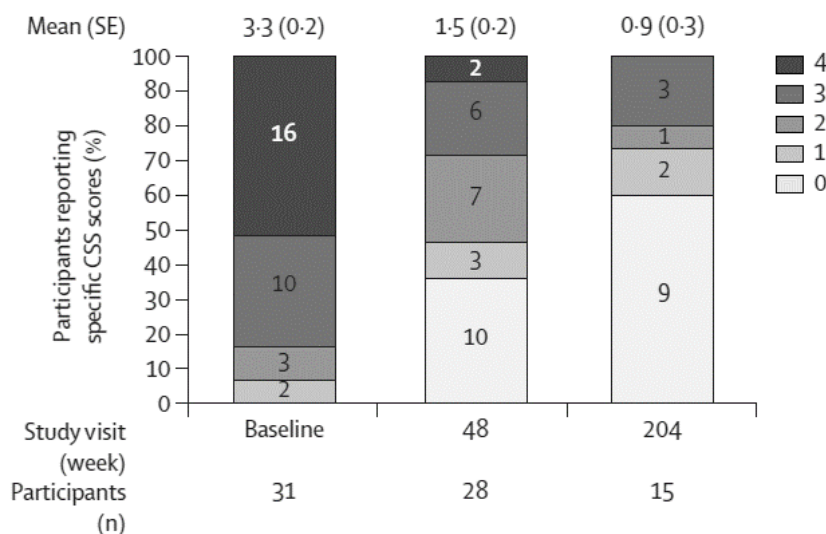
	Odpowiedź na leczenie w 48. tygodniu badania		Wartość p*
	Odpowiedź na leczenie, N=20	Brak odpowiedzi na leczenie, N=7	
Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs), średnia $\pm$ SD	2,97 $\pm$ 0,55	2,68 $\pm$ 0,58	0,25

* wartości podane w referencji; ItchRO(Obs) - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*).

Ocena nasilenia świądu za pomocą skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale, CSS*)

Nasilenie świądu oceniono także za pomocą skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale, CSS*). Wyniki uzyskane w skali CSS raportuje się w punktacji od 0 do 4, gdzie „0” oznacza „brak”, „1” oznacza „pocieranie/łagodne drapanie bez rozproszenia uwagi”, „2” oznacza „aktywne drapanie bez otarć”, „3” oznacza „widoczne otarcia” a „4” oznacza „okaleczenia skóry, krwotok, bliznowacenie”.

Wyniki w skali CSS były podobne do wyników uzyskanych w skali ItchRO(Obs), z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. i 48. tygodniu, która utrzymywała się do 204. tygodnia badania. Podczas randomizowanego okresu odstawienia, zaraportowano znaczące zwiększenie nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych w grupie placebo i niewielkie pogorszenie w grupie kontynuującej leczenie maraliksiybatem w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia; różnica między grupami była istotna statystycznie.



Wykres 6. Różnica w nasileniu świądu mierzonego przez uczestników za pomocą skali CSS na początku badania (w 18. tygodniu, ang. *baseline*) oraz w 48. i 204. tygodniu badania w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*), SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*). Liczby reprezentują liczbę pacjentów zgłaszających każdy z wyników punktowych w skali CSS [1].

Stosowanie maraliksiyat wiąże się z **istotnym statystycznie ($p < 0,05$)** zmniejszeniem nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych ocenianym w skali CSS, pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18., 48. i 204. tygodniu badania. W 18., 48. i 204. tygodniu, odpowiednio 20/29 (69%), 20/28 (71%) i 12/15 pacjentów (80%) uzyskało wyniki nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych od niskich do umiarkowanych (wyniki 0-2 w skali CSS).

Tabela 12. Zmiana punktacji w skali CSS od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

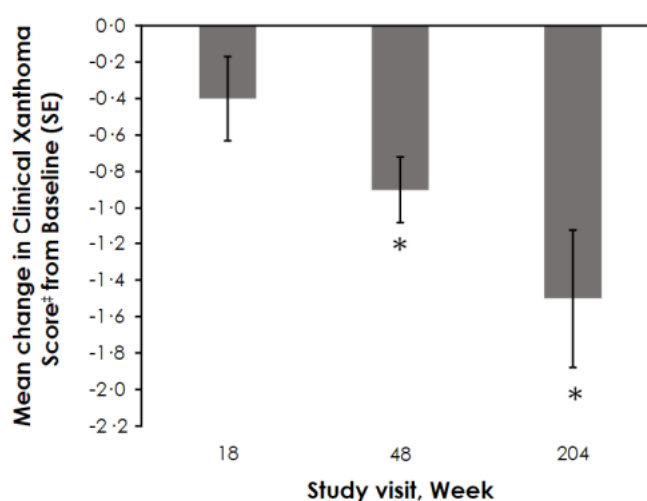
	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
Punktacja w skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>, CSS)					
Zmiana punktacji w skali CSS, pkt [95% CI]*	-1,8 [-2,3; -1,2] $p < 0,05$	0,4 [-0,4; 1,1] $p > 0,05$	1,6 [0,7; 2,4] $p < 0,05$	-1,8 [-2,3; -1,3] $p < 0,05$	-2,3 [-3,0; -1,7] $p < 0,05$
Porównanie pomiędzy maraliksiyatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-0,9 [-1,8; -0,1] $p < 0,05$		-	-

* wartości podane w referencji; CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksibatu w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszonym nasileniem drapania i zaawansowania zmian skórnych ocenianym w skali CSS** (ang. *Clinical Scratch Scale*) (MD=-0,9 pkt; 95% CI: -1,8; -0,1) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Ocena nasilenia kępek żółtych (ang. *Clinical Xanthoma Scale, CXS*)

Jednym z charakterystycznych dla cholestazy wątrobowej objawów są pojawiające się pod skórą złogi cholesterolu, zwane żółtakami. Do oceny nasilenia występowania kępek żółtych (żółtaków) oraz określenia stopnia, w jakim przeszkadzają lub ograniczają aktywność służy skala CXS (ang. *Clinical Xanthoma Scale*). Skala *Clinical Xanthoma Scale* wykorzystuje 5-stopniową skalę oceny, gdzie „0” oznacza „brak dowodów ksantomatozy”, „1” oznacza „mniej niż 20 rozproszonych pojedynczych zmian”, „2” oznacza „więcej niż 20 zmian, które nie zakłócają lub nie ograniczają aktywności”, „3” oznacza „dużą liczbę zmian, które ze względu na swoją dużą liczbę lub rozmiar powodują zniekształcenie twarzy lub kończyn”, „4” oznacza „żółtaki, które zakłócają funkcje (takie jak używanie rąk lub zdolność chodzenia) z powodu nadmiernego rozmiaru lub liczby”. Wyniki są odpowiednio uważane za minimalne, umiarkowane, oszpecające i powodujące niepełnosprawność [2].



Wykres 7. Zmiany w nasileniu występowania kępek żółtych mierzone przez klinicystów za pomocą skali CSX na początku badania (w 18. tygodniu, ang. *baseline*) oraz w 48. i 204. tygodniu badania w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, zgłaszających się z żółtakiem na początku badania. CSX - skala służąca ocenie nasilenia występowania kępek żółtych (ang. *Clinician Xanthoma Scale*), SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*). * 95% przedział ufności (CI) wyklucza zero (w porównaniu z punktem wyjściowym) [2].

U pacjentów, u których stwierdzono występowanie żółtaków na początku badania (n=14), nasilenie żółtaków w skali CXS uległo istotnej statystycznie redukcji pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu o -0,9 pkt (95% CI: -1,3; -0,5) i wartością początkową a wartością mierzoną

w 204. tygodniu o -1,5 pkt (95% CI: -2,4; -0,6). U żadnego z pacjentów nie pojawiły się nowe zmiany skórne podczas leczenia maraliksiybatem.

Tabela 13. Zmiana punktacji w skali CXS od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u pacjentów pediatrycznych, u których występowały żółtaki na początku badania, cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Porównani e pomiędzy maraliksiyb atem a placebo (22. tydzień)	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiybat, N=29	Maraliksiybat, N=13	Placebo, N=16		Maraliksiybat , N=27	Maraliksiybat, N=15
Punktacja w skali służącej ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale, CXS</i>) (n=14)						
Średnia w skali CXS dla pacjentów z obecnością żółtaków na początku badania [95% CI]*	-0,4 [-0,9; 0,1] p>0,05	-	-	-	-0,9 [-1,3 -0,5] p<0,05	-1,5 [-2,4; -0,6] p<0,05

* wartości podane w referencji; CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*).

Zmiany w parametrach związanych ze stanem wątroby oraz z ogólnym stanem zdrowia

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę poziomu cholesterolu w surowicy, 7α-C4 (7α-hydroksy-4-cholesten-3-on), czynnika wzrostu fibroblastów-19 (ang. *Fibroblast Growth Factor-19*, FGF-19), aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej), bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz zmiany wzrostu i masy ciała.

Poprawie wyniku w skali służącej ocenie nasilenia żółtaków (ang. *Clinical Xanthoma Scale, CXS*) towarzyszyło istotnie statystycznie obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18., 48. i 204. tygodniu badania, wzrost stężenia 7α-C4 od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. i 204. tygodniu badania i FGF-19 od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania. Zmniejszenie poziomu cholesterolu pomiędzy grupą przyjmującą maraliksiyat a grupą przyjmującą placebo podczas randomizowanego okresu było istotnie statycznie większe w grupie stosującej maraliksiyat.

Tabela 14. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, poziomu 7α-C4 (7α-hydroksy-4-cholesten-3-on) i czynnika wzrostu fibroblastów-19 (ang. *Fibroblast Growth Factor-19*, FGF-19), od wartości początkowej do wartości

mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
Poziom cholesterolu całkowitego					
mmol/L [95% CI]*	-2,3 [-3,6; -0,9] p<0,05	0,3 [-0,5; 1,0] p>0,05	2,0 [0,3; 3,4] p<0,05	-1,6 [-2,7; -0,5] p<0,05	-3,7 [-5,9; -1,6] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	-1,9 [-3,5; -0,4] p<0,05		-	-
Poziom 7α-C4 (7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu)					
nmol/L [95% CI]*	35,1 [12,1; 58,1] p<0,05	-16,5 [-55,3; 22,3] p>0,05	-20,4 [-48,2; 7,4] p>0,05	21,3 [-2,0; 44,7] p>0,05	40,9 [15,5; 66,2] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI]*	-	31,1 [1,0; 61,3] p<0,05		-	-
Poziom czynnika wzrostu fibroblastów-19 (ang. <i>Fibroblast Growth Factor-19</i> , FGF-19)					
pmol/L [95% CI]*	-19,9 [-40,2; 0,4] p>0,05	-	-	-16,1 [-38,7; 6,6] p>0,05	-9,5 [-17,2; -1,8] p<0,05

* wartości podane w referencji; 7α-C4 - (7α-hydroksy-4-cholesten-3-on); FGF-19 – czynnik wzrostu fibroblastów-19 (ang. *Fibroblast Growth Factor-19*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z istotnym statystycznie (p<0,05) zmniejszeniem poziomu cholesterolu całkowitego** (MD=-1,9; 95% CI: -3,5; -0,4) oraz **poziomu 7α-C4** (MD=31,1; 95% CI: 1,0; 61,3) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Na początku badania pacjenci mieli podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (181 μmol/l; SD=108,6), aminotransferazy asparaginianowej (168 μmol/l; SD=75,9) i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy (104,1 μmol/l; SD=98,82).

Tabela 15. Zmiana parametrów biochemicznych odzwierciedlających stan wątroby od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
ALT, IU/L					
Średnia [95% CI]*	-1 [-33; 31] p>0,05	43 [8; 78] p<0,05	13 [-12; 37] p>0,05	18 [-15; 50] p>0,05	71 [-4; 147] p>0,05
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] p>0,05	42 [11; 73] p<0,05	37 [5; 70] p<0,05	14 [-7; 35] p>0,05	43 [-3; 88] p>0,05
Mediana (IQR)*	-1 (-33; 21)	29 (-3; 98)	14 (-4; 64)	23 (-18; 36)	48 (-30; 73)
GGT, U/L					
Średnia [95% CI]*	29 [-36; 93] p>0,05	32 [-46; 109] p>0,05	-34 [-146; 78] p>0,05	25 [-42; 92] p>0,05	-7 [-123; 109] p>0,05
Mediana (IQR)*	22 (-18; 129)	26 (0; 65)	-13 (-155; 114)	6 (-49; 99)	-33 (-116; 124)
Bilirubina całkowita, µmol/L					
Średnia [95% CI]*	-8,0 [-17,2; 1,3] p>0,05	7,5 [-5,4; 20,4] p>0,05	6,1 [-1,4; 13,6] p>0,05	0,5 [-11,9; 13,0] p>0,05	-18,1 [-37,9; 1,6] p>0,05
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, µmol/L					
Średnia [95% CI]*	-8,6 [-15,3; -1,9] p<0,05	1,9 [-5,9; 9,6] p>0,05	2,7 [-3,1; 8,6] p>0,05	-4,1 [-9,7; 1,5] p>0,05	-19,6 [-37,6; -1,7] p<0,05
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)

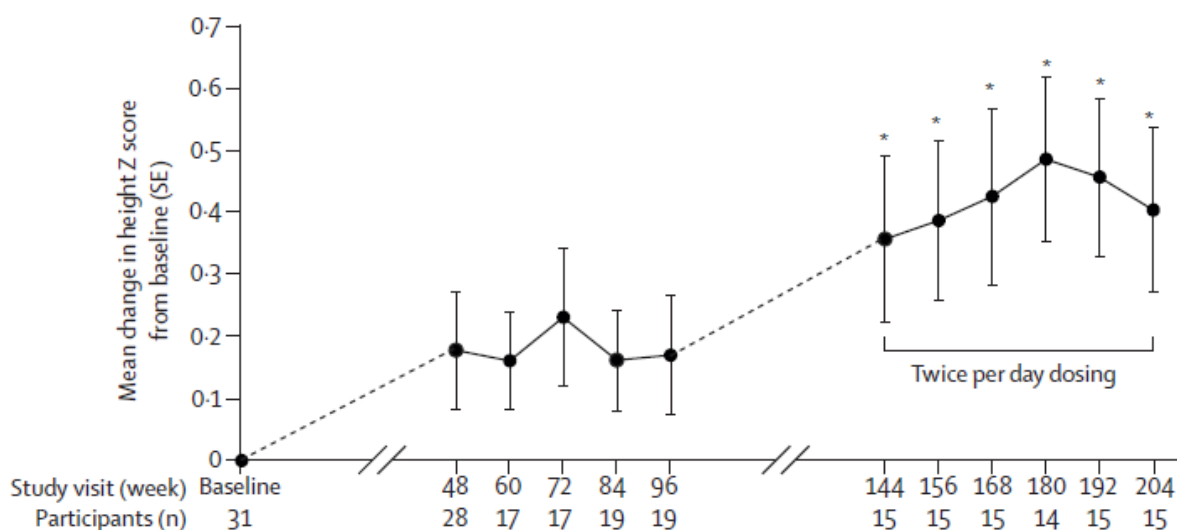
* wartości podane w referencji; ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*).

Stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a wiąże się **z istotną statystycznie (p<0,05)** redukcją średniego poziomu bilirubiny bezpośredniej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania (MD=-8,6; 95% CI: -15,3; -1,9), wzrostem średniego poziomu aminotransferazy alaninowej (MD=43; 95% CI: 8; 78) i aminotransferazy asparaginianowej (MD=42; 95% CI: 11; 73) podczas randomizowanego okresu odstawienia i redukcją średniego poziomu bilirubiny bezpośredniej (MD=-6,8; 95% CI: -35,9; -1,7)

między wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania. Nie odnotowano **istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$)** w zmianie średniego poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy i bilirubiny całkowitej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania; średniego poziomu gamma-glutamylotransferazy, bilirubiny całkowitej i bilirubiny bezpośredniej podczas randomizowanego okresu; średniego poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, bilirubiny całkowitej i bilirubiny bezpośredniej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania i średniego poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy i bilirubiny całkowitej pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany poziomu fosfatazy alkalicznej ($p = 0,7455$) pomiędzy 18 a 22 tygodniem badania [13].

Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano także zmianę wzrostu i wagi w skali Z-score. Średni wzrost w skali z-score nie wzrósł istotnie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. W przypadku 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie do 204. tygodnia, wskaźnik z-score dotyczący wzrostu uległ znacznej poprawie w stosunku do wartości wyjściowych a wynik z-score dotyczący masy ciała wykazywał tendencję wzrostową od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu.



Wykres 8. Zmiany wzrostu w skali z-score u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. Baseline - linia bazowa; SE - błąd standardowy. Począwszy od 144. tygodnia, na rycinie przedstawiono dane z grupy 15 uczestników, z wyjątkiem 180. tygodnia, w którym nie uzyskano dostępu do danych od jednego pacjenta. Linie przerywane przedstawiają dane, których nie pokazano między linią bazową a 48. tygodniem oraz między 96. a 144. tygodniem [1].

Tabela 16. Zmiany wzrostu i masy ciała w skali z-score od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. Tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. Do 22. Tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
Wzrost w skali z-score					
Średnia [95% CI]*	0,12 [-0,04; 0,29] p>0,05	-	-	0,18 [-0,02; 0,37] p>0,05	0,40 [0,12; 0,69] p<0,05
Masa ciała w skali z-score					
Średnia [95% CI]*	0,02 [-0,10; 0,14] p>0,05	-	-	0,02 [-0,15; 0,18] p>0,05	0,16 [-0,25; 0,58] p>0,05

* wartości podane w referencji.

Jakość życia związana ze zdrowiem i zmęczenie w skali PedsQL (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*)

Jakość życia i zmęczenie oceniono za pomocą modułowego kwestionariusza przeznaczanego do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health Related Quality of Life, HRQoL*) u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL*) w czterech domenach funkcjonalnych: fizycznej, emocjonalnej, społecznej i edukacyjnej. Dla każdej domeny PedsQL zastosowano 5-punktową skalę odpowiedzi, gdzie „0” oznacza „nigdy”, „1” oznacza „prawie nigdy”, „2” oznacza „czasami”, „3” oznacza „często” a „4” oznacza „prawie zawsze”. Zgodnie z instrukcjami, pozycje zostały odwrócone i przekształcone liniowo do skali od 0 do 100, tak aby wyższe wyniki wskazywały na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Aby odwrócić wynik, elementy skali 0–4 przekształcano na 0–100 w następujący sposób: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. Wyniki skali obliczono jako sumę całkowitej liczby pozycji podzieloną przez liczbę pozycji, na które udzielono odpowiedzi. Do oceny zmęczenia wykorzystano Wielowymiarową Skalę Zmęczenia PedsQL, która określa zmęczenie w trzech podskalach: ogólne zmęczenie, zmęczenie podczas snu/odpoczynku i zmęczenie psychiczne [2], [3].

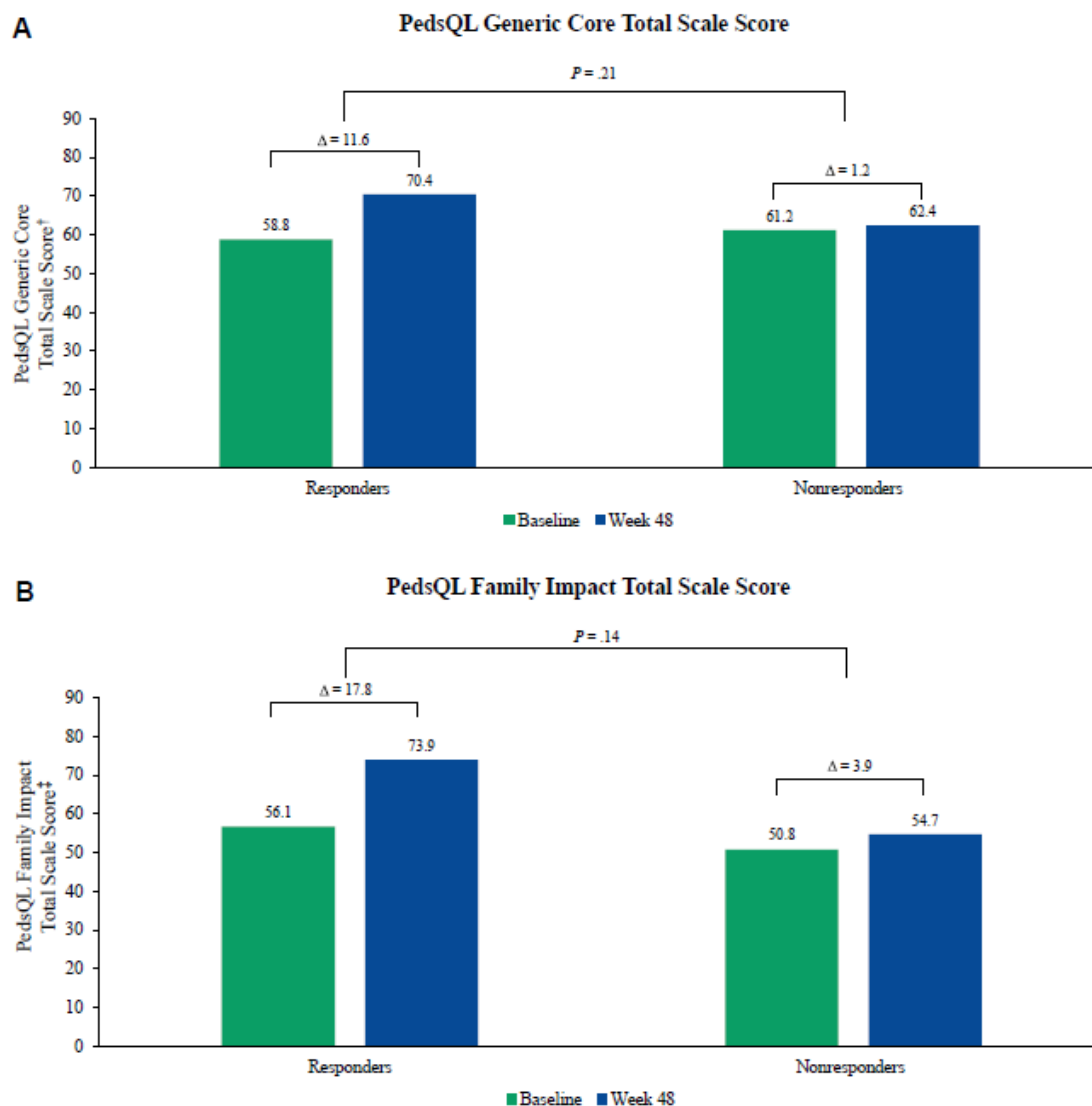
Jakość życia pacjentów, obliczona jako średni wynik w skali PedsQL uległa znacznej poprawie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. i 48. tygodniu badania. Odczuwanie zmęczenia, oceniane w odpowiedniej domenie skali PedsQL, uległo znacznej poprawie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18., 48. i 204. tygodniu badania.

Tabela 17. Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

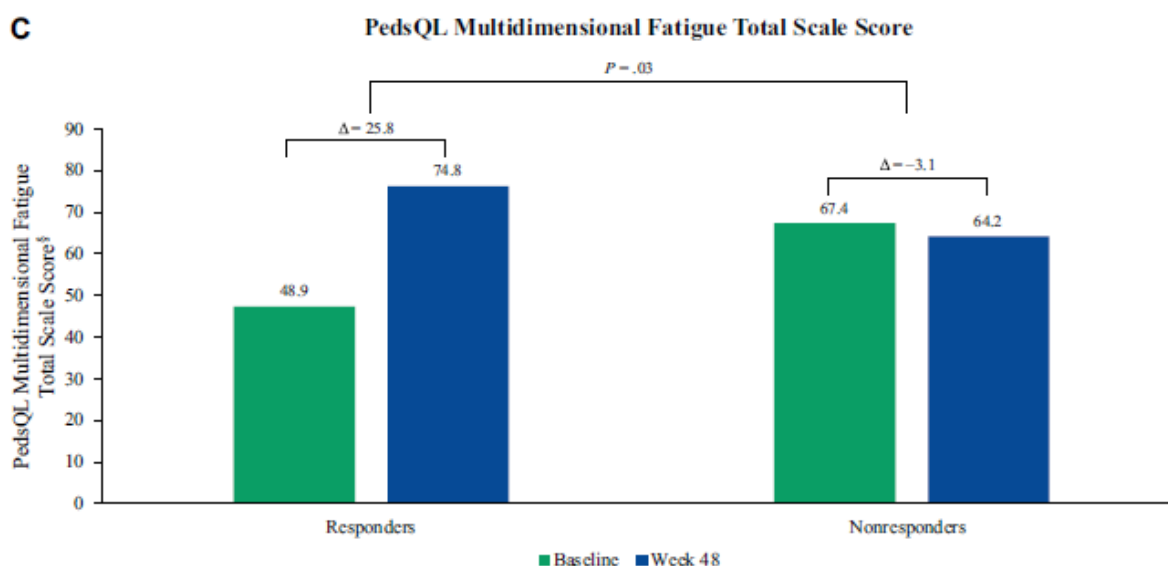
	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	Maraliksiyat, N=27	Maraliksiyat, N=15
Jakość życia w skali PedsQL					
Ogólna punktacja w PedsQL [95% CI] Wartość p*	11 [4,4; 17,0] p<0,05	-8 [-17; 1] p>0,05	-8 [-17; 0] p>0,05	9 [2; 16] p<0,05	9 [-2; 21] p>0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI] Wartość p*	-	2 [-10; 15] p>0,05 p<0,05^		-	-
Zmęczenie w skali PedsQL					
Pkt [95% CI] Wartość p*	20 [9; 32] p<0,05	-4 [-17; 10] p>0,05	-17 [-36; 3] p>0,05	20 [9; 32] p<0,05	17 [6; 29] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI] Wartość p*	-	14 [-3; 31] p>0,05		-	-

* wartości podane w referencji; ^ w referencji wyniki te są wskazane jako istotne statystycznie z istotnością na poziomie 95% CI (wykluczającej 0). W opinii Autorów analizy wynik nie jest istotny statystycznie z uwagi na to, że przedział ufności zawiera „0”. PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiybatu w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w jakości życia związanej ze stanem zdrowia** (MD=2; 95% CI: -10; 15) oraz **zmęczenia ocenianych w skali PedsQL** (MD=14; 95% CI: -3; 31) podczas randomizowanego okresu odstawienia.



Wykres 9. A) zmiana wyniku w ogólnej skali podstawowej (ang. *Generic Core Total Scale Score*) kwestionariusza PedsQL. **B)** całkowity wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę (ang. *Family Impact Total Scale Score*) kwestionariusza PedsQL. Zmiana wyników jakości życia zależnej od zdrowia od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u pacjentów z odpowiedzią (ang. *responders*) i brakiem odpowiedzi na leczenie (ang. *nonresponders*) maraliksiybatem. Dane to średnie $\pm$ SD. † dla $n=27$ pacjentów dostępne były dane z ogólnej skali podstawowej na początku badania i w 48. tygodniu; ‡ dla $n=26$ pacjentów dostępne były wyniki w skali wpływu na rodzinę na początku badania i w 48. tygodniu; u jednego pacjenta brakowało danych w 48. tygodniu [3].



Wykres 10. Wynik w wielowymiarowej skali zmęczenia (ang. *Multidimensional Fatigue Total Scale Score*) w kwestionariuszu PedsQL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u pacjentów z odpowiedzią (ang. *responders*) i brakiem odpowiedzi na leczenie (ang. *nonresponders*) maraliksiybatem. Dane to średnie $\pm$ SD. * dla $n=26$ pacjentów dostępne były dane dla skali do oceny wpływu na rodzinę na początku badania i w 48. tygodniu; u jednego pacjenta brakowało danych w 48. tygodniu [3].

W retrospektywnej analizie Kamath i wsp. 2023 [3], jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą ogólnej skali podstawowej *4.0 Generic Core Scales* oraz modułu do oceny wpływu na rodzinę *Family Impact* kwestionariusza *Pediatric Quality of Life Inventory* a zmęczenie w Wielowymiarowej Skali Zmęczenia (ang. *Multidimensional Fatigue Total Scale Score*). Wyniki zostały zebrane prospektywnie za pośrednictwem raportu opiekuna na początku badania oraz w 18., 22. i 48. tygodniu badania, a następnie przeanalizowane retrospektywnie od punktu początkowego do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania.

Wyjściowy średni (SD) wynik w ogólnej skali podstawowej (ang. *Generic Core Total Scale Score*) kwestionariusza PedsQL wynosił 58,8 (17,9) u osób odpowiadających i 61,2 (15,1) u osób nieodpowiadających na leczenie. Wyjściowy wynik dla modułu do oceny wpływu na rodzinę (ang. *Family Impact Total Scale Score*) kwestionariusza PedsQL wśród osób odpowiadających i nieodpowiadających wyniósł odpowiednio 56,1 (19,2) i 50,8 (18,5). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie, uzyskali wyjściowy średni (SD) wynik w Wielowymiarowej Skali Zmęczenia wynoszący 48,9 (22,0), co było wartością niższą niż u osób nieodpowiadających na leczenie; w tej grupie pacjentów wynik wyniósł 67,4 (20,9); $p=0,15$ [3].

Pacjenci odpowiadający na leczenie maraliksiybatem (osoby z odpowiedzią według punktacji ItchRO[Obs]) doświadczyli klinicznie znaczącej poprawy w jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania [3], [4]. W

przeciwieństwie do tego, średnia zmiana wyników HRQoL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania dla osób nieodpowiadających nie była istotna klinicznie. Średnia (SD) zmiana wyniku w Wielowymiarowej Skali Zmęczenia wyniosła +25,8 (SD=23,0) dla osób odpowiadających na leczenie, i była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z -3,1 (19,8) dla osób nieodpowiadających na leczenie ($p=0,03$). Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku wyniku modułu do oceny wpływu na rodzinę (średnia $\pm$ SD: +17,8 $\pm$ 23,4 dla osób odpowiadających na leczenie w porównaniu z +3,9 $\pm$ 7,8 w przypadku osób nieodpowiadających; $p=0,14$) i wyniku w ogólnej skali podstawowej kwestionariusza PedsQL (średnia $\pm$ SD: +11,6 $\pm$ 20,3 u osób z odpowiedzią vs +1,2 $\pm$ 11,1 u osób nieodpowiadających; $p=0,21$) [3].

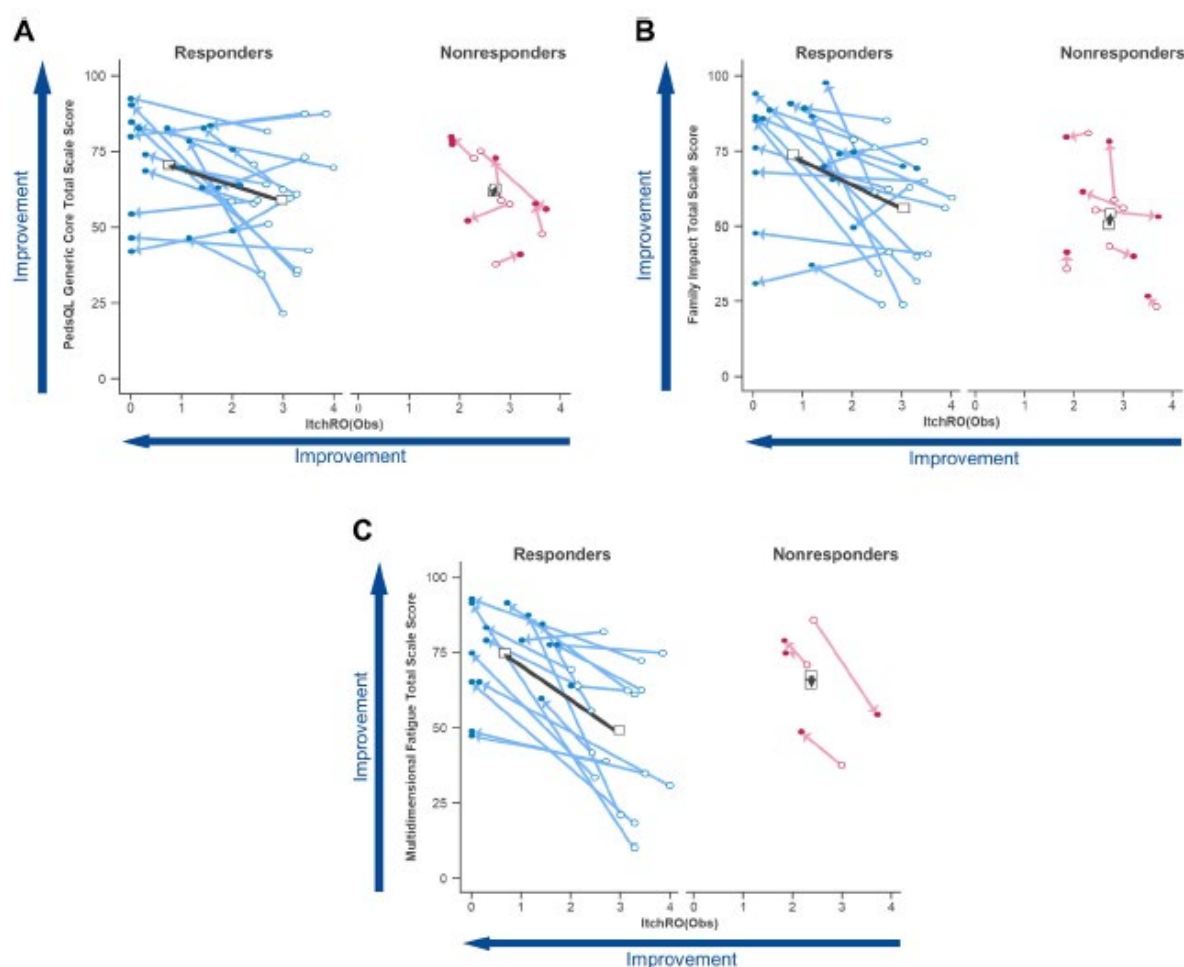
Tabela 18. Zmiana wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania, oraz u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [3].

	Wynik w ogólnej skali podstawowej (ang. <i>Generic Core Total Scale Score</i>) kwestionariusza PedsQL †	Wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę (ang. <i>Family Impact Total Scale Score</i>) kwestionariusza PedsQL ‡	Wynik w Wielowymiarowej Skali Zmęczenia ¥
HRQoL na początku badania, średnia $\pm$ SD*			
Ogólnie, N=27	59,4 $\pm$ 17,0	54,7 $\pm$ 18,8	52,5 $\pm$ 22,5
Odpowiadający na leczenie, N=20	58,8 $\pm$ 17,9	56,1 $\pm$ 19,2	48,9 $\pm$ 22,0
Nieodpowiadający na leczenie, N=7	61,2 $\pm$ 15,1	50,8 $\pm$ 18,5	67,4 $\pm$ 20,9
Wartość p*	0,75	0,53	0,15
HRQoL w 48. tygodniu badania, średnia $\pm$ SD*			
Ogólnie, N=27	68,3 $\pm$ 15,5	68,7 $\pm$ 21,1	72,8 $\pm$ 14,7
Odpowiadający na leczenie, N=20	70,4 $\pm$ 15,7	73,9 $\pm$ 19,6	74,8 $\pm$ 14,3
Nieodpowiadający na leczenie, N=7	62,4 $\pm$ 14,5	54,7 $\pm$ 20,0	64,2 $\pm$ 15,1
Wartość p*	0,25	0,04	0,21
Zmiana HRQoL od wartości początkowej do 48. tygodnia badania, średnia $\pm$ SD*			
Ogólnie, N=27	8,9 $\pm$ 18,7	14,0 $\pm$ 21,2	20,3 $\pm$ 24,9
Odpowiadający na leczenie, N=20	11,6 $\pm$ 20,3	17,8 $\pm$ 23,4	25,8 $\pm$ 23,0
Nieodpowiadający na leczenie, N=7	1,2 $\pm$ 11,1	3,9 $\pm$ 7,8	-3,1 $\pm$ 19,8
Wartość p*	0,21	0,14	0,03

* wartości podane w referencji; PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); HRQoL - jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*). † n=27 pacjentów

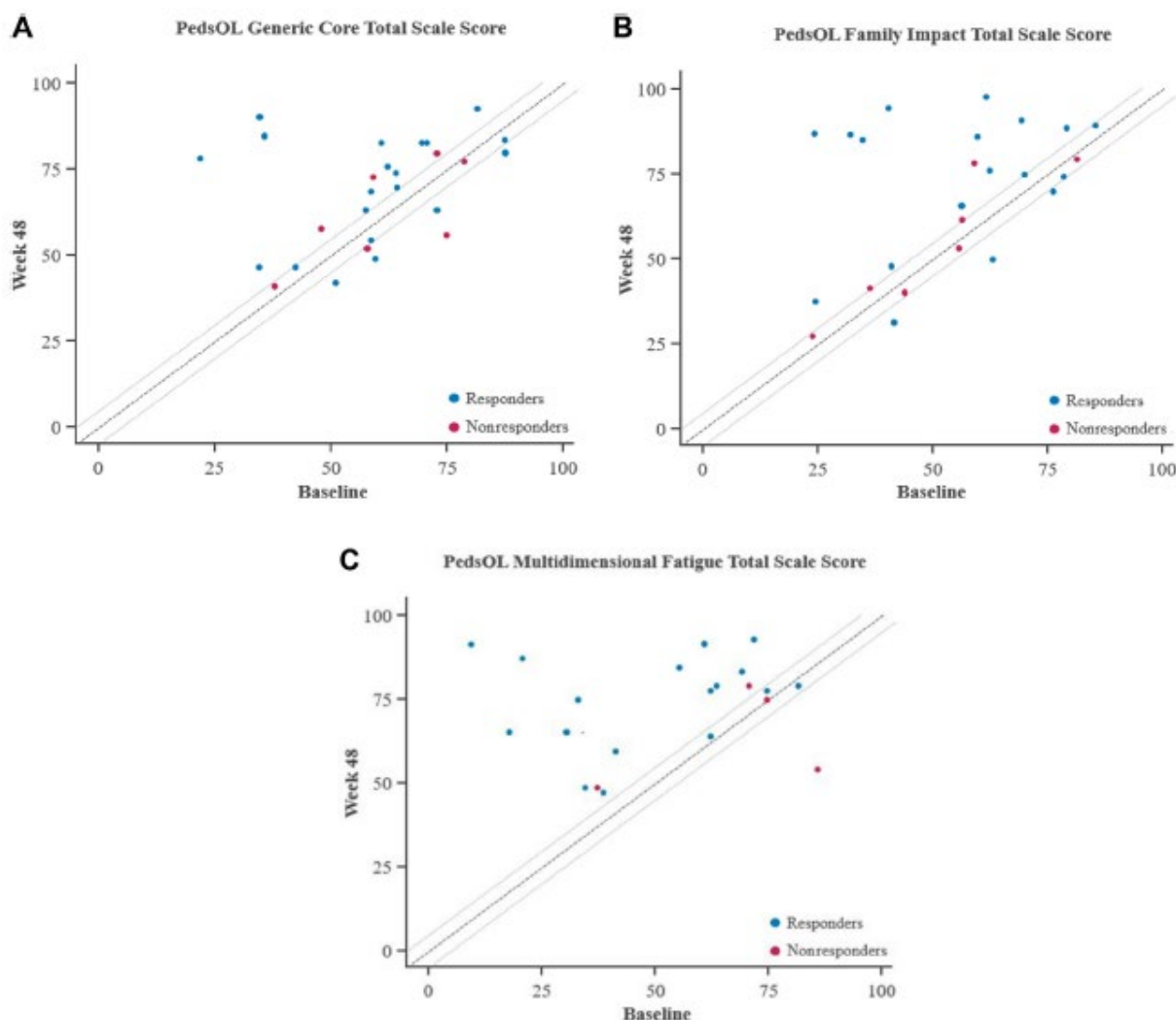
miało dostępne dane w ogólnej skali podstawowej (ang. *Generic Core Total Scale Score*) kwestionariusza PedsQL na początku badania i w 48. tygodniu; ‡ n=26 pacjentów miało dostępne dane z modułu wpływu na rodzinę (ang. *Family Impact Total Scale Score*) kwestionariusza PedsQL na początku badania i w 48. tygodniu; u jednego pacjenta brakowało danych w 48. tygodniu; ¥ u n=21 pacjentów dostępne były dane z wielowymiarowej skali zmęczenia na początku badania i w 48. tygodniu; sześciu pacjentów miało brakujące dane w 48. tygodniu.

Dane pochodzące od poszczególnych pacjentów wskazują, że odpowiedź na leczenie, zgodnie ze statusem odpowiedzi na leczenie według punktacji w skali ItchRO(Obs) w 48. tygodniu badania, była konsekwentnie związana z klinicznie znaczącą poprawą w ogólnej skali podstawowej i module do oceny wpływu na rodzinę kwestionariusza PedsQL.



Wykres 11. Wyniki jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) na początku badania i w 48. tygodniu badania zgodnie ze statusem odpowiedzi na leczenie według punktacji ItchRO(Obs). A) wynik w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL; B) wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL; C) wynik w wielowymiarowej skali zmęczenia. Niewypełnione kwadraty i czarne strzałki przedstawiają średnią odpowiedź na leczenie i wartości HRQoL na początku badania i w 48. tygodniu wśród wszystkich osób, które odpowiedziały i nie odpowiedziały na leczenie. Indywidualne zmiany od wartości początkowej (niewypełnione kółka) do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania (wypełnione kółka) są pokazane dla osób

odpowiadających na leczenie (niebieskie kółka i strzałki) i osób nieodpowiadających (czerwone kółka i strzałki). Wszystkie strzałki kierunkowe są zgodne ze wzrostem/spadkiem wyniku.



Wykres 12. Wyniki jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) na początku badania w stosunku do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania zgodnie ze statusem odpowiedzi na leczenie według punktacji ItchRO(Obs. A) wynik w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL; B) wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL; C) wynik w wielowymiarowej skali zmęczenia. Szare linie przerywane reprezentują 1-punktową minimalną różnicę istotną statystycznie w HRQoL od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu (±5 punktów). Każde kółko reprezentuje jednego pacjenta (niebieskie kółko to osoba odpowiadająca; różowe kółko to osoba nieodpowiadająca na leczenie). Pacjenci poza szarymi liniami przerywanymi doświadczyli zmiany HRQoL większej niż minimalna różnica istotna statystycznie. Kropkowana czarna linia oznacza brak zmiany HRQoL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Wszyscy pacjenci po lewej stronie czarnej linii doświadczyli wzrostu HRQoL od wartości początkowej, a pacjenci po prawej stronie czarnej linii doświadczyli zmniejszenia HRQoL od wartości początkowej.

Bezwzględne zmiany w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL, w wynikach modułu do oceny wpływu na rodzinę i wielowymiarowej skali zmęczenia, zgodnie ze zmianą wyniku ItchRO(Obs) od wartości wyjściowej dla każdego pacjenta, przedstawiono poniżej. 5-punktową zmianę w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL zaobserwowano u 13 z 20 (65%) osób, które odpowiedziały i u 3 z 7 (43%) osób, które nie odpowiedziały na leczenie ($p=0,39$); u 10 z 20 (50%) osób, które odpowiedziały na leczenie i u 2 z 7 (29%) osób, które nie odpowiedziały, zaobserwowano zmianę o 10 punktów ($p=0,41$). Podobny wzorec zaobserwowano dla wyniku modułu do oceny wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL i wyniku w wielowymiarowej skali zmęczenia, z wyższym odsetkiem osób odpowiadających, które osiągnęły 5- i 10-punktowe zmiany w porównaniu z osobami, które nie odpowiedziały na leczenie [3].

Wielowymiarowa analiza regresji liniowej wykazała, że odpowiedź na leczenie zgodnie ze zmianą punktacji ItchRO(Obs) była związana z klinicznie znaczącą poprawą (definiowaną jako zmiana o ponad 4-5 punktów) we wszystkich trzech domenach HRQoL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Wyniki te były najbardziej istotne w przypadku modułu do oceny wpływu na rodzinę. Kontrolując wyjściowy wynik modułu, wyniki ItchRO(Obs) pacjentów odpowiadających na leczenie wzrosły średnio o 16,9 punktu, ponad 3 razy więcej niż minimalna różnica istotna klinicznie wynosząca 5 punktów, w ciągu 48. tygodni w porównaniu z osobami, które nie odpowiedziały na leczenie ($p<0,05$). Dostosowując czas interakcji pomiędzy odpowiedzią na leczenie a początkową HRQoL, wyniki modelu wskazują, że osoby z niższym wynikiem modułu do oceny wpływu na rodzinę na początku badania miały średnio większą poprawę HRQoL w 48. tygodniu w porównaniu z osobami, które uzyskały wyższy całkowity wynik na początku badania [3], [4], [5].

Nieistotne statystycznie oszacowania punktowe zaobserwowano w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL oraz wielowymiarowej ogólnej skali zmęczenia. Kontrolując wyjściowy wynik w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL, całkowity wynik osób odpowiadających na leczenie wzrósł średnio o 8,8 punktu ($p=0,19$), czyli był prawie dwukrotnie wyższy niż minimalna różnica istotna klinicznie, w porównaniu z osobami nieodpowiadającymi na leczenie. Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, z takim samym wyjściowym wynikiem w wielowymiarowej skali zmęczenia uzyskali średni całkowity wzrost wyniku o 13,9 punktu ($p=0,11$), prawie 3 razy wyższy niż minimalna różnica istotna klinicznie, w porównaniu z osobami, które nie odpowiadały na leczenie maraliksiybatem [3].

Spośród 19 domen w obrębie jakości życia związanej ze stanem zdrowia wybranych do indywidualnej analizy, w obrębie następujących 6 domen związanych ze snem wykazano istotnie statystycznie większe zmiany od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u osób odpowiadających na leczenie w porównaniu z osobami nieodpowiadającymi: problemy ze snem ($\Delta=45,4$, $p=0,001$), uczucie zmęczenia ($\Delta=40,1$, $p=0,03$), dużo snu ($\Delta=55,2$, $P=0,014$), trudności z przespaniem nocy

($\Delta=52,9$, $p=0,003$), uczucie zmęczenia po przebudzeniu ($\Delta=72,4$, $p<0,001$) i drzemki ($\Delta=40,4$, $p=0,02$) [3], [4], [5].

Tabela 19. Zmiana wyniku w domenach jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [3].

	Cała populacja, N=27	Odpowiedź na leczenie definiowana na podstawie zmiany punktacji w skali ItchRO(Obs) w 48. tygodniu badania		Wartość p*
		Odpowiedź na leczenie, N=20	Brak odpowiedzi na leczenie, N=7	
Ogólna skala podstawowa w kwestionariuszu PedsQL, średnia ± SD*				
Domena emocjonalna: problemy ze snem	40,74 ± 34,07	52,50 ± 27,98	7,14 ± 27,82	0,001
Domena fizyczna: problem z uczestnictwem w aktywnej zabawie lub ćwiczeniu	12,96 ± 40,65	12,50 ± 38,47	14,29 ± 49,70	0,92
Domena edukacyjna: opuszczanie szkoły/przedszkola, aby pójść do lekarza lub szpitala	13,16 ± 25,51	12,50 ± 27,39	16,67 ± 14,43	0,80
Domena społeczna: problem z zabawą z innymi dziećmi	0,00 ± 31,08	2,63 ± 33,22	-12,50 ± 14,43	0,39
Domena społeczna: pacjent nie jest w stanie robić rzeczy, które mogą inne dzieci w jego wieku	6,52 ± 33,89	7,89 ± 35,41	0,00 ± 28,87	0,68
Moduł do oceny wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL, średnia ± SD*				
Komunikacja: trudno rozmawiać o zdrowiu dziecka z innymi	14,42 ± 33,30	19,74 ± 32,89	0,00 ± 32,27	0,19
Domena emocjonalna: uczucie niepokoju	15,38 ± 42,47	17,11 ± 39,13	10,71 ± 53,73	0,74
Domena fizyczna: uczucie zmęczenia w ciągu dnia	27,88 ± 31,88	32,89 ± 33,39	14,29 ± 24,40	0,19
Domena społeczna: odizolowany od innych	3,85 ± 34,42	6,58 ± 36,17	-3,57 ± 30,37	0,52
Domena społeczna: trudno znaleźć czas na zajęcia towarzyskie	13,46 ± 35,52	14,47 ± 39,37	10,71 ± 24,04	0,82
Domena społeczna: za mało energii na działania społeczne	13,46 ± 36,22	14,47 ± 41,93	10,71 ± 13,36	0,82
Zmartwienia: martwienie się o przyszłość dziecka	15,38 ± 29,22	14,47 ± 31,53	17,86 ± 23,78	0,80
Wielowymiarowa skala zmęczenia, średnia ± SD*				
Domena poznawcza: trudność w utrzymaniu/skupieniu uwagi	28,57 ± 34,72	32,35 ± 35,09	12,50 ± 32,27	0,32
Ogólne: uczucie zmęczenia	26,19 ± 33,98	33,82 ± 26,43	-6,25 ± 47,32	0,003

	Cała populacja, N=27	Odpowiedź na leczenie definiowana na podstawie zmiany punktacji w skali ItchRO(Obs) w 48. tygodniu badania		Wartość p*
		Odpowiedź na leczenie, N=20	Brak odpowiedzi na leczenie, N=7	
Sen/odpoczynek: duża senność	7,14 ± 41,94	17,65 ± 35,09	-37,50 ± 43,30	0,014
Sen/odpoczynek: trudność ze snem w nocy	42,86 ± 34,59	52,94 ± 30,47	0,00 ± 0,00	0,003
Sen/odpoczynek: uczucie zmęczenia, po przebudzeniu	27,38 ± 42,50	41,18 ± 27,87	-31,25 ± 47,32	<0,001
Sen/odpoczynek: dużo odpoczynku	15,48 ± 44,35	23,53 ± 39,99	-18,75 ± 51,54	0,09
Sen/odpoczynek: dużo drzemek	20,24 ± 32,32	27,94 ± 30,47	-12,50 ± 14,43	0,02

* wartości podane w referencji; PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*). Wartości P służą do porównania średnich wyników zgodnie ze statusem odpowiedzi na leczenie i zostały obliczone przy użyciu testu t lub ANOVA dla zmiennych ciągłych.

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI® (MARALIKSYBAT W POSTACI ROZTWORU DOUSTNEGO) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A – badanie o akronimie ICONIC

Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę maraliksibatu. Średni czas leczenia wynosił 2,6 roku (135 tygodni; zakres od 5. do 228. tygodni, rozstęp międzykwartylowy od 49. do 218. tygodni). Leczenie maraliksibatem było przez cały czas dobrze tolerowane [1].

Zmiana dawkowania

W ciągu 204. tygodni badania dawkę maraliksibatu zmniejszono u 2 uczestników. U jednego z nich wystąpił wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (przy dawce 380 µg/kg dwa razy na dobę; prawdopodobnie związany z leczeniem) bez jednoczesnej zmiany stężenia bilirubiny, a u drugiego pacjenta wystąpiła okresowa biegunka (przy dawce 513 µg/kg masy ciała/raz dziennie, podzielonej na 380 µg/kg masy ciała rano i 133 µg/kg masy ciała po południu). Żaden z pacjentów nie doświadczył dalszych komplikacji ani następstw klinicznych i każdy był w stanie kontynuować leczenie. U osób kontynuujących terapię długotrwale i otrzymujących leczenie maraliksibatem dwa razy na dobę, aktywność aminotransferazy alaninowej nie uległa istotnemu statystycznie zwiększeniu w porównaniu z wartością początkową. Nie odnotowano wzrostu innych markerów związanych z uszkodzeniem wątroby, w tym poziomu bilirubiny [1].

Zdarzenia niepożądane

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE) w randomizowanym okresie odstawienia w grupie pacjentów stosujących maraliksiybat był mniejszy w porównaniu z grupą, która przyjmowała placebo, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1], [2].

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) RR [95% CI] Wartość p^	Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długotrwałego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)
	Maraliksiybat, N=31	Maraliksiybat, N=13	Placebo, N=16		Maraliksiybat, N=29	Maraliksiybat, N=23
≥1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
n (%)*	30/31 (97%)	7/13 (54%)	12/16 (75%)	RR=0,72 [0,37; 1,24] p>0,05	25/29 (86%)	23/23 (100%)
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem ^a						
n (%)*	12/31 (39%)	1/13 (8%)	3/16 (19%)	RR=0,41 [0,06; 2,51] p>0,05	1/29 (3%)	8/23 (35%)
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do odstawienia zastosowanego leczenia ^b						
n (%)*	2/31 (7%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	1/29 (3%)	2/23 (9%)

* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych podanych w referencji; ^a każdy TEAE, który został określony przez badacza jako związany lub prawdopodobnie związany z badanym lekiem, jest uważany za potencjalnie związany z badanym lekiem; ^b były 2 przypadki przerwania leczenia z powodu TEAE podczas otwartego okresu badania; 1 uczestnik przerwał udział w badaniu z powodu SAE uznanego przez badacza za niezwiązane z maraliksiybatem (pourazowe krwiaki nadtwardówkowe i podtwardówkowe), TEAE u 1 uczestnika zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie związane z maraliksiybatem (gronkowcowe zakażenie rąk). W okresie stabilnego dawkowania 1 uczestnik przerwał leczenie z powodu TEAE, które badacz uznał za niezwiązane z maraliksiybatem (podwyższony poziom bilirubiny w surowicy). TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiybatu w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- **≥ 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia;**
- **zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z badanym leczeniem;**
- **zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do odstawienia badanego leczenia;**

podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE) miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i charakter samoograniczający się. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, występującymi z częstością $\geq 10\%$ uczestników w dowolnej grupie terapeutycznej podczas otwartego okresu wstępnego były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (71%), infekcje (68%) i biegunka (42%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas randomizowanego okresu odstawienia była biegunka, ból brzucha, wymioty i zapalenie nosogardzieli, które pojawiały się z podobną częstotliwością pomiędzy grupą leczoną maraliksiybatem a grupą otrzymującą placebo. Działaniem niepożądanym, które częściej występowało w grupie stosującej maraliksiyat w porównaniu do grupy stosującej placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia było zapalenie górnych dróg oddechowych (15% vs 0%), natomiast gorączka i objawy świądu pojawiały się rzadziej w grupie stosującej maraliksiyat niż w grupie stosującej placebo (odpowiednio 0% vs 13% i 8% vs 31%). Różnice te nie były istotne statystycznie. W okresie stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania) najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia to infekcje (52%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (48%) i zapalenia nosogardzieli (28%), natomiast w okresie długoterminowego przedłużenia (od 48. do 204. tygodnia badania) – infekcje (74%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (70%), ból brzucha (52%) i zaburzenia ogólne i reakcja w miejscu podania (52%) [1], [2].

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia z częstością $\geq 10\%$ pacjentów [1], [2].

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonych w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień)	Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długoterminowego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)
	Maraliksiyat, N=31	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16	RR/PetoOR [95% CI] Wartość p [^]	Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=23
Zaburzenia ucha i błędnika						
n (%)*	2/31 (7%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	3/29 (10%)	-
Ból ucha						
n (%)*	1/31 (3%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	3/29 (10%)	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
n (%)*	22/31 (71%)	2/13 (15%)	3/16 (19%)	RR=0,82 [0,18; 3,58] p>0,05	14/29 (48%)	16/23 (70%)
Ból brzucha						
n (%)*	12/31 (39%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05	6/29 (21%)	12/23 (52%)

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) RR/PetoOR [95% CI] Wartość p [^]	Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długoterminowego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)
	Maraliksiyat, N=31	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16		Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=23
Biegunka						
n (%) *	13/31 (42%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05	5/29 (17%)	7/23 (30%)
Wymioty						
n (%) *	11/31 (36%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05	3/29 (10%)	8/23 (35%)
Zaburzenia ogólne i reakcja w miejscu podania						
n (%) *	7/31 (23%)	0/13 (0%)	3/16 (19%)	PetoOR=0,14 [0,01; 1,51] p>0,05	10/29 (34%)	12/23 (52%)
Gorączka						
n (%) *	6/31 (19%)	0/13 (0%)	2/16 (13%)	PetoOR=0,153 [0,01; 2,61] p>0,05	7/29 (24%)	10/23 (44%)
Infekcje						
n (%) *	21/31 (68%)	6/13 (46%)	4/16 (25%)	RR=1,85 [0,69; 5,14] p>0,05	15/29 (52%)	17/23 (74%)
Zapalenie nosogardzieli						
n (%) *	4/31 (13%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05	8/29 (28%)	9/23 (39%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych						
n (%) *	6/31 (19%)	2/13 (15%)	0/16 (0%)	PetoOR= 10,11 [0,59; 172,65] p>0,05	3/29 (10%)	4/23 (17%)
Infekcja ucha						
n (%) *	3/31 (10%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	4/29 (14%)	5/23 (22%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
n (%) *	8/31 (26%)	0/13 (0%)	1/16 (6%)	PetoOR=0,16 [0,003; 8,40] p>0,05	6/29 (21%)	11/23 (48%)
Upadek						
n (%) *	4/31 (13%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	3/29 (10%)	3/23 (13%)
Zaburzenia układu nerwowego						
n (%) *	7/31 (23%)	0/13 (0%)	1/16 (6%)	PetoOR=0,16 [0,003; 8,40] p>0,05	2/29 (7%)	5/23 (22%)

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) RR/PetoOR [95% CI] Wartość p ^a	Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długoterminowego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)
	Maraliksiyat, N=31	Maraliksiyat, N=13	Placebo, N=16		Maraliksiyat, N=29	Maraliksiyat, N=23
Ból głowy						
n (%)[*]	5/31 (16%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	2/29 (7%)	4/23 (17%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
n (%)[*]	8/31 (26%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	7/29 (24%)	10/23 (44%)
Kaszel						
n (%)[*]	3/31 (10%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	3/29 (10%)	8/23 (35%)
Ból jamy ustnej i gardła						
n (%)[*]	1/31 (3%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	3/29 (10%)	3/23 (13%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
n (%)[*]	4/31 (13%)	2/13 (15%)	5/16 (31%)	RR=0,49 [0,12; 1,83] p>0,05	3/29 (10%)	-
Świąd						
n (%)[*]	3/31 (10%)	1/13 (8%)	5/16 (31%)	RR=0,25 [0,04; 1,33] p>0,05	2/29 (7%)	-

* wartości podane w referencji; ^a każdy TEAE, który został określony przez badacza jako związany lub prawdopodobnie związany z badanym lekiem, jest uważany za potencjalnie związany z badanym lekiem; ^b były 2 przypadki przerwania leczenia z powodu TEAE podczas otwartego okresu badania; 1 uczestnik przerwał udział w badaniu z powodu SAE uznanego przez badacza za niezwiązane z maraliksiybatem (pourazowe krwiaki nadtwardówkowe i podtwardówkowe), TEAE u 1 uczestnika zostało uznane przez badacza za prawdopodobnie związane z maraliksiybatem (gronkowcowe zakażenie rąk). W okresie stabilnego dawkowania 1 uczestnik przerwał leczenie z powodu TEAE, które badacz uznał za niezwiązane z maraliksiybatem (podwyższony poziom bilirubiny w surowicy). TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiybatu w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym: bólu brzucha, biegunki, wymiotów;
- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, w tym gorączki;
- infekcji, w tym zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych;
- urazów, zatruc i powikłań po zabiegach;
- zaburzeń układu nerwowego;
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, w tym świądu;

podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Podczas trwania randomizowanego okresu odstawienia nie zaobserwowano w żadnej z grup zaburzeń ucha i błędnika, bólu ucha, infekcji ucha, upadku, bólu głowy, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, kaszlu, bólu jamy ustnej i gardła.

Ponadto, w dokumencie przygotowanym przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) przedstawiono dodatkowe wyniki dla okresu długoterminowego przedłużenia badania. Liczba pacjentów różni się o jeden przypadek w grupie pacjentów doświadczających bólu brzucha w okresie wstępnym z otwartą próbą, stąd postanowiono przedstawić wszystkie wyniki z dokumentu FDA wraz z obliczoną różnicą ryzyka (ang. *Risk Difference*, RD) [15].

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia [15].

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (RWD) (od 19. do 22. tygodnia badania)		Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długotrwałego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)	Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo podczas RWD RD [95% CI]*
	Maraliksiyat N=31	Maraliksiyat N=13	Placebo N=16	Maraliksiyat N=29	Maraliksiyat N=23	
Ból brzucha	13/31 (42%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	6/29 (21%)	12/23 (52%)	1,5 [-17,3; 20,2]
Biegunka	13/31 (42%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	5/29 (17%)	7/23 (30%)	1,5 [-17,3; 20,2]
Wymioty	11/31 (35%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	3/29 (10%)	8/23 (35%)	1,5 [17,3; 20,2]
Zapalenie nosogardła	4/31 (13%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	8/29 (28%)	9/23 (39%)	1,5 [-17,3; 20,2]
Gorączka	6/31 (19%)	0/13 (0%)	2/16 (13%)	7/29 (24%)	10/23 (43%)	12,5 [-28,7; 3,7]
Świąd	3/31 (10%)	1/13 (8%)	5/16 (31%)	2/29 (7%)	0/23 (0%)	-23,5 [-50,5; 3,4]

* wartości podane w referencji; RD – różnica ryzyka (ang. *Risk Difference*); RWD – randomizowany okres odstawienia (ang. *Randomised Withdrawal Period*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Przez cały okres badania 14 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *Serious Adverse Events*, SAE), jednak żadne nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem maraliksiybatem. Liczba pacjentów, którzy zaraportowali wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie stosujące maraliksiyat i placebo podczas okresu randomizowanego odstawienia była taka sama.

Sześciu pacjentów zareportowało ciężkie zdarzenia niepożądane podczas długoterminowego przedłużenia badania ale wszystkie uznano za niezwiązane z leczeniem maraliksiybatem (1 pacjent zgłosił gorączkę i zapalenie migdałków o 2. stopniu nasilenia, 1 pacjent dysfunkcję serca o 3. stopniu nasilenia, 1 pacjent dobrowolną toksyczność indukowaną o 4. stopniu nasilenia [ryfampicyna], 1 pacjent aplazję czystoczerwonokrwinkową i przerost szpiku o 4. stopniu nasilenia, 1 pacjent złamanie i refrakcję przedramienia o 3. stopniu nasilenia oraz 1 pacjent zakażenie żołądkowo-jelitowe *Campylobacter* i choroby grypopodobne o 3. stopniu nasilenia) [2]. W czasie badania nie odnotowano żadnego zgonu [1].

Tabela 23. Ciężkie zdarzenia niepożądane u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].

	Okres wstępny z otwartą próbą (od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu badania)	Randomizowany okres odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) RR [95% CI] Wartość p [^]	Okres stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia badania)	Okres długotrwałego przedłużenia badania (od 48. do 204. tygodnia badania)
	Maraliksiyat N=31	Maraliksiyat N=13	Placebo N=16	NNT/NNH [95% CI] [^]	Maraliksiyat N=29	Maraliksiyat N=23
SAE, n (%) *	4/31 (13%)	1/13 (8%)	1/16 (6%)	RR=1,23 [0,14; 11,10] p>0,05	5/29 (17%)	6/23 (26%)
Pacjenci z SAE potencjalnie związanymi z badanym lekiem^a n (%) *	0/31 (0%)	0/13 (0%)	0/16 (0%)	-	0/29 (0%)	0/23 (0%)

* wartości podane w referencji; ^a każdy SAE, który został określony przez badacza jako związany lub prawdopodobnie związany z badanym lekiem, jest uważany za potencjalnie związany z badanym lekiem; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się **z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Zaburzenia układu pokarmowego, infekcje i zarażenia pasożytnicze, biegunka, ból brzucha i wymioty oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach były najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi występującymi we wszystkich okresach badania z podobną częstością [15].

Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ang. *Fat-Soluble Vitamin*, FSV)

Suplementacja za pomocą witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ang. *Fat-Soluble Vitamin*, FSV) była dostępna jako standardowe leczenie przez cały czas trwania badania. W trakcie badania nie nastąpiły

żadne zmiany w suplementacji. Na początku badania i w 48. tygodniu odpowiednio 42% (13/31) i 29% (8/28) pacjentów miało niedobór co najmniej jednej witaminy rozpuszczalnej w tłuszczach. Na początku badania i w 48. tygodniu 35% (11/31) i 29% (8/28) pacjentów miało niedobór witaminy D. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z niedoborem FSV.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono także liczne abstrakty podsumowujące wyniki badania o akronimie ICONIC.

Tabela 24. Podsumowanie wyników z abstraktów konferencyjnych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa maraliksibatu w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a

Referencja	Wyniki
Kamath i wsp. 2022 [4]	Brak nowych wyników.
Kamath i wsp. 2021 [5]	Brak nowych wyników.
Gonzalez i wsp. 2021/2020 [6], [7]	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - w 48. tygodniu badania zidentyfikowano statystycznie istotne powiązania wyniku ItchRO(Obs) z: wynikiem w skali CSS ($r=0,64$; $p=0,0003$), poziomem sBA ($r=0,49$; $p=0,0086$), poziomem autotaksyny ($r=0,45$; $p=0,0153$) i wynikiem modułu wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL ($r=-0,38$; $p=0,0496$); - zmiany od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania w skali ItchRO(Obs) i wielowymiarowej skali zmęczenia PedsQL były również skorelowane ($r=-0,55$; $p=0,0075$); - redukcja poziomu sBA wiązała się z większą redukcją wyniku ItchRO(Obs): redukcja o co najmniej 50%, 60%, 70%, 80% i 90% wiązała się z redukcją wyniku ItchRO(Obs) o -1,9, -2,1, -2,3, -2,8 i -2,7 punktu.
Foster i wsp. 2020 [8]	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - wewnątrzsobnicze odchylenia standardowe (iSD) i wewnątrzsobnicze wartości współczynnika Giniego zostały skonstruowane w celu oceny zmienności świądu zarówno w ocenie obserwatora ($n=29$), jak i zgłoszonej przez pacjenta ($n=14$). Łącząc oceny AM i PM dla iSD, 95% wartości uczestników mieściło się w przedziale od 0,24 do 1,07 dla ocen obserwatorów oraz od 0,28 do 1,18 dla ocen pacjentów, co oznacza, że średnio 66,7% odpowiedzi uczestników było w granicach 1 punktu od ich średniej oceny. Podobnie, 95% wartości współczynnika Giniego mieściło się w przedziale od 0,02 do 0,21 dla ocen obserwatorów oraz od 0,03 do 0,27 dla ocen pacjentów, przy czym tylko około 10% wartości przyczyniało się do zmienności.
Foster i wsp. 2020 [9]	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - pozytywne korelacje między wynikami ItchRO(Obs) i CSS wskazywały na trafność zbieżną, z korelacjami w zakresie od $r=0,63$ do $0,78$; - ujemne korelacje między wynikami ItchRO i PedsQL wskazywały na rozbieżną trafność, z korelacjami w zakresie od $r=-0,1$ do $-0,96$; - analiza trafności grup wykazała, że gorsze wyniki ItchRO(Obs) były związane z większym uszkodzeniem skóry spowodowanym świądem; - analiza oparta na rozkładzie dla klinicznie istotnej minimalnej różnicy wykazała, że szacowany standardowy błąd pomiaru wahał się od 0,28 do 0,32.
Gonzales i wsp. 2019 [10]	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zgodnie z wynikami z 48. tygodnia badania, zmniejszenie poziomu sBA i nasilenia świądu pozostało znaczące u 15 uczestników otrzymujących maraliksiyat długoterminowo, ze średnimi zmianami od wartości początkowej do ostatniego dostępnego punktu danych w poziomach sBA o -158,5 umol/l (95% CI: -260,1; -56,9; $p=0,0048$), wynik ItchRO o -2,3 (95% CI: -2,8; -1,8; $p<0,0001$), wynik nasilenia żółtaków o -0,7 (95% CI: -1,3; -0,02; $p=0,0453$) i w skali CSS o -2,2 (95% CI: -2,9; -1,5; $p<0,0001$). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - maraliksiyat był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany przez długi czas, bez wzrostu częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Bezobjawowe i odwracalne zwiększenie aktywności ALT i AST było podobne do obserwowanych w badaniach nad naturalną historią choroby.

Gonzales i wsp. 2019 [11]	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - zaobserwowano zmniejszenie poziomu sBA o 31% podczas okresu wstępnego (średnia [SD]: -87 [120] $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) w całej grupie. Pod koniec 48. tygodnia nastąpiła 36% redukcja poziomu sBA w stosunku do wartości wyjściowej w całej grupie (-101 [170] $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,003$). Zbiegło się to ze średnim zmniejszeniem wyniku ItchRO(Obs) o -1,7 [0,9] punktu w 18. tygodniu, wzrostem o 1,7 [1,0] vs. 0,3 [0,8] punktu w grupie placebo w porównaniu do grupy leczonej maraliksiybatem w okresie randomizacji ($p = 0,008$) oraz redukcją o -1,6 [1,3] punktu w 48. tygodniu. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - maraliksiyat był ogólnie bezpieczny, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka, bóle brzucha, wymioty i infekcje górnych dróg oddechowych. W trakcie badania zaobserwowano niewielki wzrost ALT, natomiast stężenie bilirubiny całkowitej nie uległo zmianie.
---	---

ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*).

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- badania pierwotne o niższej wiarygodności, uwzględniające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia maraliksibatem świądu, utrzymującego się pomimo stosowania BSC, u pacjentów z zespołem Alagille'a:
 - badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22];
 - faza przedłużona badania ITCH – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23];
 - badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24], [25];
 - fazę przedłużoną badania IMAGO - badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29];
 - wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35];
 - wyniki Program Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) + dane z programów komercyjnych Himes i wsp. 2024 [36];
 - porównanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40];
 - dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksibatu Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 [42]-[46];
 - badanie o akronimie RISE [47]-[51];
 - dane z programu Mirum Access Plus (MAP) w Stanach Zjednoczonych Howard i wsp. 2023 [52]-[53];
 - badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej z Włoch - Matarazzo i wsp. 2023 [54];
 - opisy przypadków: Garcia i wsp. 2023 [55], Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58], Lam i wsp. 2024 [59];
 - badanie MERGE [60]-[62];
 - badanie NCT05543174 [63];
- analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań o niższej wiarygodności:
 - Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66], dotycząca oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania maraliksibatu u dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a, na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych, kontrolowanych placebo (badania o akronimie IMAGO i ITCH) i dwóch badań fazy przedłużonej (badania o akronimie IMAGINE i IMAGINE II);
 - Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69], dotyczącą przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*, EFS) w zespole Alagille'a z wykorzystaniem wyników 3 badań klinicznych wraz z fazami przedłużonymi;
 - Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72], zintegrowaną analizę długoterminowego bezpieczeństwa klinicznego pacjentów z zespołem Alagille'a;

- Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75] – uwzględniającą ocenę wpływu maraliksibatu na nasilenie żółtaków (kępek żółtych) u pacjentów z zespołem Alagille'a.

Pomimo, że część opisanych w tym rozdziale badań była randomizowana (badanie o akronimie ITCH i IMAGO) to nie spełniały one kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy ponieważ stosowano w nich wnioskowaną interwencję w nieodpowiedniej dawce, odbiegającej od zarejestrowanej. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia własnej meta-analizy wyników tych badań. Niemniej jednak agregację wyników części kluczowych ww. badań przeprowadzono w licznych analizach zbiorczych, które opisano w niniejszym rozdziale.

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.5. natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka dodatkowych badań pierwotnych wykluczonych z zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a.

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
Badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w zespole Alagille'a, N=37. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 70, 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=25. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=12. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni.	Badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.	<u>Skuteczność kliniczna</u> - statystycznie istotną redukcję nasilenia świądu mierzoną w skali ItchRO(Obs) obserwowano po maraliksiyacie w dawce 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem placebo (średnia skorygowana różnica odpowiednio: -0,89; p=0,032 i -0,91; p=0,014), ale nie po dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem placebo (średnia skorygowana różnica: -0,04; p=0,44) ani dla wszystkich dawek maraliksiyat łącznie (średnia skorygowana różnica: -0,61; p=0,055); - średnia skorygowana różnica w nasileniu świądu między uczestnikami otrzymującymi maraliksiyat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę (dwie połączone grupy otrzymujące najwyższą tolerowaną dawkę czynną) i placebo nie była istotna statystycznie i wyniosła -0,47 (p=0,16); - zmniejszenie świądu o 1 punkt było częstsze u uczestników leczonych maraliksiyatem w porównaniu z placebo (ItchRO[Obs] 65% vs 25%; p=0,06; w ocenie klinicysty 76% vs 25%; p=0,01); - nie było istotnych statystycznie zmian w parametrach biochemicznych ani w poziomie kwasów żółciowych u uczestników leczonych maraliksiyatem w porównaniu z placebo; - w grupie łączącej wszystkich pacjentów otrzymujących najwyższą tolerowaną dawkę czynną maraliksiyat stężenie cholesterolu o niskiej gęstości lipoprotein, ale nie cholesterolu całkowitego, było istotnie zmniejszone w porównaniu z placebo. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, była podobna w grupie uczestników stosujących maraliksiyat i placebo. Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania.
Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23]	Badanie fazy II, nierandomizowane, jednoramienne, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (kontynuacja badania ITCH).	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy ukończyli badanie ITCH, N=34. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w maksymalnej dziennej dawce do 280 µg/kg masy	Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w poziomie kwasów żółciowych w surowicy pomiędzy wartością początkową a 48. tygodniem badania (MD=-28,59; p=0,1157) ani pomiędzy wartością początkową a 218. tygodniem badania (MD=-45,15; p=0,1469); - odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu do poziomu 0,429 (p=0,005) pomiędzy wartością początkową a w 218. tygodniem badania;

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		ciała/raz na dobę lub na poziomie dawki tolerowanej przez uczestnika. Uczestnicy otrzymywali maraliksibat jako roztwór doustny raz dziennie w dawce zależnej od masy ciała. Dawkę zwiększano z 14, 35, 70, 140 i 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę przez 4-tygodniowy okres zwiększania dawki. Podczas 8-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, lek dostosowywano, aby zakończyć okresy stabilnego dawkowania i monitorowania bezpieczeństwa do 96. tygodnia skumulowanej ekspozycji na maraliksibat. Dawkowanie podczas długoterminowych opcjonalnych okresów leczenia uzupełniającego „1” i „2” utrzymywano na tych samych poziomach dawek, jak w 96. i 144. tygodniu badania odpowiednio dla uczestników przechodzących na te okresy leczenia. <u>Okres leczenia:</u> do 216 tygodni.	Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.	- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aktywności ALT (p=0,2607), ALP (p=0,1340), AST (p=0,1474), poziomie GGT (p=0,9108), TB (p=0,1207) i DB (p=0,0927) oraz nasilenia żółtaków w skali CXS (p=1,00) pomiędzy wartością początkową a 216. tygodniem badania; - w 216. tygodniu badania odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia świądu w skali CSS względem wartości początkowej do poziomu 1,1 (MD= -1,7; p=0,0167). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - nie odnotowano żadnych zgonów podczas długoterminowego okresu obserwacji (do 216. tygodnia); - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, wystąpiło u 34/34 (100%) pacjentów; - ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6/34 (17,65%) pacjentów.
Badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[26]	Badanie fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane, prowadzone w grupach równoległych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, N=20. <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=14. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=8. Dawkowanie maraliksibatu rozpoczęto od 14 µg/kg masy ciała/raz na dobę i zwiększano co tydzień przez 5 tygodni, aby	Badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - w 13. tygodniu badania pomiędzy grupą przyjmującą maraliksibat w dawce 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem grupy przyjmującej placebo odnotowano: • brak istotnych statystycznie różnic w poziomie sBA (p=0,5740), w stężeniu ALT (p=0,0783), AST (p=0,2372), ALP (p=0,5748), w zmianie nasilenia świądu ocenianym w skali ItchRO przez pacjenta (p=0,6907) i przez opiekuna (p=0,5966); - w 13. tygodniu badania pomiędzy grupą przyjmującą maraliksibat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem grupy przyjmującej placebo odnotowano: • brak istotnych statystycznie różnic w poziomie w sBA (p=0,9147), w stężeniu ALT (p=0,7827), AST (p=0,3914), ALP (p=0,8835) i zmianie nasilenia świądu ocenianego w

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		osiągnąć dawkę docelową w każdej grupie. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni.		skali ItchRO przez pacjenta (p=0,7897) i przez opiekuna (p=0,6320); - w 13. tygodniu badania pomiędzy ogólną grupą przyjmującą maraliksibat w obu dawkach względem grupy przyjmującej placebo odnotowano: - brak istotnych statystycznie różnic w poziomie sBA (p=0,6954), w stężeniu ALT (p=0,2235), AST (p=0,8081), ALP (p=0,6917) i zmiany w nasileniu świądu ocenianego w skali ItchRO przez pacjenta (p=0,9203) i przez opiekuna (p=0,9547). Pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku punktów końcowych związanych z nasileniem świądu czy poziomem kwasów żółcowych, widoczny był trend na korzyść maraliksibatu. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - nie odnotowano żadnego zgonu ani ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących maraliksibat i placebo; - u 6/6 (100%) pacjentów stosujących maraliksibat w dawce 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 7/8 (87,50%) pacjentów stosujących maraliksibat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę i u 4/6 (66,67%) w grupie pacjentów stosujących placebo odnotowano wystąpienie nieciężkich zdarzeń niepożądanych.
Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29]	Badanie fazy II, nierandomizowane, wieloośrodkowe, rozszerzone (kontynuacja badania IMAGO).	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy wcześniej ukończyli badanie IMAGO, N=19. <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=19. Wszyscy uczestnicy badania zostali włączeni wcześniej do badania o akronimie IMAGO, w którym otrzymywali losowo różne dawki maraliksibatu lub placebo. W ramach badania IMAGINE, po krótkim okresie zwiększania dawki, uczestnicy otrzymywali maraliksibat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz	Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - w 48. tygodniu badania zaobserwowano: - istotne statystycznie zmniejszenie poziomu sBA (p=0,0012), redukcję nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) (p<0,0001) oraz zwiększenie poziomu ALT (p=0,0307) względem wartości początkowej; - nieistotne statystycznie zmniejszenie poziomu ALP (p=0,8863), AST (p=0,1571), GGT (p=0,9513), TB (p=0,7839) i poziomu DB (p=0,5298) w porównaniu do wartości wyjściowej; - w 252. tygodniu badania zaobserwowano: - istotne statystycznie zmniejszenie poziomu sBA (p=0,032) w porównaniu do wartości wyjściowej; - nieistotne statystycznie zmniejszenie poziomu ALP (p=0,22), ALT (p=0,4934), AST (p=0,7815), GGT (p=0,7133), TB (p=0,8218) i poziomu DB (p=0,5549) w porównaniu do wartości wyjściowej;

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		na dobę, przez większość badania. W związku z tym wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów. Zwiększenie dawki dwa razy na dobę do 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę było dozwolone podczas długoterminowego przedłużenia. <u>Okres leczenia:</u> maksymalna ekspozycja wynosiła 336 tygodni.		- w 278. tygodniu badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) o -0,958 pkt ($p=0,0307$) w porównaniu do wartości wyjściowej. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - nie zaobserwowano zgonów w żadnej grupie terapeutycznej; - u 18 (18/19, 94,74%) pacjentów leczonych maraliksiybatem niezależnie od dawki odnotowano wystąpienie niecieżkich zdarzeń niepożądanych; - u 6 (6/19, 31,58%) pacjentów leczonych maraliksiybatem niezależnie od dawki odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych.
Program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i>) [30]-[35]	Badanie otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe w ramach programu zapewniającego dostęp do leczenia maraliksiybatem pacjentom z zespołem Alagille'a ze świądem cholestatycznym w Stanach Zjednoczonych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a należący do programu rozszerzonego dostępu (EAP), N=37. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=37. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa mediana okresu obserwacji wyniosła 243 [52; 385] dni.	Badanie jednoramienne, prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i>) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na szczątkowe informacje dotyczące metodyki badania oraz przedstawienie wyników jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.	<u>Skuteczność kliniczna w rzeczywistej praktyce klinicznej, trzy przypadki kliniczne, Gonzalez-Peralta i wsp. 2022 [31]:</u> - pacjentka 1: w wieku 2,8 lat wykonano wewnętrzne odprowadzenie dróg żółciowych z powodu ciężkiego, opornego na leczenie świądu. Po rozpoczęciu leczenia maraliksiybatem, wynik w skali <i>Clinician Scratch Score</i> (CSS) zmniejszył się z 4 punktów (okaleczenie skóry) do 0 punktów (brak), a świąd nie występował przez 9 miesięcy; - pacjentka 2: włączenie leczenia maraliksiybatem po nawrocie świądu. Podczas terapii maraliksiybatem świąd poprawił się z 3 punktów w skali CSS do 0 punktów a poprawa utrzymywała się przez 7 miesięcy; - pacjentka 3: włączenie leczenia maraliksiybatem w celu zwalczania ciężkiego świądu opornego na leczenie. Podczas leczenia odnotowano redukcję świądu z wyjściowo 4 punktów w skali CSS do 1 punktu, która utrzymywała się przez 5 miesięcy. <u>Profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej: Himes i wsp. 2022 [30], Himes i wsp. 2023 [32], Himes i wsp. 2023 [34]:</u> - profil bezpieczeństwa oceniano w populacji 37 pacjentów; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem była biegunka (8%), gorączka (8%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (5,4%); - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 16 (43%) pacjentów; - u żadnego pacjenta nie wystąpił niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
				- wystąpiły trzy (8%) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. stopniu nasilenia, z których dwa dodatkowo oznaczone jako ciężkie, ponieważ wymagały hospitalizacji; trzeci pacjent miał podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, co doprowadziło do przerwania podawania maraliksiyat; - trzech pacjentów (8%) wymagało zmniejszenia dawki maraliksiyat; - jeden pacjent (3%) przerwał leczenie z powodu łagodnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.
Himes i wsp. 2024 [36]	Badanie otwarte, jednoramienne, retrospektywne – w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i> , EAP) + dane z programów komercyjnych	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a, N=8. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat – brak danych na temat dawkowania. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do maksymalnie 28 miesięcy	<u>Brak danych na temat dawkowania maraliksiyat</u>	<u>Wszyscy pacjenci byli wyjściowo leczeni co najmniej 2 lekami przeciwświądowymi.</u> <u>Skuteczność:</u> W wyniku zastosowania maraliksiyat odnotowano: - <u>znaczną redukcję świądu w skali CSS (o 1-4 punktów);</u> - <u>ograniczenie liczby stosowanych jednocześnie leków przeciwświądowych, w tym w jednym przypadku całkowicie zaprzestano ich stosowania;</u> - <u>poziom enzymów wątrobowych był zmienny u pacjentów.</u> <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Maraliksiyat był ogólnie dobrze tolerowany
Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40]	Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a <u>Grupa badana:</u> Baza zawierająca dane z okresu do 6 lat, pochodzące od pacjentów stosujących maraliksiyat w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i ich fazach przedłużonych, N=84. <u>Grupa kontrolna:</u> Pacjenci nieleczeni maraliksiyatem z rejestru GALA, N=469. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Średni okres obserwacji/czas do cenzurowania w grupie otrzymującej maraliksiyat wynosił 4,4/5,0 lat	Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. <i>Global Alagille Alliance</i>) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania wnioskowanej interwencji.	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>, EFS), zdefiniowane jako czas do pierwszego zdarzenia dekomensacji czynności wątroby (krwawienie z żyłaków, wodobrzusze wymagające leczenia), chirurgicznego odprowadzenia dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu. <u>Skuteczność kliniczna:</u> - mediana wyjściowego poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) była istotnie wyższa w kohorcie stosującej maraliksiyat w porównaniu do pacjentów z rejestru GALA (p=0,003); - w kohorcie otrzymującej maraliksiyat zdarzenia medyczne miały miejsce u 21 pacjentów; obejmowały one 10 przeszczepów wątroby, 4 chirurgiczne odprowadzenia dróg żółciowych, u 3 pacjentów rozwinęły się objawy nadciśnienia wrotnego i odnotowano 4 zgony. W kohorcie kontrolnej z rejestru GALA u 163 pacjentów wystąpiło zdarzenie medyczne, w tym u 110 przeszczepy wątroby, w przypadku 33 przeprowadzono chirurgiczne odprowadzenia dróg żółciowych, u 5 pacjentów rozwinęły się objawy nadciśnienia wrotnego i odnotowano 15 zgonów;

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		natomiast 1,7/2,4 roku w kohorcie z rejestru GALA.		- 6-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>, EFS) w kohorcie przyjmującej maraliksiyat był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej z rejestru GALA, surowy 6-letni wskaźnik EFS wynosił odpowiednio 73% i 50% a dostosowany do wieku, płci, stężenia bilirubiny całkowitej i ALT: HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; p<0,0001 - 6-letni EFS został oszacowany na 71,4% w kohorcie leczonej maraliksiyatem w porównaniu z 50,0% w kohorcie kontrolnej, z nieskorygowanym HR wynoszącym 0,380 [95% CI: 0,238; 0,604] i był on istotnie statystycznie wyższy w kohorcie stosującej maraliksiyat (p<0,0001); - w dodatkowej analizie wrażliwości, w której zdefiniowano zdarzenie jako przeszczep wątroby lub śmierć (tj. TFS), u osób leczonych maraliksiyatem stwierdzono istotną statystycznie poprawę TFS w porównaniu z kohortą kontrolną GALA, po uwzględnieniu wieku, płci, bilirubiny całkowitej i aktywności aminotransferazy alaninowej (skorygowany HR=0,332; 95% CI: 0,197; 0,559; p<0,0001).
Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [42]-[46]	Badanie jednoramienne, przeprowadzone w ramach programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci w wieku ≥16 lat z zespołem Alagille'a uczestniczący w programie rozwoju klinicznego, N=14. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce dostosowanej do masy ciała, raz na dobę ; w przypadku dorosłych maksymalna dawka wynosiła 28,5 mg/dobę; N=14. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 3,1-3,7 lat.	Badanie jednoramienne, w którym uwzględniono jedynie pacjentów w wieku powyżej 16 lat z innych badań, w tym ICONIC	Skuteczność: W wyniku terapii maraliksiyatem odnotowano: - istotne statystycznie obniżenie nasilenia świądu, zarówno u pacjentów przed i po ukończeniu 16 roku życia; - istotne statystycznie obniżenie sBA względem wartości wyjściowych. Profil bezpieczeństwa: - maraliksiyat był dobrze tolerowany. - zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u wszystkich uczestników otrzymujących maraliksiyat, przy czym większość (78,5%) sklasyfikowano jako stopnia nasilenia 1 lub 2. Najczęstszymi TEAE były żołądkowo-jelitowe (GI), w tym biegunka (57,1%) i ból brzucha (50,0%).
Badanie o akronimie RISE [47]-[51]	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, II fazy.	<u>Populacja pacjentów (niemowląt) z diagnozą rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej lub zespołu Alagille'a, N=12, w tym N=8 z zespołem Alagille'a.</u> <u>Dawkowanie :</u> - zespół Alagille'a: 400 µg/kg chlorku maraliksiyat odpowiada 380 µg/kg	Badanie jednoramienne, opisane jedynie w postaci abstraktów.	Skuteczność: - w wyniku terapii maraliksiyatem odnotowano średnie obniżenie poziomu ALT względem wartości wyjściowej o 148 U (u jednego pacjenta nastąpił wzrost z powodu współistniejącej choroby a następnie powrót do wartości wyjściowych); - w wyniku terapii maraliksiyatem odnotowano średnie obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości wyjściowej o -89 µmol/l (z wyjściowo 348 µmol/l).

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		maraliksiyat w postaci wolnej zasady. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 13 tygodni + długoterminowa obserwacja.		Profil bezpieczeństwa: - jedenastu uczestników (91,7%) doświadczyło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego podczas leczenia; - do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje i zdarzenia żołądkowo-jelitowe; - żaden z pacjentów nie przerwał leczenia.
Howard i wsp. 2023 [52]-[53]	Badanie jednoramienne – dane z programu Mirum Access Plus (MAP).	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a</u> , N=161. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat (brak danych o dawkowaniu), N=161. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 1 rok (mediana liczby dni terapii: 450 dni).	Nie podano informacji na temat dawkowania maraliksiyat, ocena jedynie punktów końcowych związanych z czasem trwania leczenia i stopniem przestrzegania zaleceń.	Skuteczność: Mediana dni leczenia wyniosła 450 dni, średni czas do uzupełnienia zapasów leku [maraliksiyat] wyniósł 28 dni, a wskaźnik posiadania leku wyniósł 96%. Prawie u wszystkich pacjentów (94%) nie zmniejszono dawki podczas leczenia maraliksiyatem
Matarazzo i wsp. 2023 [54]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe, przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech.	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym</u> , N=10. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 400 µg/kg, raz na dobę, N=10. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Analiza wstępna po 3 miesiącach.	Jedynie wstępna analiza wyników z 3 miesięcy leczenia, badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktów	Skuteczność: - u 7 (77%) pacjentów uzyskano spadek stężenia kwasów żółciowych w surowicy o 25% lub więcej, podczas gdy u wszystkich z wyjątkiem jednego nasilenie świądu w skali ItchRO poprawiło się co najmniej o 1 punkt; - stężenie kwasów żółciowych w surowicy spadło z wartości wyjściowej 155 µmol/l (IQR: 31-292) do 49 µmol/l. Profil bezpieczeństwa: - raportowane żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane nie wymagały przerwania leczenia.
Garcia i wsp. 2023 [55] Bora i wsp. 2023 [56] Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58]	Opisy przypadków (N=1, N=2, N=2, N=1)	Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem. Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57] i Alicea i wsp. 2024 [58] – brak danych na temat dawkowania maraliksiyat.	Opisy pojedynczych przypadków – brak danych na temat dawkowania maraliksiyat lub dawkowanie częściowo zgodne z rekomendowanym	Skuteczność: Terapia maraliksiyatem prowadziła do: - znacznej redukcji nasilenia kępek żółtych; - znacznej długoterminowej redukcji świądu, w niektórych przypadkach umożliwiającej odstawienie innych leków przeciwswiądowych; - możliwości odroczenia przeszczepu wątroby. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Jedna pacjentka przerwała terapię z powodu wysypki na twarzy.
Lam i wsp. 2024 [59]	Opis przypadków (N=2)	Pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a i świądem. początkowo (1-7 dnia) w dawce 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę a	Opis pojedynczych przypadków, opublikowany w postaci abstraktu konferencyjnego	U pacjentów leczonych maraliksiyatem wykazano obniżenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy i poprawę świądu. Ponadto, pierwszy pacjent wykazał ustąpienie żylaków przełyku, a drugi pacjent doświadczył zmniejszenia występowania

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		następnie w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (od 8. dnia)		żółtaków, oba wystąpiły przy braku dodatkowych interwencji terapeutycznych.
MERGE [60]-[62]	Badanie interwencyjne, otwarte, wieloośrodkowe, II fazy, jednoramienne, będące w toku. W opublikowanym abstrakcie [62] przedstawiono wyniki dla uczestników badań ICONIC, IMAGINE i IMAGINE-II, a więc pacjentów z ALGS, którzy zostali zaproszeni do wzięcia udziału w badaniu MERGE w celu dodatkowej długoterminowej obserwacji (LTFU).	Opublikowane dane dla pacjentów z zespołem Alagille'a, N=86 Roztwór doustny chlorku maraliksiyat doustnie dwa razy dziennie (do 1200* µg/kg masy ciała/dobę) i zgodnie ze wskazaniami. *co odpowiada 1140 µg/kg masy ciała/dobę maraliksiyat <u>Okres leczenia/obserwacji: maksymalnie do 7 lat.</u>	<u>Publikacja jedynie częściowych wyników w postaci abstraktu konferencyjnego</u>	Skuteczność - w wyniku zastosowania maraliksiyat zaobserwowano klinicznie istotne redukcje świądu w skali ItchRO(Obs) przy zmianie względem wartości wyjściowej wynoszącej -1,57 (-0,83, -2,14), -2,00 (-1,43, -2,56) i -2,14 (-1,43, -3,00) odpowiednio po 1 roku, 4 latach i 7 latach terapii; - odnotowano obniżenie sBA przy zmianie mediany względem wartości wyjściowej wynoszącej -57 (8, -150) µmol/l, -62 (-32, -152) µmol/l i -105 (-41, -266) µmol/l po 1 roku, 4 latach i 7 latach; - zaobserwowano poprawę wzrostu, podczas gdy z-score dla masy ciała pozostały w dużej mierze niezmienione; - obserwowano zmniejszenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej po leczeniu maraliksiyatem. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w poziomie aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej. Profil bezpieczeństwa : Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii.
NCT05543174 [63]	Badanie interwencyjne, otwarte, III fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe.	Pacjenci z zespołem Alagille'a i trudnym do opanowania świądem, N=7. TAK-625 (chlorek maraliksiyat) w dawce 200 mcg na kg, doustnie, raz dziennie przez 1 tydzień. Następnie TAK-625 w dawce 400 mcg na kg, doustnie, raz dziennie po tygodniu 1. <u>Okres leczenia/obserwacji : maksymalnie do 34 miesięcy</u>	<u>Publikację jedynie częściowych wyników w postaci danych z rejestru badań klinicznych.</u>	Skuteczność kliniczna: - Stosowanie maraliksiyat wiąże się ze znaczną redukcją nasilenia świądu, stabilizacją poziomu sBA, i TB. Profil bezpieczeństwa: - maraliksiyat był dobrze tolerowany; u 1 (14,3%) pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane; pozostałe zdarzenia niepożądane miały nieciężkie nasilenie.

ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline Phosphatase*); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); TB - bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); DB - bilirubina bezpośrednia (ang. *Direct Bilirubin*); EAP - Program rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*); GALA - ang. *Global Alagille Alliance*; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*).

Tabela 26. Charakterystyka dodatkowych analiz zbiorczych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa maraliksibatu u pacjentów z zespołem Alagille'a.

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66]	Analiza zbiorcza danych z dwóch badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych (badanie o akronimie IMAGO i ITCH) oraz dwóch faz przedłużonych (IMAGINE i IMAGINE II).	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w zespole Alagille'a, N=57. <u>Grupa badana I:</u> Maraliksibat w dawce 70, 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę w zależności od badania. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo w badaniach RCT lub wartość wyjściowa w pozostałych badaniach. Uczestnicy, którzy otrzymywali placebo, rozpoczęli leczenie maraliksibatem w długoterminowych przedłużeniach badania, podczas gdy uczestnicy przyjmujący maraliksibat kontynuowali przyjmowanie ostatniej dawki i byli eskalowani do maksymalnych tolerowanych dawek w badaniach przedłużonych. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni w badaniach z podwójnie ślepą próbą oraz do 220 (IMAGINE II) lub 288 tygodni (IMAGINE) w długoterminowych badaniach stanowiących przedłużenia badań randomizowanych.	Analiza zbiorcza Shneider i wsp. 2022 [36]/Kamath i wsp. 2022 [37]/Kamath i wsp. 2022 [38] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na uwzględnienie wyników z badań, w których stosowani interwencję wnioskowaną w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.	<u>Skuteczność kliniczna</u> <u>W wyniku zastosowania maraliksibatu zaobserwowano:</u> - jednopunktowe lub większe zmniejszenie wyniku w skali ItchRO u 73% pacjentów w 48. tygodniu leczenia, wiążąc się z istotnym statystycznie i klinicznie złagodzeniem nasilenia świądu i poprawą jakości życia w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - jednopunktowe lub większe zmniejszenie wyniku w skali CSS u 68% pacjentów w 48. tygodniu leczenia, wiążąc się z istotną statystycznie i klinicznie redukcją nasilenia świądu ocenianego w skali CSS w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej. Co więcej, 5/13 pacjentów z okaleczeniami skóry (CSS=4) na początku badania doświadczyło całkowitego ustąpienia świądu (CSS=0) w 48. tygodniu leczenia; - istotne statystycznie obniżenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy oraz cholesterolu całkowitego oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i wzrostu w skali z-score w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - klinicznie istotny wzrost o 10 punktów lub więcej w kwestionariuszu PedsQL oraz wielowymiarowej skali zmęczenia i modułu do oceny wpływu na rodzinę odpowiednio u 45%, 52% i 56% uczestników; - istotny statystycznie spadek liczby płytek krwi w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - brak istotnych statystycznie różnic w poziomie bilirubiny całkowitej, albuminy i masy ciała w skali z-score w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - brak korelacji między zmianą poziomu sBA a zmianą wyniku w skali ItchRO lub CSS; - brak istotnych statystycznie zmian w średnim poziomie witamin A, D i E; - zmiany obserwowane w 48. tygodniu leczenia zasadniczo utrzymywały się w 72. tygodniu lub pod koniec leczenia. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku, w czterech badaniach nie odnotowano zgonów i wykonano dwa przeszczepy wątroby; - pięćdziesięciu dwóch uczestników (91%) odnotowało zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
	Dane ze wszystkich czterech badań zostały połączone, przedstawiono analizę długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa.			

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
				- zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego związane z leczeniem wystąpiły u 42 uczestników (74%); 90% było o łagodnym stopniu nasilenia; - w badaniach rozszerzonych wystąpiły łącznie 33 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych doprowadziły do przerwania leczenia u 6 z 9 uczestników.
Sokol 2021-2023 [67]-[69]	Analiza zbiorcza danych z trzech badań klinicznych, z okresem obserwacji do 6 lat.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=76. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce dobranej w zależności od badania. <u>Okres leczenia:</u> 48 tygodni.	Analiza zbiorcza Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania interwencji wnioskowanej.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> - w ciągu 6 lat leczenia maraliksiybatem, 16 pacjentów doświadczyło klinicznie istotnych zdarzeń (10 pacjentów miało przeszczep wątroby, 3 – dekompensację czynności wątroby, 2 - zmarło i 1 – chirurgiczne odprowadzenie żółci). U 60 pacjentów nie wystąpiło żadne z powyższych zdarzeń; - u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej na poziomie <6,5 mg/dl w 48. tygodniu 6-letni wskaźnik EFS wynosił 90% a u tych, którzy mieli bilirubinę całkowitą na poziomie ≥6,5 mg/dl, był istotnie niższy i wynosił 43% (p<0,0001); - u pacjentów posiadających kwasy żółciowe w surowicy (sBA) na poziomie <200 μmol/l w 48. tygodniu 6-letni wskaźnik EFS wyniósł 85% a u tych, z poziomem sBA ≥200 μmol/l był istotnie niższy u wynosił 49% (p=0,0010); - redukcja >1 pkt w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do 48. tygodnia była istotnym predyktorem EFS. Osoby z redukcją o >1 pkt w skali ItchRO(Obs) miały 6-letni istotnie statystycznie wyższy wskaźnik EFS na poziomie 88% w porównaniu z 57% u osób z redukcją o ≤1 pkt (p=0,0046); - wiek został zidentyfikowany jako predyktor, osoby w wieku poniżej 36. miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia miały istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia (p=0,0059); - te same cztery ww. parametry po 48. tygodniach (poziom bilirubiny całkowitej, sBA, zmiana nasilenia świądu w porównaniu z wartością początkową i wiek) były również czynnikami predykcyjnymi dla długoterminowego TFS.
Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72]	Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa łącząca dane z trzech badań klinicznych fazy II oraz ich badań rozszerzonych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=86. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce od 66,5 μg/kg masy ciała do 380 μg/kg masy ciała/raz na dobę	Analiza zbiorcza Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na szczątkowe informacje na temat metodyki badania oraz przedstawie wyników jedynie w	<u>Profil bezpieczeństwa:</u> - większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego; - łącznie 22 uczestników miało ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 3 były związane z leczeniem maraliksiybatem ; - dziesięciu uczestników miało zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia leczenia;

	Projekt badania	Schemat leczenia	Powód wykluczenia z zasadniczej części analizy	Wyniki
		oraz do 380 µg/kg masy ciała /dwa razy na dobę. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo. <u>Okres leczenia:</u> mediana 32,2 miesiąca (zakres 0,03 - 60,9 miesiąca).	postaci abstraktów konferencyjnych.	- we wszystkich badaniach i dawkach przerwy w podawaniu maraliksibatu zgłoszono łącznie u 2 pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia żołądkowo-jelitowe; - łącznie u 49 (57%) pacjentów wystąpiła biegunka, a u 46 (53%) pacjentów ból brzucha; u 33 (38%) pacjentów wystąpiły oba zdarzenia, z czego u 20 (23%) pacjentów oba zdarzenia wystąpiły jednocześnie. Częstość występowania była najwyższa w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie malała w miarę upływu czasu ; - dane dotyczące bezpieczeństwa z 13-tygodniowych badań kontrolowanych placebo w zintegrowanej populacji (leczenie maraliksibatem u 39 pacjentów i przyjmowanie placebo u 18 pacjentów) wykazały ogólnie podobną częstość występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowych między grupami. W przypadku odpowiednio grupy przyjmującej maraliksibat i placebo, przypadki biegunki zgłoszono u 17 (44%) pacjentów i 9 (50%) pacjentów, natomiast przypadki bólu brzucha zgłoszono u 15 (38%) pacjentów i 5 (28%) pacjentów; - przegląd danych laboratoryjnych wykazał bezobjawowe samoistne zwiększenie aktywności ALT w surowicy u niektórych uczestników, jednak wzrost ten wydawał się być zgodny z naturalną historią choroby i nie był zależny od dawki.
Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75]	Analiza zbiorcza danych z dwóch badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksibatem.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=63. <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat (brak danych na temat dawkowania) <u>Okres leczenia:</u> do 96 tygodnia.	Analiza zbiorcza Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na szczątkowe informacje na temat metodyki badania oraz przedstawienie wyników jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.	<u>Skuteczność:</u> - nasilenie żółtaków (kępek żółtych) jak i odsetek pacjentów z żółtakami uległy redukcji w wyniku terapii maraliksibatem, a obserwowana redukcja była związana z poprawą jakości życia i cholesterolu całkowitego.

ItchRo - skala oceny nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); SBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); TB - bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*); TFS - przeżycie wolne od przeszczepu (ang. *Transplant-Free Survival*); SBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*).

Podsumowując, w badaniu o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania maraliksiyat u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. W analizie zmiany wyniku w skali ItchRO(Obs), odpowiadającego za nasilenie świądu, średnia skorygowana różnica między uczestnikami otrzymującymi maraliksiyat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę a placebo wyniosła -0,47 (95% CI: -1,14; 0,20; p=0,16). Wynik ten nie był istotny statystycznie ale wykazywał trend na korzyść leczenia maraliksiyatem. Statystycznie istotną redukcję nasilenia świądu obserwowano po dawce 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę ale nie po dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę ani dla wszystkich dawek maraliksiyat łącznie. Nie było znaczących zmian w parametrach biochemicznych wątroby ani w poziomie kwasów żółciowych w surowicy (sBA) u pacjentów leczonych maraliksiyatem w porównaniu z placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Wyniki badania o akronimie IMAGINE II [23], będącego rozszerzeniem badania ITCH wykazały, że długoterminowe leczenie maraliksiyatem wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) w 218. tygodniu badania oraz w skali nasilenia *Clinical Scratch Scale* (CSS) w 216. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej.

W badaniu o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24], [25] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania maraliksiyat w leczeniu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą przyjmującą maraliksiyat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem grupy przyjmującej placebo w poziomie sBA, w stężeniu ALT, AST, ALP ani w zmianie nasilenia świądu ocenianej w skali ItchRO przez pacjenta i przez opiekuna. Pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku punktów końcowych związanych z nasileniem świądu czy poziomem kwasów żółciowych, widoczny był trend na korzyść maraliksiyat. Nie odnotowano żadnego zgonu ani ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących maraliksiyat i placebo. Wyniki badania o akronimie IMAGINE [26]-[29], będącego rozszerzeniem badania IMAGO, wskazują, że długoterminowe leczenie maraliksiyatem wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem poziomu kwasów żółciowych w surowicy (MD=-94,4 µmol/L; p=0,0012), redukcją nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) (MD=-1,095 pkt; p<0,001) i zmniejszeniem poziomu ALT (MD=51,6 U/L; p=0,0307) w 48. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej. W 252. tygodniu badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu sBA (MD=-141,94 µmol/L; p=0,032) a w 278. tygodniu badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) (MD=0,958 pkt; p=0,0307) w porównaniu do wartości wyjściowej. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ze strony przewodu pokarmowego były częste, ale na ogół łagodne.

W badaniu przeprowadzonym w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35] przedstawiono trzy przypadki kliniczne, odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną. Wyniki wykazały, że leczenie maraliksiyatem pacjentek z ciężkim, opornym na leczenie i powracającym świądem zmniejsza nasilenie świądu. Ocena profilu bezpieczeństwa,

przeprowadzona na populacji 37 pacjentów wykazała, że leczenie maraliksiybatem doprowadziło do pojawienia się jednego lub więcej zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia u 16 (43%) pacjentów. Wystąpiły trzy (8%) zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia, z których dwa zostały uznane za ciężkie i wymagały hospitalizacji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były biegunka, gorączka i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

W referencjach [37]-[40] dokonano porównania wyników pacjentów leczonych w badaniach klinicznych z zastosowaniem maraliksiyat z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. *Global Alagille Alliance*), nieleczoną maraliksiybatem, w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń pomiędzy pacjentami z zespołem Alagille'a leczonymi maraliksiybatem z populacją nieleczoną. Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*, EFS) zdefiniowano jako czas do pierwszego zdarzenia medycznego dotyczącego dekompensacji czynności wątroby, chirurgicznego odprowadzenia dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu. **Wskaźnik EFS u pacjentów stosujących maraliksiyat był istotnie statystycznie wyższy niż w nieleczonej grupie kontrolnej pochodzącej z rejestru GALA (surowy 6-letni EFS wynosił odpowiednio 73% i 50%, skorygowany o wiek, płeć, poziom bilirubiny całkowitej i ALT: HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; p<0,0001; nieskorygowany HR=0,380 [95% CI: 0,238; 0,604]. Podobnie, w przypadku zdefiniowania zdarzenia jako przeszczep wątroby lub zgon (tj. TFS), u osób leczonych maraliksiybatem stwierdzono istotną statystycznie poprawę TFS w porównaniu z kohortą kontrolną GALA, po uwzględnieniu wieku, płci, bilirubiny całkowitej i aktywności aminotransferazy alaninowej (skorygowany HR=0,332; 95% CI: 0,197; 0,559; p<0,0001) [37]-[40].**

Wyniki z pozostałych badań o niższej wiarygodności tj. programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat [42]-[46], Himes i wsp. 2024 [36], RISE [47]-[51], Howard i wsp. 2023 [52]-[53], Matarazzo i wsp. 2023 [54], Garcia i wsp. 2023 [55] Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58], Lam i wsp. 2024 [59], MERGE [60]-[62], NCT05543174 [63] wskazują, że stosowanie maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a wiąże się z:

- trwałą i długoterminową redukcją nasilenia świądu, co pozwala na redukcję lub zaprzestanie stosowania innych leków przeciwświądowych;
- obniżeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy;
- możliwością odroczenia w czasie konieczności przeszczepu wątroby;

przy jednoczesnej dobrej tolerancji leku i niskim ryzyku przerwania terapii z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Podczas przeszukiwania baz danych zidentyfikowano także analizy zbiorcze, uwzględniające opisane powyżej badania pierwotne. Analiza zbiorcza Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66] potwierdziła, że podawanie maraliksiyat wiąże się z wyraźną poprawą

nasilenia świądu i jakości życia. Klinicznie i statystycznie istotną poprawę w zakresie świądu zaobserwowano w 48. tygodniu leczenia, co odpowiadało 60. tygodniom leczenia dla osób, które otrzymywały aktywny lek w fazie kontrolowanej placebo. Zmniejszenie wyniku w skali ItchRO i CSS o jeden punkt, które uważa się za istotne klinicznie, zaobserwowano odpowiednio w 73% i 68% pacjentów w 48. tygodniu leczenia. Ponadto u około połowy uczestników badania zaobserwowano klinicznie znaczące wzrosty w skalach QoL. Poprawa w wynikach nasilenia świądu u pacjentów otrzymujących maraliksiyat była trwała i utrzymywała się do końca leczenia, czyli średnio przez 3 lata. Analiza Sokol i wsp. 2022 [67]/Sokol i wsp. 2021 [69] uwzględniała dane z trzech badań klinicznych z okresem obserwacji do 6 lat, oceniając czynniki predykcyjne długoterminowego przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*, EFS) i przeżycia wolnego od przeszczepu (ang. *Transplant-Free Survival*, TFS). Wyniki wykazały, że stężenia bilirubiny całkowitej i poziom kwasów żółciowych w surowicy a także poprawa nasilenia świądu i starszy wiek w momencie rozpoczęcia leczenia były związane z niższym długoterminowym odsetkiem klinicznie istotnych zdarzeń dekompensacji czynności wątroby i transplantacji. Z kolei w analizie Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72] uwzględniono zbiorcze dane z trzech badań klinicznych fazy II oraz ich faz rozszerzonych, mających na celu ocenę bezpieczeństwa klinicznego zintegrowanej populacji leczonej maraliksiyatem; analiza wykazała, że większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Biegunka i ból brzucha były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w większości miały charakter przejściowy i ustępujący. W analizie zbiorczej Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75] wykazano, że stosowanie maraliksiyat wiąże się z redukcją nasilenia kępek żółtych (żółtaków).

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych niezależnie od formy podawania leku i przedstawiono wyniki zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa siarczanu morfiny w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
- Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA);
- *Health Canada*;
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 5 referencji:

- wydanych przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
 - Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli® [76];
 - streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego Livmarli® [77];
 - Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) dla produktu leczniczego Livmarli® [78];
- wydanych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA):
 - ulotkę dla pacjentów, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) [79];
 - dokument dotyczący najważniejszych informacji o leku Livmarli® (ang. *Highlights of Prescribing Information*, HPI) [15];
 - sygnały o zdarzeniach niepożądanych [80];
 - dane pochodzące z bazy *WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess)* [81].

Na stronach internetowych *Health Canada* (HC) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) nie zidentyfikowano danych/komunikatów odnoszących się do produktu leczniczego Livmarli®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa maraliksiyat zaprezentowano w rozdziale 14.6., natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU

Wszystkie referencje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do stosowania produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) w populacji pacjentów z chorobą Alagille'a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową typu 2.

Na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli® [76], w streszczeniu EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) oraz Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) wydanym przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) [77], [78] a także w odnalezionym na stronie Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) dokumencie dotyczącym najważniejszych informacji o leku Livmarli® (ang. *Highlights of Prescribing Information*, HPI) [15] najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku powyżej 12 miesięcy, którzy byli

leczeni maraliksibatem, była biegunka (36,0%) i ból brzucha (29,1%). U pacjentów w wieku poniżej 12. miesięcy występowały te same działania niepożądane. Żadnych z tych działań niepożądanych nie uznano jako ciężkie. Wszystkie zgłoszone przypadki biegunki miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Biegunka i ból brzucha w większości przypadków występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia a mediana czasu trwania wynosiła odpowiednio 2 dni i 1 dzień. Nie zaobserwowano związku pomiędzy dawką a odpowiedzią w zakresie częstości występowania biegunki. Leczenie przerwano lub zmniejszono dawkę z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit u 4 (4,7%) pacjentów, co doprowadziło do złagodzenia lub całkowitego ustąpienia działań niepożądanych. Żaden pacjent nie zakończył stosowania produktu leczniczego Livmarli® z powodu tych działań niepożądanych.

W ulotce informacyjnej wydana przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), oprócz biegunki i bólu brzucha, jako najczęstsze działania niepożądane ($\geq 5\%$) wskazano wymioty, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych, krwawienia z przewodu pokarmowego i złamania kości [79].

Do bazy WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) do marca 2025 roku zgłoszono łącznie 5683 raporty o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących maraliksibat. Najwięcej zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz urazy, zatrucia i reakcje w miejscu podania leku [81].

W Planie Zarządzania Ryzykiem dla chlorku maraliksibatu [78], wykazano, że obecnie nie jest znany żaden mechanizm działania maraliksibatu, który mógłby potencjalnie powodować działania hepatotoksyczne. Dane z długoterminowych badań rozszerzonych u uczestników z zespołem Alagille'a wskazują, że najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia maraliksibatem było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Z kolei porównanie historii naturalnej choroby przeprowadzone przez Kamath i wsp. 2020 wykazało, że podwyższenie poziomu ALT jest powszechne w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a i nie było istotnej różnicy w poziomie ALT bez względu na to czy pacjenci przyjmowali leczenie maraliksibatem czy nie ani w zależności od zwiększającej się dawki maraliksibatu. Jednak ze względu na ogólnie małą liczebność próby w badaniach klinicznych oraz chorobę podstawową, która może wpływać na parametry wątrobowe, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków czy maraliksibat wiąże się z ryzykiem hepatotoksyczności. W związku z tym hepatotoksyczność została uwzględniona w Planie Zarządzania Ryzykiem jako ważne potencjalne ryzyko. Ponadto, w Planie Zarządzania Ryzykiem wykazano brak wystarczających informacji, pozwalających powiązać leczenie maraliksibatem z potencjałem rakotwórczym [78].

Z uwagi na to, że zespół Alagille'a jest chorobą rzadką i zagrażającą życiu, w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Livmarli® nie było żadnego innego zatwierdzonego sposobu leczenia tej jednostki chorobowej. EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Livmarli® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [77].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zalecanych w ChPL Livmarli® oraz uważne monitorowanie chorych, szczególnie pod kątem występowania nieprawidłowości w parametrach wątrobowych.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne z meta-analizą: Muntaha i wsp. 2022 [82] oraz Imran i wsp. 2025 [83].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.12, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków zaprezentowano w rozdziale 14.7.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w przeglądach systematycznych z meta-analizą, które dotyczyły stosowania maraliksibatu u pacjentów z zespołem Alagille'a.

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą Muntaha i wsp. 2022 [82], uwzględniono łącznie cztery badania dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania blokerów transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym - maraliksibatu i odewiksibatu, u pacjentów z zespołem Alagille'a, w których uczestniczyło łącznie 94 pacjentów. W przeglądzie omówiono zarówno wyniki indywidualnych badań dla maraliksibatu i odewiksibatu, jak również przeprowadzono meta-analizę wyników zidentyfikowanych badań dla obu leków dla kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności. Podsumowując wyniki z indywidualnych badań, które są szczegółowo opisane w zasadniczej części analizy i w aneksie, zaobserwowano znaczące zmniejszenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA), nasilenia świądu, ocenianego za pomocą skali ItchRo oraz poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem w stosunku do wartości początkowych przy różnych dawkach maraliksibatu w porównaniu z placebo.

Wyniki meta-analizy przeprowadzonej w ramach przeglądu Muntaha i wsp. 2022 [82] wykazują, że poziom kwasów żółciowych w surowicy zmniejszył się względem wartości wyjściowej w każdym badaniu, ze średnią różnicą na poziomie -75,804 ($p < 0,0001$). Wnioskowana interwencja wykazała dużą skuteczność także w redukcji nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) ($MD = -1,873$; $p < 0,0001$), redukcji zmęczenia ocenianego w wielowymiarowej skali zmęczenia ($MD = 11,41$; $p = 0,0002$) i poprawie jakości życia ($MD = 8,321$; $p = 0,0013$). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach była biegunka i ból brzucha.

Celem opracowania Imran i wsp. 2025 [83] było podsumowanie istniejących danych dotyczących skuteczności inhibitorów transportu kwasów żółciowych do jelita krętego (IBATI) – maraliksibatu i odewiksibatu, w leczeniu dziedzicznych cholestatycznych chorób wątroby u pacjentów w wieku

dziecięcym, w tym zespołu Alagille'a lub postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC). Finalnie do przeglądu systematycznego i meta-analizy włączono 4 badania RCT, uwzględniające 215 dzieci, w tym 2 badania dla maraliksiyat (w tym badanie ICONIC, stanowiące podstawę analizy klinicznej) oraz 2 badania dla odewiksiyat. Wyniki badania ICONIC przedstawiono w zasadniczej części analizy klinicznej. Wyniki meta-analizy w populacji pacjentów z ALGS i PFIC wskazują, że maraliksiyat i odewiksiyat znacznie redukują nasilenie świądu, stężenie kwasów żółciowych, bilirubiny całkowitej i cholesterolu względem placebo, przy jednocześnie porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a. Pacjenci korzystający z farmakoterapii maraliksiyatem mają wysoką szansę na uzyskanie redukcji stężenia kwasów żółciowych w surowicy, co wiąże się z jednoczesnym złagodzeniem nasilenia świądu i poprawą jakości życia. Leczenie maraliksiyatem zespołu Alagille'a prowadziło jedynie do samoograniczających się działań niepożądanych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

9. DYSKUSJA

Zespół Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS) jest rzadkim zaburzeniem dziedzicznym autosomalnie dominująco, którego głównym objawem jest zmniejszenie liczby wewnątrzwątrobowych przewodów wątrobowych w połączeniu z zaburzeniami klinicznymi obejmującymi cholestazę, choroby serca, nerek, nieprawidłowości w budowie szkieletu, narządu wzroku czy charakterystyczny fenotyp twarzy [95].

Leczenie świądu w zespole Alagille'a jest trudne a wytyczne praktyki klinicznej wydane przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne w pierwszej linii leczenia zalecają cholestyraminę lub kwas ursodeoksycholowy, w drugiej linii leczenia - ryfampicynę, w trzeciej linii leczenia – doustne leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych (naltrekson lub nalmefen) a w czwartej linii leczenia – sertralinę [110], w najnowszych wytycznych Association for the Study of the Liver (EASL) [117] do leków pierwszego rzutu zaliczono kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i ryfampicynę, a także inhibitory transportera kwasów żółciowych w jelicie, do których należy **maraliksiyat**. Doświadczenie kliniczne sugeruje, że ww. leki (z wyłączeniem maraliksiyat) mają różną skuteczność w zmniejszaniu świądu a dodatkowo zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych budzących obawy, jednakże żadne prospektywne badanie kliniczne nie określiło ilościowo wpływu którejkolwiek z tych terapii, ani samej, ani w połączeniu.

W przypadku braku skutecznej farmakoterapii cholestaza i świąd są często leczone chirurgicznym przerwaniem krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych, w tym częściowym odprowadzeniem dróg żółciowych i wyłączeniem jelita krętego. Nie są one jednak powszechnie zalecane, ponieważ ich skuteczność jest niepewna, a obciążenie stomią przez całe życie jest znaczne [123]. Zatem oporny na leczenie świąd jest w pewnych okolicznościach jedynym wskazaniem do przeszczepu wątroby, nawet przy braku niewydolności lub marskości wątroby [97]. Pacjenci i lekarze podkreślili potrzebę leczenia, które zmniejszy częstotliwość i nasilenie świądu oraz zmniejszy zmęczenie pacjentów i opiekunów [91]. Aktualnie, żaden produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a oraz, co istotne, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2025 r. [90], żadna wymieniona w wytycznych praktyki klinicznej substancja czynna nie jest objęta refundacją w zakresie wnioskowanego wskazania. **W związku z tym istnieje niezaspokojona potrzeba opracowywania i wdrażania do terapii skutecznych leków przynoszących efektywne łagodzenie świądu, które poprawiałyby jakość życia pacjentów bez obciążających działań niepożądanych.**

Maraliksiyat jest inhibitorem wierzchołkowego transportera kwasów żółciowych zależnego od sodu (ang. *Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter*, ASBT), znany także jako inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *Ileal Bile Acid Transporter*, IBAT). To lek przełomowy, który poprzez farmakologiczne blokowanie wejścia kwasów żółciowych do enterocytów może przerywać

krążenie jelitowo-wątrobowe, zmniejszyć aktywację receptora kwasów żółciowych w enterocytach jelita krętego, jak i hepatocytach, prowadząc tym samym do zwiększonego poziomu syntezy wątrobowych kwasów żółciowych z cholesterolu, wydalania kwasów żółciowych z kałem i obniżonego poziomu kwasów żółciowych w surowicy [124].

Podstawowym badaniem klinicznym uwzględnionym w zasadniczej części analizy jest randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782), zawierające bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – maraliksiybatem a placebo, w leczeniu pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1]-[15] (podejście do testowanej hipotezy: *superiority*). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym badaniu oceniono jako niskie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym i za razem głównym punktem dotyczącym skuteczności, określonym w protokole badania o akronimie ICONIC był surogat, tj. średnia zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (sBA). Jednak wpływ leczenia na poziom sBA nie jest zatwierdzonym przez FDA zastępczym punktem końcowym, który można wykorzystać do wykazania korzyści klinicznej, z uwagi na fakt, że pełny mechanizm występowania i nasilenia się świądu nie jest w pełni poznany ale uważa się, że podwyższone poziomy sBA mogą być związane z nasileniem świądu u pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby. Jednak, mimo że poziomy sBA są atrakcyjnym wyborem jako punkt końcowy dla stosowania w cholestazie pediatrycznej apikalnych transporterów kwasów żółciowych zależnych od sodu (ang. *Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter*, ASBT), do których należy interwencja wnioskowana, stosowanie tego punktu końcowego w populacji z zespołem Alagille'a budzi wiele wątpliwości dlatego, że istnieje znaczna zmienność poziomu sBA u dzieci z zespołem Alagille'a, co wymaga dość dużej wielkości próby, aby wykazać potencjalny efekt terapeutyczny. Kwas ursodeoksycholowy, który stosowała duża część pacjentów włączonych do badania już na poziomie bazowym, nie jest aktywnie transportowany przez ASBT więc jego powszechne stosowanie w zespole Alagille'a może znacząco przyczynić się do poziomu sBA, a tym samym skomplikować użycie zmienności poziomu sBA do zdefiniowania efektu działania ASBT [16]. Niemniej jednak ten punkt końcowy jest łatwy do niezależnej oceny, z uwagi na fakt, że redukcja nasilenia świądu jest podstawowym celem leczenia cholestazy w zespole Alagille'a. Wpływ leczenia maraliksiybatem na nasilenie świądu był drugorzędowym punktem końcowym. Zaobserwowano spadek nasilenia świądu w okresie otwartej próby, jednak nie wykorzystano tego w analizie pierwotnej ze względu na brak grupy porównawczej i możliwość błędu systematycznego w wynikach zgłaszanych przez obserwatorów i pacjentów, gdy opiekunowie i pacjenci byli świadomi, że pacjent otrzymuje aktywne leczenie. Ponadto, leczenie maraliksiybatem obniżyło poziomy sBA podczas otwartego okresu wstępnego, który podczas randomizowanego okresu odstawienia w ramieniu placebo powrócił do wyjściowego średniego poziomu. Chociaż średnio leczenie maraliksiybatem prowadziło do zmniejszenia poziomów sBA i złagodzenia objawów świądu, nie wykazano wyraźnego związku na poziomie poszczególnych pacjentów między

wielkością efektu zmniejszenia poziomu sBA a poprawą w zakresie świądu. Spadek poziomów sBA nie został uznany za biomarker poprawy świądu. Ale podczas gdy w poprzednich analizach przekrojowych bezwzględne wartości sBA słabo korelowały z bezwzględnymi poziomami świądu [16], w długoterminowym przedłużeniu badania ICONIC spadek sBA był związany ze spadkiem wyniku w skali ItchRO(Obs), rozumianego jako zmniejszenie nasilenia świądu [6], [7]. Dodatkowo, podczas długoterminowego przedłużenia badania, uczestnikom z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub poziomem kwasów żółciowych w surowicy powyżej górnej granicy normy, zwiększono dawki maraliksiyat do dwóch razy dziennie w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek maraliksiyat. Wyniki wskazały, że niektórzy uczestnicy mieli dodatkową poprawę objawów, jednak dawka maraliksiyat do 720 µg/kg masy ciała/raz na dobę jest dawką dwukrotnie wyższą niż zalecana a interpretacja niekontrolowanych, otwartych okresów badania wymaga ostrożności i uzasadnia dodatkowe badania w celu odpowiedniej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Porównanie skuteczności maraliksiyat względem placebo było możliwe jedynie podczas 4-tygodniowego okresu randomizowanego odstawienia. Powszechnie wiadomo, że placebo może złagodzić objawy somatyczne, takie jak ból i zmęczenie, ze względu na pozytywne oczekiwania (tzw. „efekt placebo”), ale wpływ placebo na swędzenie w cholestazie nie został dokładnie zbadany. W ramieniu otrzymującym placebo w badaniu oceniającym wpływ innego ASBT (GSK2330672) na świąd u pacjentów z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych, stwierdzono poprawę świądu o 23% w 10-punktowej numerycznej skali [128]. Podobną redukcję o 0,6 pkt w skali ItchRO zaobserwowano w badaniu IMAGO (NCT01903460), opisanym w niniejszej analizie w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności [24], [25]. Pomimo to wykazano, że stosowanie maraliksiyat w populacji pacjentów cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym poziomem kwasów żółciowych w surowicy (MD=-114 µmol/l; 95% CI: -213; -15). W badaniu Kamath i wsp. 2020 oceniono skuteczność inhibitorów ASBT w zmniejszaniu sBA i nasilenia świądu u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych i pierwotną marskością wątroby [125]. Wyniki wskazują, że leczenie maraliksiyatem doprowadziło do poprawy w zakresie cholestazy i świądu. U dzieci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową wykazano, że inhibitory ASBT, maraliksiyat i odewiksiyat, mogą zmniejszać sBA, nasilenie świądu i znacznie poprawiać jakość życia, podczas gdy maraliksiyat zwiększa również 5-letnie przeżycie bez przeszczepu [126].

W badaniu ICONIC zastosowano dłuższy czas leczenia i wyższe dawki maraliksiyat (do 380 µg/kg raz lub dwa razy dziennie) niż we wcześniejszych badaniach prowadzonych nad maraliksiyatem ale dawkowanie to zostało zatwierdzone przez FDA i zalecane jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®. Średnio u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie maraliksiyatem, świąd zmniejszył się w porównaniu z pacjentami, którzy zmienili schemat leczenia na placebo. Osoby, które zostały losowo

przydzielone do grupy otrzymującej placebo, miały nawrót świądu podobny do objawów wyjściowych i nie doświadczyły efektu leczenia.

Zgodnie z mechanizmem działania maraliksiyat, żółtaki, które mogą wpływać na jakość życia pacjentów z zespołem Alagille'a, uległy znacznej redukcji w trakcie badania, zmniejszając obciążenie szpecącym, czasem bolesnym, a czasem upośledzającym funkcjonowanie znakiem rozpoznawczym zespołu Alagille'a. Tą poprawę prawdopodobnie wyjaśnia znaczna redukcja poziomu cholesterolu do zwiększonej syntezy pierwotnych kwasów żółciowych obserwowana w badaniu (podwyższony poziom sterolu-C4).

Przewlekłe stosowanie maraliksiyat było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym obserwowane w przypadku stosowania maraliksiyat mają podłoże mechaniczne i są związane ze zwiększonym stężeniem kwasów żółciowych w jelicie grubym, a zatem nie są nieoczekiwane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia były biegunka, wymioty i ból brzucha. Zdarzenia te ustąpiły bez potrzeby podejmowania działań a większość wystąpiła w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia i trwała krócej niż 1 tydzień. Uważa się, że wymienione zdarzenia niepożądane mają minimalny wpływ kliniczny na pacjentów w stosunku do ciężkości leczonych wskazań. Długoterminowe leczenie przy wyższych dawkach całkowitych (380 µg/kg dwa razy na dobę) było dobrze tolerowane a w przeciwieństwie do żywic wiążących kwasy żółciowe [127], niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach nie pogorszyły się podczas długotrwałego leczenia maraliksiyatem.

Zaobserwowano także, że najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w zakresie nieprawidłowości w wynikach wątrobowych w całej kohorcie była zmiana w aktywności ALT przez około pierwsze 120. tygodni badania [1]-[15]. U 4/31 (12,9%) pacjentów wystąpiło zwiększenie aktywności ALT podczas przedłużenia w postaci fazy otwartej badania, co doprowadziło jednego uczestnika do przerwania leczenia a dwóch kolejnych uczestników do zmniejszenia dawki. Dane pochodzące z badań na zdrowych ochotnikach wykazały łagodny wzrost aktywności ALT, co wskazuje na potencjalny sygnał, nawet przy braku współistniejącej choroby wątroby. Obserwowane zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej było przemijające i nie wskazywało na objawy polekowego uszkodzenia wątroby. W badaniu o akronimie ICONIC występowały pojedyncze fluktuacje aktywności ALAT, podczas gdy poziomy GGT w surowicy pozostawały stabilne, a całkowite i bezpośrednie pomiary bilirubiny zmniejszały się w czasie. Jednak brak długoterminowej kontroli placebo oraz obecność nieprawidłowych wyników testów wątrobowych i niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, jako znanych objawów zespołu Alagille'a, utrudniają określenie wpływu narażenia na maraliksiyat na częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 12. miesięcy do 18. roku życia włącznie, którzy mieli klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a, stężenie kwasów żółciowych w surowicy na poziomie większym niż trzykrotność górnej granicy normy i nieuleczalny świąd (średnie wyjściowe nasilenie świądu wynosiło 2,9 w skali ItchRO(Obs) i 3,3 punktu w skali CSS). Na początku badania 90% uczestników otrzymywało kwas ursodeoksycholowy i/lub ryfampicynę, a pojedynczy pacjenci również naltrekson i sertralinę. Zgodnie z protokołem, od punktu początkowego do 22. tygodnia badania, żadne nowe leki przeciwświądowe nie były dozwolone, a wcześniej stosowana towarzysząca terapia nie powinna ulec zmianie w zakresie dawki i schematu przyjmowania. Przez cały okres badania zakazane było podawanie żywic wiążących kwasy żółciowe; zdecydowana większość pacjentów bazowo w grupie leczonej maraliksibatem jak i placebo stosowała część z leków należących do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *Best Supportive Care, BSC*). Amerykańska agencja FDA w ulotce informacyjnej wykazała, że bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Livmarli® w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a zostały ustalone u dzieci i młodzieży w wieku 3. miesięcy i starszych, co jest poparte dowodami z badania pacjentów w wieku od 1 do 15 lat (N=31), które obejmowało 18 tygodni otwartego leczenia, po którym nastąpił 4-tygodniowy kontrolowany placebo okres odstawienia. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z czterech badań z udziałem pacjentów w wieku do 21 lat (N=55). Stosowanie produktu leczniczego Livmarli® u pacjentów w wieku od 3. do <12. miesięcy zostało poparte wynikami uzyskanymi w ramach otwartego, wieloośrodkowego badania produktu leczniczego Livmarli®, które wykazało podobny profil bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki jak u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku >12 miesięcy; na tej podstawie agencja FDA zatwierdziła stosowanie maraliksibatu u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku od 3. miesiąca życia. Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać, że populacja pacjentów oceniana w powyższym badaniu, włączona do niniejszego opracowania odpowiada w wysokim stopniu docelowej populacji chorych zdefiniowanych w uzgodnionym proraminie lekowym [134], która może odnieść największe korzyści ze stosowania maraliksibatu a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W przypadku badań o niższej wiarygodności, we wszystkich uczestniczyli pacjenci z ALGS i świądem; jedynie w badaniach [24]-[25], [26]-[29], [47]-[51], [54] i [63] nie wskazano wprost, że chorzy stosowali wcześniej inne terapie. Zatem reprezentatywność populacji badań o niższej wiarygodności należy ocenić na dość wysoką, za wyjątkiem badań [24]-[25], [26]-[29], [47]-[51], [54] i [63] o częściowo niejasnej reprezentatywności.

Dawka maraliksibatu stosowana w badaniu ICONIC (380 µg/kg masy ciała/raz na dobę), pomijając podawanie podwójnej dawki po 100. tygodniu badania w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek, była zgodna z dawkowaniem wskazanym

w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny), stąd też reprezentatywność interwencji w powyższym badaniu, włączonym do zasadniczej części niniejszej analizy, należy ocenić wysoko ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych, jak i zastosowanej interwencji.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności, w których uczestniczyli pacjenci ze świądem pomimo stosowania BSC: dwa badania randomizowane o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22] i IMAGO (NCT01903460) [24], [25] oraz dwie fazy przedłużone tych badań – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23] i IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29], których nie włączono do zasadniczej części analizy ze względu na dawkowanie interwencji wnioskowanej w schemacie niższym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®. Pomimo niespójnych wyników analiz pierwszorzędowego punktu końcowego badania o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22] uzyskane dane sugerują, że maraliksiyat może zmniejszać świąd w zespole Alagille'a i jest ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany. Statystycznie istotną redukcję nasilenia świądu obserwowano po dawce 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę ale nie po dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę ani dla wszystkich dawek maraliksiyat łącznie. Głównym ograniczeniem tego badania jest nieoczekiwany brak odpowiedzi u dzieci otrzymujących maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę. Jest mało prawdopodobne, aby było to spowodowane nadmierną dawką leku, zwłaszcza w świetle stosunkowo ograniczonego wzrostu sterolu-C4. Odwrotne wyniki uzyskano w badaniu IMAGO (NCT01903460) [24], [25], gdzie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą przyjmującą maraliksiyat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem grupy przyjmującej placebo w poziomie sBA ani w zmianie nasilenia świądu ocenianej w skali ItchRO przez pacjenta i przez opiekuna. Pomimo, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku punktów końcowych związanych z nasileniem świądu czy poziomem kwasów żółciowych, widoczny był trend na korzyść maraliksiyat. Wyniki badania o akronimie IMAGINE II [23] i IMAGINE [26]-[29], będących fazami przedłużonymi wykazały, że długoterminowe leczenie maraliksiyatem wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) oraz w skali nasilenia *Clinical Scratch Scale* (CSS) i zmniejszeniem poziomu sBA w porównaniu do wartości wyjściowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: biegunka, ból brzucha i gorączka. Wyniki te potwierdziło badanie przeprowadzone w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu [30]-[35] oraz badanie RISE [47]-[51], gdzie leczenie maraliksiyatem pacjentek z ciężkim, opornym na leczenie i powracającym świądem zmniejszyło nasilenie świądu i było dobrze tolerowane.

Co szczególnie istotne, w referencjach [37]-[40] przedstawiono wyniki dla porównania maraliksiyat (z uwzględnieniem wyników pacjentów uczestniczących w programie badań klinicznych dla tego leku) z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40], tj. pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby, nieleczonymi maraliksiyatem. **Oszacowany wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń dekompensacji czynności wątroby, chirurgicznego odprowadzania dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu (EFS) u pacjentów stosujących maraliksiyat był istotnie statystycznie lepszy w porównaniu z grupą kontrolną z rejestru GALA - surowy 6-letni EFS wynosił odpowiednio 73% i 50%, co przełożyło się na redukcję ryzyka wystąpienia tego typu zdarzeń o 70%. Podobnie, wykazano, że terapia maraliksiyatem wiązała się z istotnie statystycznie niższym o 67% ryzykiem konieczności transplantacji wątroby lub zgonu [37]-[40].** Podobnie, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym opis dwóch przypadków z referencji Dilwali i wsp. 2023 [57] wykazano, że redukcja uporczywego świądu i poprawa jakości snu umożliwia odroczenie przeszczepu wątroby u pacjentów którzy zostali do niego zakwalifikowani.

Odnaleziono również analizy zbiorcze, oraz dwa przeglądy systematyczne z meta-analizą, które uwzględniały dane pochodzące z omówionych wyżej badań ICONIC i o niższej wiarygodności i których wyniki są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a.

W analizie zbiorczej Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66], zgodnie z oczekiwaniami, w oparciu o znany mechanizm działania maraliksiyat, indukowany poziom kwasów żółciowych w jelitach, całkowity poziom sBA i poziom cholesterolu uległy zmniejszeniu w 48. tygodniu. Brak korelacji zmiany kwasów żółciowych z wynikami nasilenia świądu sugeruje, że kwasy żółciowe mogą nie mieć bezpośredniego związku ze świądem [129]. Aktywność ALT i AST wzrosła o około 20% w stosunku do wartości wyjściowej, chociaż poziom całkowitej bilirubiny i gamma-glutamylotransferazy pozostały niezmienione. Chociaż brakuje badań z bezpośrednią kontrolą w okresie przedłużenia, poziomy ALT były stabilne w rzeczywistej kohorcie dzieci z zespołem Alagille'a, które spełniły kryteria włączenia do badania. Dlatego wzrost aktywności ALT w surowicy u dzieci otrzymujących maraliksiyat jest godny uwagi, etiologia i patofizjologia tego zjawiska nie jest wyjaśniona ale może to być odzwierciedleniem zmiany w puli kwasów żółciowych, odpowiedzi wątroby na zwiększenie syntezy kwasów żółciowych w warunkach cholestazy lub zmiany w sygnalizacji osi jelitowo-wątrobowej. Bezpośrednie działanie hepatotoksyczne jest mniej prawdopodobne, ponieważ maraliksiyat ma bardzo ograniczone wchłanianie ogólnoustrojowe [130]. W 48. tygodniu liczba płytek krwi spadła o 30 000 do 40 000/ μ L, co jest zgodne z danymi historii naturalnej z badań wieloośrodkowych i danymi rzeczywistymi, prawdopodobnie odzwierciedlając postępujące nadciśnienie wrotne związane z cholestatyczną chorobą wątroby [131]. Wzrost, oceniany na podstawie wskaźników z-score wzrostu, masy ciała i BMI, nie był znacząco zmieniony u dzieci otrzymujących maraliksiyat. Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach jest powszechny w zespole Alagille'a, a przedłużone leczenie

maraliksiybatem nie wiązało się z ogólnie zwiększoną częstością występowania tego niedoboru. Istotne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego były rzadkie w tej badanej populacji podczas przedłużonego leczenia maraliksiybatem i nie można ich porównać z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Analiza Sokol i wsp. 2021-2023 [67] [69] obejmowała ocenę czynników predykcyjnych długoterminowego przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*, EFS) i przeżycia wolnego od przeszczepu (ang. *Transplant-Free Survival*, TFS) u pacjentów z zespołem Alagille'a. **Wykazano, że stężenia bilirubiny całkowitej i poziom kwasów żółciowych w surowicy a także poprawa nasilenia świądu były związane z niższym długoterminowym odsetkiem klinicznie istotnych zdarzeń dekompensacji czynności wątroby i transplantacji.** Z kolei analiza Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72] wykazała, że większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia maraliksiybatem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Biegunka i ból brzucha były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w większości miały charakter przejściowy i ustępujący, co zgadza się z przedstawionymi danymi dotyczącymi dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oraz wynikami niniejszej analizy.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki skuteczności, wysoką tolerancję i występowanie zdarzeń niepożądanych o łagodnym do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz fakt, że opisane wyżej parametry są kluczowymi czynnikami wpływającymi na decyzję o przeszczepieniu wątroby, można stwierdzić, że maraliksiyat może stanowić nową opcję leczenia świądu u pacjentów z zespołem Alagille'a, leczonych nieskutecznie innymi terapiami w ramach BSC oraz potencjalnie opóźnić lub przyczynić się do uniknięcia przeszczepienia wątroby u niektórych pacjentów lub poprawić jakość życia poprzez złagodzenie uciążliwych objawów u części chorych, które nie mogą przejść transplantacji z powodu ciężkiej niewydolności serca lub naczyń krwionośnych.

Podsumowując, zespół Alagille'a jest chorobą, której uporczywe objawy a zwłaszcza świąd, wpływają na jakość życia pacjentów a nielezione powikłania zagrażają życiu. W momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Livmarli® nie było żadnego innego zatwierdzonego sposobu leczenia tej choroby. Ze względu na to, że jest to bardzo rzadka choroba, badania były zakrojone na niewielką skalę (mocno ograniczona liczba pacjentów włączonych do badania) ale mimo to wyniki badania ICONIC, będącego głównym badaniem w zasadniczej części niniejszej analizy, wykazały dużą skuteczność maraliksiybatu w zakresie szeregu istotnych klinicznie parametrów dla pacjentów z zespołem Alagille'a. Maraliksiyat stosowany w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę zmniejsza nasilenie świądu oraz zaawansowanie kępek żółtych (żółtaków), czego

odzwierciedleniem było obniżenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy i poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem. Co istotne, poprawa w wynikach oceny świądu u dzieci z zespołem Alagille'a otrzymujących maraliksiyat była trwała i utrzymywała się średnio przez 3 lata. Wyniki dodatkowych badań i analiz wskazują, że zastosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z niższym ryzykiem konieczności transplantacji wątroby, w porównaniu z osobami nieleczonymi maraliksiyatem.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze opisane poniżej ograniczenia wiarygodności dostępnych danych. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych dla maraliksiyat w rozpatrywanej populacji należą:

- brak danych dotyczących porównania maraliksiyat stosowanego w dawkowaniu w pełni zgodnym z zarejestrowanym, względem komparatora, w subpopulacji pacjentów od 6. do 12. miesiąca życia i pacjentów dorosłych, tj. powyżej 18 roku życia.

Ograniczenia badania RCT o akronimie ICONIC:

- relatywnie mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu, co wynika przede wszystkim z tego, że zespół Alagille'a jest chorobą rzadką;
- czas trwania fazy randomizowanej badania był relatywnie krótki (tj. wynosił 4 tygodnie), szczególnie w przypadku oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii, niemniej jednak już w tak krótkim okresie czasu możliwe było utrzymanie znamiennych korzyści płynących z terapii maraliksiyatem, podczas gdy w grupie stosującej placebo notowano znaczne pogorszenie większości parametrów związanych ze skutecznością; zatem dłuższe stosowanie placebo u pacjentów z grupy kontrolnej byłoby w takiej sytuacji nieetyczne;
- nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności schematu dawkowania dwa razy na dobę ze względu na otwarty charakter badania, ograniczoną wielkość włączonej populacji i potencjalne czynniki zakłócające. Należy wspomnieć, że dawkę maraliksiyat zwiększono maksymalnie do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku, gdzie zalecana dawka to 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę;
- podczas badania wskazane było przyjmowanie wcześniej stosowanej terapii w stabilnych dawkach a zabroniono stosowania nowych leków oraz żywic wiążących kwasy żółciowe. Co istotne, FDA ostatecznie nie odstąpiła od wykluczenia tej grupy leków podczas leczenia maraliksiyatem, pod warunkiem, żeby maraliksiyat przyjmować co najmniej 4 godziny przed lub po przyjęciu żywicy wiążącej kwasy żółciowe;
- nie przedstawiono danych dotyczących rasy i pochodzenia etnicznego pacjentów włączonych do badania, ale badanie ICONIC zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach w Australii, Belgii, Francji,

Polsce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, co pozwala przypuszczać, że większość pacjentów była rasy białej (kaukaskiej);

- otwarty okres wstępny, trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia badania, podczas którego wszyscy pacjenci docelowo stosowali maraliksiyat w dawce do 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, a następnie przeprowadzenie randomizowanego okresu odstawienia, nie pozwalał na pełną ocenę wpływu leczenia.

Organiczna odnalezionych badań o niższej wiarygodności:

- badanie o akronimie ITCH [16]-[22]:
 - dawkowanie wnioskowanej interwencji nieodpowiednie względem zatwierdzonego przez FDA;
 - niespójny wynik analizy pierwszorzędowego punktu końcowego tj. nieoczekiwany brak odpowiedzi na leczenie u dzieci otrzymujących maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę. Jest mało prawdopodobne, aby było to spowodowane nadmierną dawką leku, zwłaszcza w świetle stosunkowo ograniczonego wzrostu poziomu C₄;
 - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z rzadkiego charakteru choroby;
 - w trakcie badania zmieniono sposób jego przeprowadzenia; podczas randomizacji przydzielono tylko 6 uczestnikom maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę;
 - zarówno grupa placebo, jak i grupa otrzymująca maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę charakteryzowały się przewagą dzieci w wieku poniżej 5 lat. Skala do oceny nasilenia świądu, ItchRO to nowe narzędzie, które ma ograniczone doświadczenie w zakresie wydajności i nie jest jasne, czy działa tak samo w każdym wieku. Pozytywna odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, objawiająca się zmianą wyniku w skali CSS, sugeruje, że może to stanowić problem;
- badanie o akronimie IMAGINE II [23]:
 - dawkowanie wnioskowanej interwencji nieodpowiednie względem zatwierdzonego przez FDA;
 - wyniki opublikowane jedynie na stronie rejestru badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov>);
 - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z rzadkiego charakteru choroby;
 - badanie jednoramienne, będące otwartym okresem przedłużenia, w którym uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli badanie ITCH;
- badanie o akronimie IMAGO [24], [25]:
 - dawkowanie wnioskowanej interwencji nieodpowiednie względem zatwierdzonego przez FDA;

- wyniki opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov>);
 - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z rzadkiego charakteru choroby;
- badanie o akronimie IMAGINE [26]-[29]:
 - dawkowanie wnioskowanej interwencji nieodpowiednie względem zatwierdzonego przez FDA;
 - wyniki opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov>);
 - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z rzadkiego charakteru choroby;
 - badanie będące otwartą fazą przedłużoną innego badania;
- badania w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35]:
 - badanie otwarte, jednoramienne;
 - wyniki opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i na stronie rejestru badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov>);
 - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania, co wynika z rzadkiego charakteru choroby;
 - szcątkowe informacje dotyczące metodyki badania;
- badanie Himes i wsp. 2024 [36]:
 - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania – opis 8 nietypowych przypadków, co wynika z rzadkiego charakteru choroby;
 - brak danych na temat dawkowania maraliksiyat;
- badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40]:
 - badanie z historyczną grupą kontrolną pochodzącą z rejestru danych GALA (porównanie z danymi retrospektywnymi) – w kohorcie leczonej maraliksiybatem uwzględniono dane z różnych badań klinicznych, uwzględniających różne dawkowania wnioskowanej interwencji;
- badanie Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [42]-[46]:
 - badanie jednoramienne, uwzględniona jedynie subpopulacja młodych dorosłych;
 - pacjenci, których wyniki ujęto w referencjach, uczestniczyli w innych badaniach dla maraliksiyat;
- badanie o akronimie RISE [47]-[51]:
 - wyniki przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
 - badanie jednoramienne;

- w badaniu uwzględniono również pacjentów z przewlekłą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową – wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów z zespołem Alagille'a i rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową, przy czym wyniki z zakresu skuteczności – w każdej z populacji osobno;
- Howard i wsp. 2023 [52]-[53]:
 - wyniki przedstawione jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
 - badanie jednoramienne, skupiające się głównie na ocenie stopnia posiadania leku;
 - brak danych na temat dawkowania maraliksiyat;
- Matarazzo i wsp. 2023 [54]:
 - wyniki przedstawione jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego;
 - badanie jednoramienne, relatywnie krótki okres leczenia/obserwacji – 3 miesiące;
- Garcia i wsp. 2023 [55]: opis pojedynczego przypadku pacjentki uczestniczącej w badaniu ITCH;
- Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57]:
 - opis dwóch przypadków, brak danych na temat dawkowania maraliksiyat;
 - badanie opisane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.
- Alicea i wsp. 2024 [58]:
 - opis dwóch przypadków, w tym tylko jedna pacjentka stosowała maraliksiyat - brak danych na temat dawkowania maraliksiyat;
- Lam i wsp. 2024 [59]:
 - opis dwóch przypadków;
 - badanie opisane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego;
- MERGE [60]-[62]:
 - badanie jednoramienne, będące w toku, którego wyniki opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego;
- NCT05543174 [63]
 - badanie jednoramienne, będące w toku, którego wyniki opisano na podstawie danych ze strony rejestru badań klinicznych;
 - dawka maraliksiyat odmienna stosowana rzadziej w ciągu doby niż zalecano w ChPL.

Ograniczenia odnalezionych analiz zbiorczych uwzględniających wyniki z badań o niższej wiarygodności:

- Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66]:
 - uwzględnienie wyników z badań, w których stosowano interwencję wnioskowaną w dawce niższej niż rekomendowana;
 - wszystkie cztery badania kliniczne, które włączono do analizy zbiorczej, przeprowadzono niezależnie w Wielkiej Brytanii i Ameryce Północnej, bez a priori planu połączenia danych. Jednak projekty badań (zarówno część kontrolna z placebo, jak i części rozszerzone) były bardzo podobne, z praktycznie identycznymi kryteriami włączenia/wyłączenia;

- projekt jednego z włączonych do analizy badań obejmował maksymalnie 30-dniową obserwację po odstawieniu badanego leku, więc trudno ustalić długoterminowe wyniki u uczestników, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie;
- przerwa w podawaniu leku, która dotknęła 18 uczestników, chociaż nastąpiło to dopiero po 48 tygodniach leczenia. We włączonych do analizy badaniach nie było długoterminowej kontroli placebo, co sprawia, że ocena wyników jest skomplikowana w porównaniu z naturalną historią choroby. Średni okres obserwacji w badanej populacji wynosił 3,5 roku, co w świetle naturalnego przebiegu zespołu Alagille'a sprawia, że ocena wpływu postępującą chorobę wątroby, konieczność przeszczepu czy zgon jest trudna;
- w analizie stosowano metodę wielokrotnych imputacji w przypadku brakujących danych;
- Sokol i wsp. 2021-2023 [67]- [69]:
 - we włączonych do analizy zbiorczych badaniach stosowano różne dawkowania maraliksiyat;
- Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72]:
 - szcątkowe informacje dotyczące metodyki analizy, brak informacji dotyczących włączonych do analizy badań, brak charakterystyki pacjentów;
 - przedstawiono informację, że interwencję wnioskowaną stosowano w zakresie od 66,5 µg/kg masy ciała do 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę i do 380 µg/kg masy ciała dwa razy dziennie ale nie ma danych na temat odsetka pacjentów stosujących rekomendowaną dawkę maraliksiyat;
 - wyniki opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
- Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75]:
 - wyniki opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
 - szcątkowe informacje dotyczące metodyki analizy, brak informacji dotyczących włączonych do analizy badań;
 - brak danych na temat dawkowania maraliksiyat;

Ograniczenia odnalezionych przeglądów systematycznych:

- Muntaha i wsp. 2022:
 - kryteria włączenia do poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie różniły się, aby włączyć pacjentów z zespołem Alagille'a, którzy mogli reprezentować różne nasilenie świądu;
 - schematy dawkowania różniły się we wszystkich badaniach i nie była możliwa ocena najskuteczniejszego schematu dawkowania;
 - czas trwania obserwacji był różny w poszczególnych badaniach, co mogło prowadzić do niedostatecznej lub nadmiernej reprezentacji efektów leczenia;

- miary wyników były zmienne; jednak wyniki ItchRO i sBA były zgłaszane we wszystkich badaniach, które są ważnymi zastępczymi klinicznymi punktami końcowymi dla pacjentów z zespołem Alagille'a;
- w meta-analizie przeprowadzonej w przeglądzie uwzględniono zarówno badania dla maraliksiyat, jak i odewiksiyat.
- Imran i wsp. 2025 [83]:
 - w meta-analizie przeprowadzonej w przeglądzie uwzględniono zarówno badania dla maraliksiyat, jak i odewiksiyat;
 - włączano zarówno badania w populacji pacjentów z Zespołem Alagille'a jak i PFIC.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. Maraliksiyat, będący silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *Ileal Bile Acid Transporter*, IBAT) działa miejscowo w końcowym odcinku jelita krętego, gdzie jest ukierunkowany na związane z chorobą gromadzenie się toksycznych kwasów żółciowych, zmniejsza wychwyt zwrotny i zwiększa klirens przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.
- B. Stosowanie maraliksiyat w ramach randomizowanego badania klinicznego o akronimie ICONIC znacząco zmniejszyło obciążenie związane z chorobą wątroby u pacjentów z zespołem Alagille'a (leczonych wcześniej innymi metodami, w tym głównie ryfampicyną i kwasem urodeoksycholowym), w tym cholestazę. Stosowanie maraliksiyat względem placebo wpłynęło na istotne statystycznie zmniejszenie poziomu sBA, złagodzenie nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) i ItchRO(Pt) oraz w skali CSS i poprawiło znacząco jakość życia podczas randomizowanego okresu odstawienia. Ponadto terapia maraliksiyatem wiązała się ze złagodzeniem zaawansowania żółtaków, umożliwieniem niezakłóconego wzrostu i rozwoju pacjenta, względem wartości wyjściowych. Co istotne, ten schemat leczenia okazał się skuteczny a korzystne efekty utrzymywały się podczas długotrwałego stosowania maraliksiyat do 204. tygodnia badania. Pojawiające się zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia występowały z podobną częstością w przypadku pacjentów stosujących maraliksiyat i placebo, a większość z nich była łagodna lub o umiarkowanym stopniu nasilenia i samoustępująca.
- C. Wyniki zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie maraliksiyat wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) oraz w skali nasilenia *Clinical Scratch Scale* (CSS) a także zmniejszeniem poziomu kwasów żółciowych w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowej. U części pacjentów możliwa była redukcja intensywności jednoczesnego stosowania BSC, w postaci innych leków przeciwświądowych. Co istotne, zmiany te były istotne statystycznie podczas długoterminowej obserwacji. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ze strony przewodu pokarmowego były częste, ale na ogół łagodne.
- D. W badaniu w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35] przedstawiono przypadki kliniczne, odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną. Zaobserwowano, że leczenie maraliksiyatem pacjentek z ciężkim, opornym na leczenie i powracającym świądem zmniejsza jego świądu, nie doprowadza do nawrotu do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia i jest dobrze tolerowane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były biegunka, gorączka i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

- E. W badaniu z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. *Global Alagille Alliance*) [37]-[40] wykazano, że przeżycie wolne od zdarzeń dekomensacji czynności wątroby u pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksiybatem było istotnie lepsze niż w grupie kontrolnej, nieleczonej tym lekiem, pochodzącej z rejestru GALA (surowy 6-letni EFS wynosił odpowiednio 73% i 50%). Podobnie, wykazano że terapia maraliksiybatem wiązała się z istotnie statystycznie niższym o 67% ryzykiem konieczności transplantacji wątroby lub zgonu.
- F. Podczas przeszukiwania baz danych zidentyfikowano także trzy analizy zbiorcze, będące podsumowaniem opisanych wyżej badań o niższej wiarygodności. Ich wyniki potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania maraliksiyat wykazane w niniejszej analizie.
- G. Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji, której stosowanie wiąże się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania i niewymagających przerwania leczenia, o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.
- H. Wyniki zidentyfikowanego opracowania wtórnego są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej.
- I. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Livmarli® zawierającego maraliksiyat w dawce 9,5 mg/ml (roztwór doustny), stosowany wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*, BSC), w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a, leczonych nieskutecznie innymi metodami.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. BADANIA PIERWOTNE DLA MARALIKSYBATU

Badanie o akronimie ICONIC

- [1] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M i wsp. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3. Epub 2021 Oct 28.
- [2] Supplement to: Gonzales E, Hardikar W, Stormon M i wsp. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021; 398: 1581–1592.
- [3] Kamath BM, Goldstein A, Howard R i wsp. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr*. 2023 Jan;252:68-75.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.09.001.
- [4] Kamath BM, Goldstein A, Howard R i wsp. Response to treatment with maralixibat in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022 74:2 (776-777) Supplement 2.
- [5] Kamath BM, Goldstein A, Howard R i wsp. Response to treatment with maralixibat in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021 73:1 SUPPL 1 (S207-S208).
- [6] Gonzalez E, Vig P, Tucker E i wsp. Pruritus intensity is associated with cholestasis biomarkers and quality of life measures after maralixibat treatment in children with Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021 73:1 SUPPL 1 (S206-S207).
- [7] Gonzalez E, Vig P, Tucker E i wsp. Pruritus intensity is associated with cholestasis biomarkers and quality of life measures after maralixibat treatment in children with Alagille syndrome. *Hepatology* 2020 72:1 SUPPL (223A).
- [8] Foster B, Gauthier M, Vig P i wsp. Natural variability of pruritus in alagille syndrome; an analysis from the iconic study utilizing the itch reported outcome observer (ITCHRO [OBS]) tool. *Hepatology* 2020 72:1 SUPPL (1088A-1089A).
- [9] Foster B, Gauthier M, Vig P i wsp. PIH76 Itch reported outcome tool for caregivers of pediatric patients with cholestatic liver disease: an analysis of validation and scoring from the ICONIC maralixibat study. *Value in Health* 2020 23 (S166) Supplement 1.
- [10] Gonzales EM, Sturm E, Stormon M i wsp. Durability of treatment effect with long-term maralixibat in children with Alagille syndrome: 4-year safety and efficacy results from the ICONIC study. *Hepatology* 2019 70:6 (1479A).
- [11] Gonzales E, Sturm E, Stormon M i wsp. Phase 2 open-label study with a placebo-controlled drug withdrawal period of the apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor maralixibat in children with Alagille Syndrome: 48-week interim efficacy analysis. *Journal of Hepatology* 2019 70:1 (e119-e120) Supplement
- [12] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02160782> (marzec 2025)
- [13] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005373-43/ES> (marzec 2025)
- [14] https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/82/NCT02160782/Prot_000.pdf (marzec 2025)
- [15] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214662Orig1s000IntegratedR.pdf (marzec 2025)

B. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Badanie o akronimie ITCH

- [16] Shneider BL, Spino C, Kamath BM i wsp. Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. *Hepatology Communications* 2018 2:10 (1184-1198).
- [17] Kamath BM, Spino C, McLain R i wsp.; Childhood Liver Disease Research Network (ChILDRen). Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. *Hepatol Commun*. 2020 May 26;4(7):1012-1018.
- [18] Kamath BM, Spino C, McLain R i wsp. Childhood Liver Disease Research Network (ChILDRen). Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017 65 (S57-S58) Supplement 2.

- [19] Kamath BM, Shneider BL, Spino C i wsp. Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. *Hepatology* 2017 66 (653A-654A) Supplement 1
- [20] Shneider B, Spino C, Kamath B i wsp. Results of itch, a multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of maralixibat, an ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTI), for pruritus in alagille syndrome (ALGS). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017 65 (S356-S357) Supplement 2.
- [21] Shneider B, Spino C, Kamath B i wsp. Results of itch, a multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of maralixibat, an ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTI), for pruritus in alagille syndrome (ALGS). *Hepatology* 2017 66 (84A) Supplement 1.
- [22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057692> (marzec 2025)

Badanie o akronimie IMAGINE II

- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117713> (marzec 2025)

Badanie o akronimie IMAGO

- [24] Baker A, Kelly D, McClean P i wsp. A phase 2, randomized, placebo-controlled study (IMAGO) of LUM001, a novel inhibitor of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT), in paediatric patients with alagille syndrome (ALGS). *Journal of Hepatology* 2015 62 (S259) SUPPL. 2.
- [25] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903460> (marzec 2025)

Badanie o akronimie IMAGINE

- [26] Baker A, Kelly DA, Gu J i wsp. A long-term phase 2 safety and efficacy study of the apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor maralixibat in children with alagille syndrome: Preliminary results from the imagine study. *Hepatology* 2017 66:6 (1255A-1256A).
- [27] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003832-54-GB> (marzec 2025)
- [28] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02047318> (marzec 2025)
- [29] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003832-54/GB> (marzec 2025)

Program Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program, EAP*)

- [30] Himes RW, Mogul D, Baek M i wsp. Real-world Safety experience in patients with Alagille Syndrome treated with maralixibat. *Hepatology* 2022 76 (S1528) Supplement 1.
- [31] Gonzalez-Peralta RP, Mogul DB. Significant improvement in cholestatic pruritus in patients with Alagille syndrome treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor: Real-world experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022 74:2 (763) Supplement 2.
- [32] Himes R, Mogul D, Baek M, Gonzalez-Peralta R. REAL-WORLD SAFETY EXPERIENCE IN PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME TREATED WITH MARALIXIBAT. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 77:1 Supplement 1 (S435-S437).
- [33] Thebaut A, Almes M, Laborde N i wsp. EFFECTS OF MARALIXIBAT IN CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME: A FRENCH REAL-LIFE DATA ANALYSIS. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 76 Supplement 1 (675-676).
- [34] Himes R, Mogul D, Baek M, Gonzalez-Peralta R. REAL-WORLD SAFETY EXPERIENCE IN PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME TREATED WITH MARALIXIBAT. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 76 Supplement 1 (677).
- [35] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530994> (marzec 2025)

EAP+programy komercyjne

- [36] Himes R, Rosenthal P, Dilwali N i wsp. Real-world experience of maralixibat in Alagille syndrome: Novel findings outside of clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Mar;78(3):506-513.

Badanie z historyczną grupą kontrolną

- [37] Hansesn BE, Vandriel SM, Vig P i wsp. Maralixibat-treated patients with Alagille Syndrome demonstrate improved event-free survival in a natural history comparison with patients from the GALA database: application of real-world Evidence analytics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022 75 (S211-S213) Supplement 1.
- [38] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P i wsp. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology*. 2024; 9(6):1279-1292.
- [39] Hansesn BE, Vandriel SM, Vig P i wsp. Maralixibat-treated patients with Alagille Syndrome demonstrate improved event-free survival in a natural history comparison with patients from the GALA database: application of real-world Evidence analytics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022 74:2 (670-673) Supplement 2
- [40] Hensen BE, Vandriel SM, Vig P i wsp. Application of real-world evidence analytics: A 6-year event-free survival analysis in alagille syndrome of the GALA clinical research database and maralixibat treated patients. *Hepatology* 2021 74:6 (1387A-1389A).
- [41] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P i wsp. MARALIXIBAT-TREATED PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME DEMONSTRATE EVENT-FREE SURVIVAL IN A NATURAL HISTORY COMPARISON WITH PATIENTS WITH FROM THE GALA DATABASE: APPLICATION OF REAL-WORLD EVIDENCE ANALYTICS. *Frontline Gastroenterology* 2023 14 Supplement 1 (A5-A6).

Dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat

- [42] Hirschfield G, Mogul D, Baek M i wsp. IMPACT OF MARALIXIBAT ON CHOLESTATIC PRURITUS IN YOUNG ADULTS AGED 16 YEARS AND OLDER WITH ALAGILLE SYNDROME. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 77:1 Supplement 1 (S49-).
- [43] Hirschfield G, Mogul D, Smuts F i wsp. IMPACT OF MARALIXIBAT ON CHOLESTATIC PRURITUS IN YOUNG ADULTS AGED 16 YEARS AND OLDER WITH ALAGILLE SYNDROME. *Frontline Gastroenterology* 2024 15 Supplement 1 (A30-A31) https://fg.bmj.com/content/15/Suppl_1/A30.2
- [44] Hirschfield G, Mogul D, Sogliani A i wsp. Impact of maralixibat on cholestatic pruritus in young adults aged 16 years and older with Alagille syndrome. *Digestive and Liver Disease* 2024 56 Supplement 1 (S27-S28) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1590865824000410>
- [45] Hirschfield G, Vandriel S, Mogul DB i wsp. Maralixibat Reduces Serum Bile Acids and Improves Cholestatic Pruritus in Adolescents With Alagille Syndrome. *Liver Int.* 2025 Feb;45(2):e16201.
- [46] Hirschfield G, Mogul D, Baek M i wsp. Impact of maralixibat on cholestatic pruritus in adults aged 16 years and older with Alagille syndrome. *Journal of Hepatology* 2023 78 Supplement 1 (S372-).

Badanie RISE

- [47] Rosenthal P, Thompson R, Jankowska i i wsp. SAFETY AND TOLERABILITY OF MARALIXIBAT IN INFANTS FROM 2 MONTHS OF AGE WITH ALAGILLE SYNDROME OR PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: RESULTS FROM THE RISE STUDY. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 77:1 Supplement 1 (S262-S263).
- [48] Gonzales E, Jankowska I, Horslen S i wsp. SAFETY AND TOLERABILITY OF MARALIXIBAT IN INFANTS FROM 2 MONTHS OF AGE WITH ALAGILLE SYNDROME OR PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: RESULTS FROM THE RISE STUDY. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 76 Supplement 1 (777-)
- [49] Gonzales E, Jankowska I, Horslen SP i wsp. SAFETY AND TOLERABILITY CHARACTERIZATION OF MARALIXIBAT IN INFANTS WITH ALGS FROM 2 MONTHS OF AGE: INTERIM RESULTS FROM THE RISE STUDY. *Hepatology* 2023 77:5 (E135-)
- [50] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04729751> (badanie jednoramienne RISE) (marzec 2025)
- [51] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004628-40/BE> (badanie RISE) (marzec 2025)

Mirum Access Plus (MAP) program in the US

- [52] Howard R, Terner-Rosenthal J, Stopka W, Goldstein I. MARALIXIBAT PERSISTENCY AND ADHERENCE FOR THE TREATMENT OF CHOLESTATIC PRURITUS IN ALAGILLE SYNDROME: REAL-WORLD EXPERIENCE IN THE UNITED STATES. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 77:1 Supplement 1 (S38-).

- [53] Howard R, Mogul D, Turner-Rosenthal J i wsp. MARALIXIBAT IMPACT ON CONCOMITANT MEDICATION USE FOR THE TREATMENT OF CHOLESTATIC PRURITUS IN ALAGILLE SYNDROME: REAL-WORLD EXPERIENCE IN THE UNITED STATES. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2023 77:1 Supplement 1 (S38-S39).

Badanie włoskie

- [54] Matarazzo L, Indolfi G, Sciveres M i wsp. REAL WORLD USE OF MARALIXIBAT IN CHILDREN WITH CHOLESTASIS DUE TO ALAGILLE SYNDROME: INTERIM RESULTS OF AN ITALIAN MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2023 76 Supplement 1 (695)

Opisy pojedynczych przypadków

- [55] Garcia A, Hsu E, Lin HC. Resolution of Pruritus in a Child With Alagille Syndrome Treated With Maralixibat for Seven Years: Durable Response and Discontinuation of Other Medications. JPGN Rep. 2023 Aug; 4(3): e335.
- [56] Bora G, Quiros-Tejeira R, Mogul D, Vitola B. MARALIXIBAT FOR THE TREATMENT OF SEVERE XANTHOMAS IN TWO CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2023 76 Supplement 1 (874-875)
- [57] Dilwali N, Smith K, Mogul D, Venick R. MARALIXIBAT, AN ILEAL BILE ACID TRANSPORTER INHIBITOR, DELAYS THE NEED FOR LIVER TRANSPLANT IN PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME: REAL-WORLD EXPERIENCE. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2023 76 Supplement 1 (937-)
- [58] Alicea D, Santana Felipes R, McLellan BN. Management of refractory pruritus in Alagille syndrome with dupilumab treatment: A case report. JAAD Case Rep. 2024 Jul 8;51:63–65.
- [59] Lam TBN, Ordonez MP, Hildreth A. IMPROVEMENT IN SEQUELAE OF CHRONIC LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME TREATED WITH MARALIXIBAT. Hepatology 2024 80 Supplement 1 (S1900-S1901).

Badanie MERGE

- [60] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04168385> (MERGE) (marzec 2025)
- [61] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002755-42/BE> (MERGE) (marzec 2025)
- [62] Kelly DA, Kamath BM, Gonzales E i wsp. Clinical benefits of maralixibat for patients with Alagille syndrome are durable through 7 years of treatment: data from the MERGE study. Digestive and Liver Disease 2025 57 Supplement 1 (S69-)

Badanie

- [63] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05543174> (marzec 2025)

Analizy zbiorcze

- [64] Shneider BL, Spino CA, Kamath BM i wsp. for ChiLDReN and UK IMAGO/IMAGINE Investigators. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. Hepatology communications, 2022, 6(8), 1922-1933.
- [65] Kamath B, Mogul D, Beak M i wsp. Maralixibat improves growth in patients with Alagille Syndrome: A 4-year analysis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2022 75 (S210-S211) Supplement 1.
- [66] Kamath B, Mogul D, Beak M i wsp. Maralixibat improves growth in patients with Alagille Syndrome: A 4-year analysis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2022 74:2 (778) Supplement 2.
- [67] Sokol RJ, Gonzales E, Kamath B, Baker A i wsp. Predictors of 6-year event-free survival in patients with Alagille syndrome treated with maralixibat, an IBAT inhibitor. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2022 74:2 (658-659) Supplement 2.
- [68] Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM i wsp. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. Hepatology. 2023;78(6):1698-1710.
- [69] Sokol RJ, Gonzales E, Kamath B, Baker A i wsp. Predictors of 6-year event-free survival in patients with Alagille syndrome treated with maralixibat, an IBAT inhibitor. Hepatology 2021 74:6 (1401A-1402A).

- [70] Raman R, Garner W, Vig P i wsp. An integrated analysis of long-term clinical safety in maralixibat-treated participants with Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021 73:1 SUPPL 1 (S393).
- [71] Kamath B, Raman R, Garner W i wsp. Gastrointestinal tolerability of maralixibat in patients with Alagille syndrome: An integrated analysis of short- and long-term treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021 73:1 SUPPL 1 (S393-S394).
- [72] Kamath B, Raman R, Garner W i wsp. Gastrointestinal tolerability of maralixibat in patients with Alagille syndrome: An integrated analysis of short- and long-term treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021 72:SUPPL 1 (868).
- [73] Hoskins B, Mogul D, Aguilar R, Karnsakul W. MARALIXIBAT IMPROVES XANTHOMAS AND HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME: AN INTEGRATED ANALYSIS FROM TWO CLINICAL TRIALS. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 77:1 Supplement 1 (S442-S443).
- [74] Hoskins B, Mogul D, Smuts F i wsp. MARALIXIBAT IMPROVES XANTHOMAS AND HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME: AN INTEGRATED ANALYSIS FROM TWO CLINICAL TRIALS. *Frontline Gastroenterology* 2024 15 Supplement 1 (A7-A8) https://fg.bmj.com/content/15/Suppl_1/A7
- [75] Hoskins B, Mogul D, Aguilar R, Karnsakul W. MARALIXIBAT IMPROVES XANTHOMAS AND HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME: AN INTEGRATED ANALYSIS FROM TWO CLINICAL TRIALS. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2023 76 Supplement 1 (379-380).

C. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU

EMA

- [76] Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_pl.pdf (marzec 2025)
- [77] EPAR – streszczenie https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/livmarli-epar-medicine-overview_pl.pdf (marzec 2025)
- [78] RMP – plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*). https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/livmarli-epar-risk-management-plan_en.pdf (marzec 2025) (marzec 2025)

FDA

- [79] Ulotka informacyjna. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214662s011lbl.pdf (marzec 2025)
- [80] Sygnały o zdarzeniach niepożądanych <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>

WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess)

- [81] <https://www.vigiaccess.org/> (marzec 2025)

D. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

- [82] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH i wsp. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 19;11(24):7526.
- [83] Imran M, Elsnhory AB, Ibrahim AA i wsp. Efficacy and Safety of Ileal Bile Acid Transport Inhibitors in Inherited Cholestatic Liver Disorders: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2025 15:3 Article Number 102462

E. BADANIA W TOKU

- [84] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06193928> (LEAP)

F. PUBLIKACJE WYKORZYSTANE W CZĘŚCI OPISOWEJ

- [85] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (marzec 2025)

- [86] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (marzec 2025)
- [87] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011
- [88] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (marzec 2025)
- [89] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). (marzec 2025)
- [90] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2025 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (marzec 2025)
- [91] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Sep. Report No.: SR0780CL. Maralixibat (Livmarli): Therapeutic area: Alagille syndrome [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608448/>
- [92] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (marzec 2025)
- [93] Analiza problemu decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM.
- [94] OT. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Livmarli (maraliksibat) we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, 7 lipca 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/RPT/OT.4211.7.2022%20Livmarli_07.07.2022.pdf (marzec 2025)
- [95] Li L, Krantz ID, Deng Y i wsp. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):243-51.
- [96] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/Q44.7> (marzec 2025)
- [97] Vandriel SM, Li L, She H i wsp. Natural History of Liver Disease in a Large International Cohort of Children with Alagille syndrome: Results from The GALA Study. *Hepatology.* 2023;77:512-529.
- [98] Berniczek-Royko A, Chalas R, Mitura I i wsp. Medical and dental management of Alagille syndrome: a review. *Med Sci Monit.* 2014 Mar 24;20:476-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972053/pdf/medscimonit-20-476.pdf> (styczeń 2024)
- [99] Alagille D, Estrada A, Hadchouel M i wsp. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr.* 1987 Feb;110(2):195-200.
- [100] Kamath BM, Baker A, Houwen R i wsp. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* August 2018;67(2):148-56.
- [101] Morell CM, Fiorotto R, Fabris L i wsp. Notch signalling beyond liver development: Emerging concepts in liver repair and oncogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(5):447-54.
- [102] Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM i wsp. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet.* 2012;49(2):138-44.
- [103] Lin HC i the National Organization for Rare Disorders (NORD). https://alagille.org/?page_id=1837 (styczeń 2024)
- [104] Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM i wsp. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr.* 1995;127(2):220-4.
- [105] Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of Cholestatic Pruritus in Paediatric Patients With Alagille Syndrome: The King's College Hospital Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(2):149-54.
- [106] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=253&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Alagille-

- syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Alagille-syndrome&title=Alagille%20syndrome&search=Disease_Search_Simple (marzec 2025)
- [107] Danks DM, Campbell PE, Jack I i wsp. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child*. 1977 May;52(5):360-7.
- [108] Diaz-Frias J, Kondamudi NP. Alagille Syndrome. [Updated 2023 Aug 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507827> (marzec 2025)
- [109] Opracowanie analityczne. Agencja Oceny Technologii Medycznej i taryfikacji. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023, Livmarli (maraliksiyat) we wskazaniu: leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille Syndrome, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych, nr 11/2023. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/11_Livmarli_reoptr.pdf (marzec 2025)
- [110] Hartleb M, Krawczyk M, Wunsch E i wsp. 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/wpcontent/uploads/2022/03/Cholestaza.pdf> (marzec 2025)
- [111] Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ i wsp. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2019 Apr 1;99(5):469-506.
- [112] Gliwicz-Miedzińska D. Zespół Alagille'a [w:] Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. *Choroby rzadkie. Standardy medyczne*. Warszawa; 2020, s.178-180.
- [113] National Organization for Rare Disorders. Alagille Syndrome 2020 <https://rarediseases.org/rarediseases/alagille-syndrome/> (marzec 2025)
- [114] Düll MM, Kremer AE. Management of Chronic Hepatic Itch. *Dermatol Clin*. 2018 Jul;36(3):293-300.
- [115] Millington GWM, Collins A, Lovell CR i wsp. 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.
- [116] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagn Basel Switz*. 2020;10(11):E907.
- [117] Orłowska-Wójcicka A, Socha P, Miedzińska-Gliwicz D i wsp. Postępowanie w cholestatycznych chorobach wątroby – opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) [Management of cholestatic liver diseases – summary of the guidelines of the European Association for the Study of the Liver (EASL)]. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2025; T. 22.
- [118] Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(2):103 9.
- [119] D'Souza AM, Shah R, Gupta A i wsp. Surgical management of children and adolescents with upfront completely resected hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Nov;65(11):e27293.
- [120] Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [121] Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141> (marzec 2025)
- [122] Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [123] Wang KS, Tiao G, Bass LM i wsp. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology* 2017; 65: 1645-54.
- [124] Karpen SJ, Kelly D, Mack C i wsp. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. *Hepatol Int* 2020; 14: 677-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653991/>
- [125] Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ i wsp. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int* 2020; 40: 1812-22

- [126] Thompson RJ, Kelly D, Miethke A i wsp. Serum bile acid control in long-term maralixibat-treated patients is associated with native liver survival in children with progressive familial intrahepatic cholestasis due to bile salt export pump deficiency. LBO08. The Digital International Liver Congress 2020; online; Aug 27–29, 2020 (abstr LBO08).
- [127] Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 580–86.
- [128] Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL i wsp. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. Lancet 2017;389:1114-1123
- [129] Chen Y, Wang ZL, Yeo M i wsp. Epithelia-sensory neuron cross talk underlies cholestatic itch induced by lysophosphatidylcholine. Gastroenterology. 2021;161:301–317.e16.
- [130] Mirum Pharmaceuticals Inc . *Livmarli prescribing information*. Foster City, CA; 2021.
- [131] Kamath BM, Ye W, Goodrich NP i wsp. Outcomes of childhood cholestasis in alagille syndrome: results of a multicenter observational study. Hepatol Commun. 2020;4:387–98.
- [132] Wietholtz H, Marschall HU, Jan S i wsp. Stimulation of bile acid 6 α -hydroxylation by rifampin. J Hepatol 1996;24(6):713 8.
- [133] Thebaut A, Habes D, Gottrand F i wsp. Sertraline as an Additional Treatment for Cholestatic Pruritus in Children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017, 64, 431–435.
- [134] Program lekowy "Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7).

G. BADANIA PIERWOTNE WYKLUCZONE Z ANALIZY

- [135] Zhao X, Zhang W, Vig P i wsp. Serum Bile Acid Profiling and Mixed Model Analysis Reveal Biomarkers Associated with Pruritus Reduction in Maralixibat-Treated Patients with BSEP Deficiency. Metabolites. 2022 Oct 6;12(10):952.
- [136] Kostrub C, Raman R, Mogul D i wsp. Dosing ileal bile acid transporter inhibitors in the fasted state minimizes gastrointestinal adverse effects while maintaining pharmacodynamic effects. Journal of Hepatology 2022 77 (S599) Supplement 1.
- [137] Shneider BL, Kamath B, Ye W i wsp. Utilization of multi-center prospective longitudinal databases to inform clinical trials in rare diseases - Examination of cholestatic liver disease in alagille syndrome (algs). Hepatology 2021 74:SUPPL 1 (1182A-1183A).
- [138] Bowlus CL, Eksteen B, Cheung AC i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of maralixibat in adults with primary sclerosing cholangitis: Open-label pilot study. Hepatol Commun. 2023;7(6):e0153.
- [139] Miethke A, Moukarzel A, Porta G i wsp. EFFICACY AND SAFETY OF MARALIXIBAT IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS (MARCH-PFIC): a RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2023, 76, 709-710.
- [140] Miethke A, D'Antiga L, Mogul D i wsp. MARALIXIBAT LEADS TO SIGNIFICANT REDUCTIONS IN BILIRUBIN FOR PATIENTS WITH PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: DATA FROM THE MARCH TRIAL. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2023 77:1 Supplement 1 (S48-S49).
- [141] Dilwali N, Howard R, Hallum-Montes R, i wsp. W. IMPACT OF MARALIXIBAT ON CAREGIVER BURDEN FOR PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME AND PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS. Hepatology 2024 80 Supplement 1 (S1869-S1870).

H. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE WYKLUCZONE Z ANALIZY

- [142] Shirley M. Maralixibat: First Approval. Drugs. 2022 Jan;82(1):71-76. Erratum in: Drugs. 2021 Dec 6.
- [143] Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis. 2021 Nov;41(4):525-537.
- [144] Menon J, Shanmugam N, Vij M I wsp. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. J Multidiscip Healthc. 2022 Feb 23;15:353-364.

- [145] Sanchez P, Farkhondeh A, Pavlinov I i wsp. Therapeutics Development for Alagille Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 23;12:704586.
- [146] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 6;10(11):907.
- [147] Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 5;7:149.
- [148] Al-Dury S, Marschall HU. Ileal Bile Acid Transporter Inhibition for the Treatment of Chronic Constipation, Cholestatic Pruritus, and NASH. *Front Pharmacol*. 2018 Aug 21;9:931.
- [149] Klischies S. The Liver Meeting 2017-American association for the study of liver Diseases (AASLD)-2017 annual meeting. *Drugs of the Future* 2017 42:12 (779-783)
- [150] Boehlke C, Joos L, Coune B i wsp. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD008320.
- [151] Xu C, Yue R, Lv X i wsp. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2022 13 Article Number 835991
- [152] Dervout, C, Boulais N, Barnette T i wsp. Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis. *Acta dermato-venereologica* vol. 102 adv00653. 22 Feb. 2022
- [153] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli> (marzec 2025)
- [154] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1214> (marzec 2025)
- Opracowanie niebędące PS
- [155] Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM i wsp. Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatol Int*. 2023;17(5):1098-1112.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.	32
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.	33
Tabela 3. Klasyfikacja zespołu Alagille'a wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [96].	42
Tabela 4. Objawy towarzyszące zespołowi Alagille'a [103], [106], [144].	43
Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniem głównym lub towarzyszącym kodu ICD-10: Q447 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [94].	44
Tabela 6. Farmakologiczne leczenie świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a, w ramach poszczególnych linii terapii [116], [118].	46
Tabela 7. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (maraliksibatu) oraz komparatora (placebo) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych.	51
Tabela 8. Opis metodyki badania o akronimie ICONIC (LUM001-304, NCT02160782) [1]-[15].	56
Tabela 9. Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	61
Tabela 10. Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs) i ItchRO(Pt) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	64
Tabela 11. Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych leczonych maraliksibatem, cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [3].	66
Tabela 12. Zmiana punktacji w skali CSS od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	67
Tabela 13. Zmiana punktacji w skali CXS od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u pacjentów pediatrycznych, u których występowały żółtaki na początku badania, cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	69
Tabela 14. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, poziomu 7α-C4 (7α-hydroksy-4-cholesten-3-on) i czynnika wzrostu fibroblastów-19 (ang. <i>Fibroblast Growth Factor-19</i> , FGF-19), od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	69
Tabela 15. Zmiana parametrów biochemicznych odzwierciedlających stan wątroby od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	71
Tabela 16. Zmiany wzrostu i masy ciała w skali z-score od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	73
Tabela 17. Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	74
Tabela 18. Zmiana wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania, oraz u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [3].	77
Tabela 19. Zmiana wyniku w domenach jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [3].	81
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa w wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1], [2].	83

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a – najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia z częstością $\geq 10\%$ pacjentów [1], [2].	84
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia [15].	87
Tabela 23. Ciężkie zdarzenia niepożądane u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a [1].	88
Tabela 24. Podsumowanie wyników z abstraktów konferencyjnych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa maraliksiyat w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a.	89
Tabela 25. Charakterystyka dodatkowych badań pierwotnych wykluczonych z zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a.	93
Tabela 26. Charakterystyka dodatkowych analiz zbiorczych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a.	101
Tabela 27. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania maraliksiyat we wnioskowanej populacji.	145
Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania maraliksiyat we wnioskowanej populacji (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2025 roku).	146
Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania maraliksiyat (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2025 roku).	147
Tabela 30. Przyczyny wykluczenia publikacji (badań pierwotnych) z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	152
Tabela 31. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji (opracowań wtórnych) w oparciu o pełne teksty.	152
Tabela 32. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat.	153
Tabela 33. Charakterystyka analiz zbiorczych klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat.	177
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie ICONIC (NCT02160782) [1]-[15].	180
Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22].	182
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23].	186
Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25].	187
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29].	187
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i> , EAP) [30]-[35], na podstawie charakterystyki pacjentów przedstawionej w ocenie profilu bezpieczeństwa w referencji [30].	188
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych maraliksiyatem, uwzględnionych w badaniu Himes i wsp. 2024 [35].	188
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do porównania z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [36]-[39], na podstawie danych z referencji [37].	189
Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [41]-[42] na na podstawie danych z referencji [45].	190
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie RISE [43]-[47].	190
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Howard i wsp. 2023 [48]-[49], na podstawie danych z referencji [48].	191
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Matarazzo i wsp. 2023 [50].	191
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjenta włączonego do badania Garcia i wsp. 2023 [51].	191
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bora i wsp. 2023 [52].	191
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dilwali i wsp. 2023 [53].	192
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania Alicea i wsp. 2024 [55].	192

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych maraliksytatem włączonych do badania Lam i wsp. 2024 [56]...	192
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania MERGE [60]-[62], na podstawie danych z referencji [62].....	192
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT05543174 [63].....	193
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Sokol i wsp. [57]-[59], na podstawie danych z referencji [58].....	193
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Hoskins i wsp. 2023/2024 [63]-[64].....	193
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Shneider i wsp. 2022 [54]/Kamath i wsp. 2022 [55]/Kamath i wsp. 2022 [56].....	194
Tabela 51. Charakterystyka i wyniki ze zidentyfikowanych badań pierwotnych dla stosowania maraliksytatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.....	197
Tabela 52. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiana w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [16]*.....	198
Tabela 53. Analiza drugorzędowych punktów końcowych skuteczności od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [16]*.....	199
Tabela 54. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu [23]*.....	202
Tabela 55. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 218. tygodniu [23]*.....	203
Tabela 56. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 216. tygodniu [23]*.....	203
Tabela 57. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [24]-[25] *.....	205
Tabela 58. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [24]-[25]*.....	206
Tabela 59. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do 13. tygodnia [24]-[25]*. ..	206
Tabela 60. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu [26]-[29] *.....	208
Tabela 61. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 252. tygodniu [26]-[29] *.....	209
Tabela 62. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 278. tygodniu [26]-[29] *.....	210
Tabela 62. Stosowane jednocześnie leki przeciwswiądowe przed i podczas terapii maraliksytatem [35].....	214
Tabela 63. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) dla porównania maraliksytatu względem naturalnego przebiegu choroby (tj. bez leczenia maraliksytatem), z historycznej grupy kontrolnej z rejestru GALA, u pacjentów z zespołem Alagille'a [37], [40].	215
Tabela 63. Profil bezpieczeństwa maraliksytatu u pacjentów z zespołem Alagille'a [45].....	218
Tabela 63. Skuteczność kliniczna maraliksytatu u pacjentów z zespołem Alagille'a [63].....	224
Tabela 63. Profil bezpieczeństwa maraliksytatu u pacjentów z zespołem Alagille'a [63].....	225
Tabela 64. Charakterystyka i wyniki ze zidentyfikowanych analiz zbiorczych uwzględniających badania o niższej wiarygodności dla stosowania maraliksytatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.	227
Tabela 65. Zmiana kluczowych wyników od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu stosowania maraliksytatu [54]*.....	228
Tabela 66. Zmiana od punktu początkowego do wartości mierzonej w 48. tygodniu leczenia, do wartości mierzonej w 72. tygodniu leczenia i do końca leczenia w kluczowych wynikach (badania połączone i obserwowane przypadki) [54]*.	229
Tabela 67. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i zdarzenia niepożądane według grupy leczenia (analiza zbiorcza) [54]*.....	231

Tabela 68. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej dla pacjentów leczonych maraliksiybatem z analizy zbiorczej wyników 3 badań klinicznych, wyjściowo i po 48 tygodniach terapii [58].	233
Tabela 69. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii maraliksiybatem (produkt leczniczy Livmarli®) u pacjentów z zespołem Alagille'a i pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową [65].	237
Tabela 70. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących maraliksiyat raportowane do bazy WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) [69].	248
Tabela 71. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie maraliksiybatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.	250
Tabela 72. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania maraliksiybatu u pacjentów z zespołem Alagille'a.	255
Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ICONIC [1]-[15].	256
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ITCH [16]-[22].	256
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie IMAGO [24], [25].	257
Tabela 76. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	258
Tabela 77. Ocena jakości badania o akronimie IMAGINE II [23] i IMAGINE [26]-[29].	259
Tabela 78. Ocena jakości badania z Programu Rozszerzonego Dostępu [30]-[35] oraz Hirschfield i wsp. 2023 [41]-[42], MERGE [60]-[62] oraz NCT05543174 [63].	259
Tabela 79. Ocena jakości badania RISE [43]-[47], Howard i wsp. 2023 [48]-[49] oraz Matarazzo i wsp. 2023 [50].	260
Tabela 80. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.	261
Tabela 81. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	266
Tabela 82. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	267
Tabela 83. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [76].	268
Tabela 84. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	269
Tabela 85. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	270
Tabela 86. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	270
Tabela 87. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.	271
Tabela 88. Formularz ekstrakcji danych z badań.	272

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych (zgodny z najnowszym diagramem PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) maraliksiybatu w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a.

Spis wykresów

Wykres 1. Zmiany poziomu kwasów żółciowych w surowicy od wartości początkowej do 204. tygodnia badania u wszystkich pacjentów z populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. sBA – kwasy żółciowe w surowicy; MRX – maraliksiyat; PBO – placebo. † Grupa leczona MRX-PBO-MRX (n=16) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia (obszar zacieniony na fioletowo), podczas gdy grupa leczona MRX-MRX-MRX (n=13) nadal otrzymywała maraliksiyat. Linie przerywane przedstawiają dane, których nie pokazano między 96. a 156. tygodniem badania [1].

Wykres 2. Zmiany poziomu kwasów żółciowych w surowicy podczas randomizowanego okresu odstawienia w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. sBA – kwasy żółciowe w surowicy; SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*). Spośród 15 ocenianych uczestników, grupa

leczona placebo (n=10) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia, podczas gdy grupa leczona maraliksiybatem (n=5) nadal otrzymywała maraliksiyat [1].....	60
Wykres 3. Zmiany nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 204. tygodniu badania u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. ItchRo[Obs] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i>); SE – błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>), MRX – maraliksiyat, PBO – placebo. † Grupa leczona MRX-PBO-MRX (n=16) otrzymywała placebo podczas randomizowanego okresu odstawienia (obszar zacieniony na fioletowo), podczas gdy grupa leczona MRX-MRX-MRX (n=13) nadal otrzymywała maraliksiyat. Linie przerywane przedstawiają dane nie pokazane między 98. a 156. tygodniem badania [1].....	62
Wykres 4. Zmiany nasilenia świądu podczas randomizowanego okresu odstawienia w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. ItchRo[Obs] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i>), SE – błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>) [1].	63
Wykres 5. Analizy wrażliwości tygodniowego średniego wyniku w skali ItchRO(Obs) podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia) oceniające efekt leczenia przy jednoczesnym uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających. Wartości ujemne oznaczają poprawę świądu po leczeniu maraliksiybatem w porównaniu z placebo. 7a-C4 - 7a-hydroksy-4 cholesten-3-on; sBA - kwasy żółciowe w surowicy; ItchRO(Obs) – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora.	65
Wykres 6. Różnica w nasileniu świądu mierzonego przez uczestników za pomocą skali CSS na początku badania (w 18. tygodniu, ang. <i>baseline</i>) oraz w 48. i 204. tygodniu badania w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>), SE – błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>). Liczby reprezentują liczbę pacjentów zgłaszających każdy z wyników punktowych w skali CSS [1].....	67
Wykres 7. Zmiany w nasileniu występowania kępek żółtych mierzone przez klinistów za pomocą skali CSX na początku badania (w 18. tygodniu, ang. <i>baseline</i>) oraz w 48. i 204. tygodniu badania w populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, zgłaszających się z żółtakiem na początku badania. CSX - skala służąca ocenie nasilenia występowania kępek żółtych (ang. <i>Clinician Xanthoma Scale</i>), SE – błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>). * 95% przedział ufności (CI) wyklucza zero (w porównaniu z punktem wyjściowym) [2].....	68
Wykres 8. Zmiany wzrostu w skali z-score u wszystkich pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a. Baseline - linia bazowa; SE - błąd standardowy. Począwszy od 144. tygodnia, na rycinie przedstawiono dane z grupy 15 uczestników, z wyjątkiem 180. tygodnia, w którym nie uzyskano dostępu do danych od jednego pacjenta. Linie przerywane przedstawiają dane, których nie pokazano między linią bazową a 48. tygodniem oraz między 96. a 144. tygodniem [1].	72
Wykres 9. A) zmiana wyniku w ogólnej skali podstawowej (ang. <i>Generic Core Total Scale Score</i>) kwestionariusza PedsQL. B) całkowity wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę (ang. <i>Family Impact Total Scale Score</i>) kwestionariusza PedsQL. Zmiana wyników jakości życia zależnej od zdrowia od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u pacjentów z odpowiedzią (ang. <i>responders</i>) i brakiem odpowiedzi na leczenie (ang. <i>nonresponders</i>) maraliksiybatem. Dane to średnie $\pm$ SD. † dla n=27 pacjentów dostępne były dane z ogólnej skali podstawowej na początku badania i w 48. tygodniu; ‡ dla n=26 pacjentów dostępne były wyniki w skali wpływu na rodzinę na początku badania i w 48. tygodniu; u jednego pacjenta brakowało danych w 48. tygodniu [3].	75
Wykres 10. Wynik w wielowymiarowej skali zmęczenia (ang. <i>Multidimensional Fatigue Total Scale Score</i>) w kwestionariuszu PedsQL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania u pacjentów z odpowiedzią (ang. <i>responders</i>) i brakiem odpowiedzi na leczenie (ang. <i>nonresponders</i>) maraliksiybatem. Dane to średnie $\pm$ SD. ‡ dla n=26 pacjentów dostępne były dane dla skali do oceny wpływu na rodzinę na początku badania i w 48. tygodniu; u jednego pacjenta brakowało danych w 48. tygodniu [3].	76
Wykres 11. Wyniki jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) na początku badania i w 48. tygodniu badania zgodnie ze statusem odpowiedzi na leczenie według punktacji ItchRO(Obs). A) wynik w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL; B) wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL; C) wynik w wielowymiarowej skali zmęczenia. Niewypełnione kwadraty i czarne strzałki przedstawiają średnią odpowiedź na leczenie i wartości HRQoL na początku badania i w 48. tygodniu wśród wszystkich osób, które odpowiedziały i nie odpowiedziały na leczenie. Indywidualne zmiany od	

wartości początkowej (niewypełnione kółka) do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania (wypełnione kółka) są pokazane dla osób odpowiadających na leczenie (niebieskie kółka i strzałki) i osób nieodpowiadających (czerwone kółka i strzałki). Wszystkie strzałki kierunkowe są zgodne ze wzrostem/spadkiem wyniku..... 78

Wykres 12. Wyniki jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) na początku badania w stosunku do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania zgodnie ze statusem odpowiedzi na leczenie według punktacji ItchRO(Obs. A) wynik w ogólnej skali podstawowej w kwestionariuszu PedsQL; B) wynik modułu do oceny wpływu na rodzinę w kwestionariuszu PedsQL; C) wynik w wielowymiarowej skali zmęczenia. Szare linie przerywane reprezentują 1-punktową minimalną różnicę istotną statystycznie w HRQoL od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu (± 5 punktów). Każde kółko reprezentuje jednego pacjenta (niebieskie kółko to osoba odpowiadająca; różowe kółko to osoba nieodpowiadająca na leczenie). Pacjenci poza szarymi liniami przerywanymi doświadczyli zmiany HRQoL większej niż minimalna różnica istotna statystycznie. Kropkowana czarna linia oznacza brak zmiany HRQoL od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Wszyscy pacjenci po lewej stronie czarnej linii doświadczyli wzrostu HRQoL od wartości początkowej, a pacjenci po prawej stronie czarnej linii doświadczyli zmniejszenia HRQoL od wartości początkowej..... 79

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Livmarli® (maraliksibat w dawce 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [85] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████) ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 97%. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w 25 marca 2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż wyżej wymienione, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w listach bibliograficznych odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W czasie przeszukania baz danych zastosowano jedynie słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej interwencji z uwagi na niewielką liczbę uzyskanych wyników w poszczególnych bazach, a badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem badań, komparatora i punktów końcowych.

Tabela 27. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania maraliksylbatu we wnioskowanej populacji.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Z uwagi na niewielką liczbę wyników w poszczególnych bazach danych dla słów kluczowych dotyczących analizowanej interwencji, nie zastosowano słów kluczowych specyficznych dla problem zdrowotnego - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Interwencja wnioskowana - maraliksibat (produkt leczniczy Livmarli®)	<i>Livmarli OR Maralixibat OR LUM001 OR LUM-001 OR Lopixibat OR UYB6UOF69L OR 716313-53-0</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) – najlepsza terapia podtrzymująca	<i>Przeprowadzono szerokie przeszukanie medycznych baz danych dla maraliksylbatu we wnioskowanym wskazaniu, nie stosując ograniczeń do rodzaju komparatora; badania dotyczące porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów wyodrębniano na etapie selekcji badań na podstawie pełnych tekstów</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: nie zastosowano filtrów; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania maraliksiyat we wnioskowanej populacji (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2025 roku).

Zapytanie	Słwa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (maraliksiyat)				
#1	Livmarli OR Maralixibat OR Lopixibat ^{1, 2, 3}	43	244	58
#2	LUM001 OR LUM-001 OR UYB6UOF69L OR 716313-53-0 ¹ 'lum001'/exp OR lum001 OR 'lum 001'/exp OR 'lum 001' OR uyb6uof69l OR '716313 53 0' ² LUM001 OR "LUM 001" OR UYB6UOF69L OR "716313 53 0" ³	4	221	18
#3	#1 OR #2	45	228	64
#4	#3*	45	138	64
#5	#4^	44	136	-

*zastosowane filtry: baza PubMed = nie stosowano filtrów; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Word variations have been searched;

^ język: English, polish.

#Word variations have been searched, all text.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie ICONIC, dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa maraliksiyat względem placebo u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a, leczonych nieskutecznie innymi metodami. Odnaleziono liczne badania randomizowane oraz analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań randomizowanych, uwzględniające porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia maraliksiyatem pacjentów z zespołem Alagille'a w dawce niższej niż rekomendowana. Dopuszczono do włączenia do analizy badań nad maraliksiyatem w dawce zbliżonej do zarejestrowanej; podobne podejście stosowano w analizach dotychczas przedłożonych do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [94].

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż Medline, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®, roztwór doustny) stosowanego w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG), Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHIZD), Europejskie Towarzystwo Badań nad

Wątroba (EASL), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania maraliksiyat (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2025 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	0
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	19
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	13
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	8
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	4
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	2
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>maralixibat</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>maralixibat</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>maralixibat</i>	92
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>maralixibat</i>	0
	#2	<i>maraliksiyat</i>	0
	#4	<i>Livmarli</i>	1
Badania pierwotne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>maralixibat AND Alagille Syndrome</i>	23
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>maralixibat AND Alagille Syndrome</i>	7
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>maralixibat</i>	8
Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG) https://ptg-e.org.pl/	#1	<i>maralixibat</i>	0
	#2	<i>maraliksiyat</i>	0
Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHIZD) https://ptghizd.pl/ *	#1	<i>maralixibat</i>	0
	#2	<i>maraliksiyat</i>	0
European Association for the Study of the Liver (EASL) https://easl.eu/	#1	<i>maralixibat</i>	0

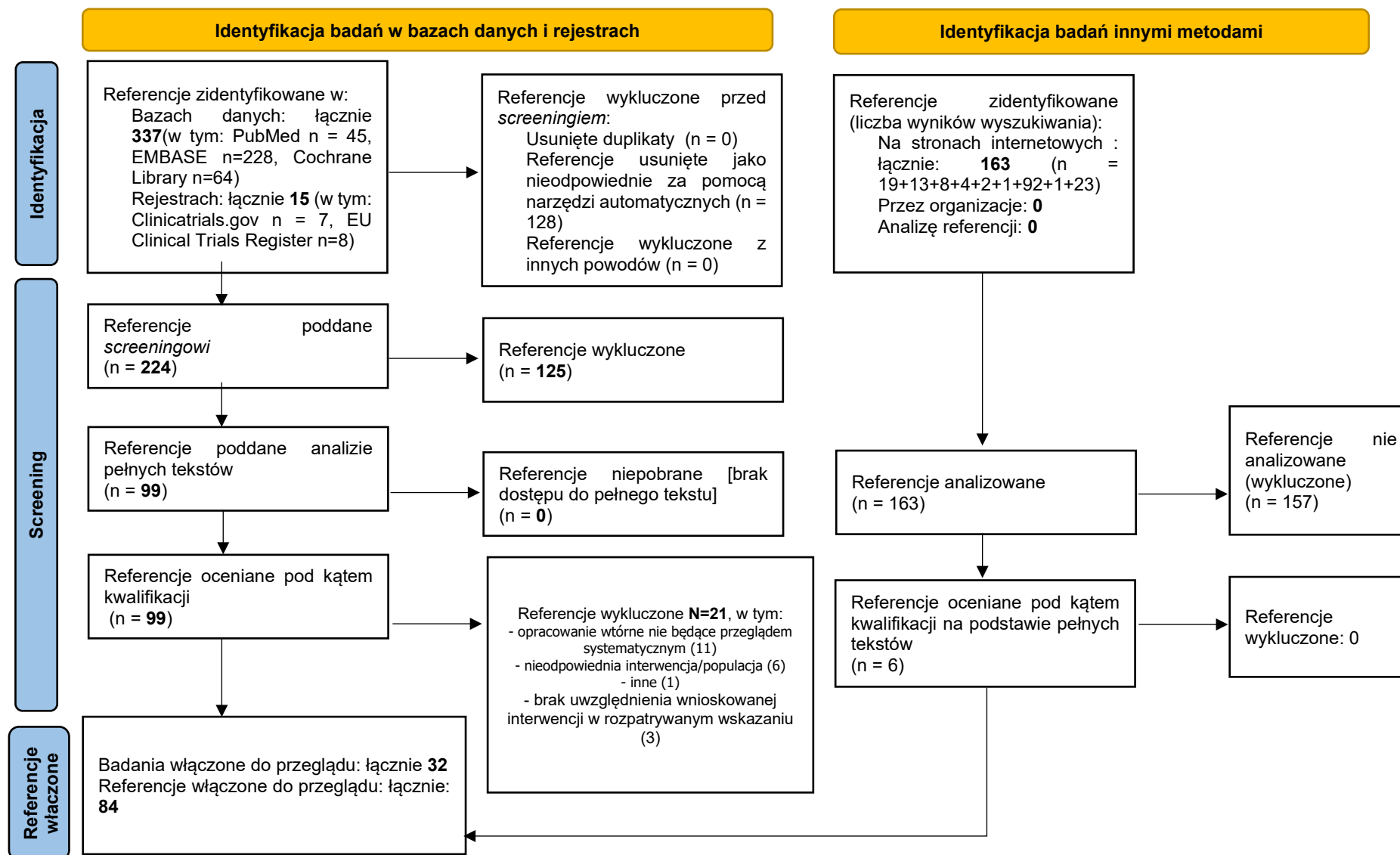
* na stronie nie odnaleziono automatycznej wyszukiwarki i w związku z tym, stronę przeszukano ręcznie.

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania maraliksiyat



Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych (zgodny z najnowszym diagramem PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne: badanie o akronimie ICONIC (NCT02160782) [1]-[15];
- 18 badań pierwotnych o niższej wiarygodności:
 - badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22];
 - faza przedłużona badania ITCH – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23];
 - badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25];
 - faza przedłużona badania IMAGO - badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29];
 - wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program, EAP*) [30]-[35];
 - wyniki Program Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program, EAP*) + dane z programów komercyjnych Himes i wsp. 2024 [36];
 - badanie z historyczną grupą kontrolną pochodzącą z rejestru GALA [37]-[40];
 - dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksibatu Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 [42]-[46];
 - badanie o akronimie RISE [47]-[51];
 - dane z programu Mirum Access Plus (MAP) w Stanach Zjednoczonych Howard i wsp. 2023 [52]-[53];
 - badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej z Włoch - Matarazzo i wsp. 2023 [54];
 - opisy przypadków: Garcia i wsp. 2023 [55], Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58], Lam i wsp. 2024 [59];
 - badanie MERGE [60]-[62];
 - badanie NCT05543174 [63];
- analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań o niższej wiarygodności:
 - Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66];
 - Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69];
 - Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72];
 - Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75];
- 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:
 - Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Livmarli® [76], streszczenie EPAR [77], plan zarządzania ryzykiem [78] wydane przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*);
 - ulotka informacyjna i sygnały o zdarzeniach niepożądanych [80] dla leku Livmarli® (ang. *Highlights of Prescribing Information, HPI*) wydane przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) [79];

- dane pochodzące z bazy WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) [81];
- 2 przegląd systematyczny z meta-analizą: Muntaha i wsp. 2022 [82] i Imran i wsp. 2025 [83];
- 1 badanie w toku: [84].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a. W tabelach poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów, z podziałem na opracowania wtórne i badania pierwotne.

Tabela 30. Przyczyny wykluczenia publikacji (badań pierwotnych) z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieodpowiednia interwencja/nieodpowiednia populacja	Zhao i wsp. 2022 [135], Kostrub i wsp. 2022 [136], Shneider i wsp. 2021 [137]
Nieodpowiednia populacja	Bowlus i wsp. 2023 [138], Miethke i wsp. 2023 [139], Miethke i wsp. 2023 [140]
Nieodpowiednie punkty końcowe - W opisanym abstrakcie opisano jedynie wyniki ankiety wyjściowej, przeprowadzonej w momencie rozpoczynania leczenia maraliksiyatem – brak wyników w trakcie leczenia maraliksiyatem	Dilwali i wsp. 2024 [141]

Tabela 31. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji (opracowań wtórnych) w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Shirley i wsp. 2021 [142], Kohut i wsp. 2021 [143], Menon i wsp. 2022 [144], Sanchez i wsp. 2021 [145], Ayoub i wsp. 2020 [146], Kriegermeier i wsp. 2020 [147], Al-Dury i wsp. 2018 [148], Klischies i wsp. 2017 [149], Ayoub i wsp. 2023 [155], [153], [154]
Brak uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji	Boehlke i wsp. 2016 [150], Xu i wsp. 2022 [151], Dervout i wsp. 2022 [152]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli® (9,5 mg/ml maraliksiyat) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o.

14.4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 32. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania maraliksibatu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Badanie randomizowane					
Badanie o akronimie ICONIC (NCT02160782) [1]-[15]	Badanie międzynarodowe, wieloośrodkowe (9 ośrodków w Australii, Belgii, Francji, Polski, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), podwójnie zaślepione, fazy IIb z randomizowanym okresem odstawienia i otwartym rozszerzeniem badania, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).	Pacjenci pediatryczni w wieku od 12 miesięcy do 18 lat z klinicznym rozpoznaniem zespołu Alagille'a, poziomem kwasów żółciowych w surowicy wyższym niż trzykrotność górnej granicy normy i trudnym do opanowania świądem (wynik ItchRO[Obs] >2 przez dwa kolejne tygodnie), N=31.	Dwóch pacjentów przerwało leczenie w otwartym okresie badania z powodu zdarzeń niepożądanych (pourazowy krwiak nadtwardówkowy i podtwardówkowy oraz gronkowcowe zakażenie rąk).	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - średnia zmiana poziomu sBA na czczo podczas randomizowanego okresu odstawienia wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia.	Kryteria włączenia: - wiek od 12 miesięcy do 18 lat włącznie; - klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a; - poziom sBA powyżej trzykrotności górnej granicy normy; - trudny w opanowaniu świąd (wynik ItchRO >2 przez dwa nieprzerwane tygodnie); - potwierdzona cholestaza (poziom całkowitego kwasu żółciowego w surowicy większy niż trzykrotność górnej granicy normy dla wieku, bilirubina sprzężona >1 mg/dl, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z brakiem innego uzasadnienia, GGT większy niż trzykrotność górnej granicy normy 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; - mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy są aktywni seksualnie lub obecnie nie są aktywni seksualnie podczas badania, ale stają się aktywni seksualnie w okresie badania i 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku,
	<u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od 28 października 2014 roku do 14 sierpnia 2015 roku. <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc.	<u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat w postaci doustnego roztworu w dawce 380 µg/kg masy ciała raz na dobę, 30 minut przed posiłkiem. W przypadku dawek podawanych dwa razy na dobę dodawano podanie 30 minut przed kolacją, N=13. W otwartym okresie badania (od 0. do 18. tygodnia) maraliksibat podawano w dawce 380 µg/kg raz na dobę (co odpowiadało 400 µg/kg chlorku maraliksibatu). Podczas randomizowanego okresu odstawienia, w którym losowo przydzielano pacjentów do kontynuowania	Podczas randomizowanego okresu odstawienia jeden pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy). Pięciu pacjentów wykluczono z badania przed wstąpieniem do etapu długoterminowego przedłużenia, ponieważ nie wyrazili oni zgody	Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiana nasilenia świądu mierzona na podstawie średniego wyniku w skali ItchRO liczona podczas randomizowanego okresu odstawienia pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących maraliksibat, a grupą placebo. Różnicę tę obliczano również od rozpoczęcia badania do 48 tygodnia; - zmiana poziomu sBA od wartości początkowej do 18. tygodnia badania; - zmiana wyniku w skali ItchRO; - zmiana punktacji w skali CSS i CXS; - zmiana jakości życia i odczuwanego zmęczenia w skali PedsQL; - zmiana wzrostu i masy ciała; - zmiana stężenia cholesterolu w surowicy; - zmiana 7α-CA; - zmiana poziomu enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), fosfatazy	

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.	leczenia maraliksiybatem lub placebo) podawano maraliksiyat w dawce 380 µg/kg raz na dobę. W późniejszym okresie stabilnego dawkowania (od 23. do 48. tygodnia) dawka maraliksiyat nie uległa zmianie. Po 100. tygodniu w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania większych dawek maraliksiyat u pacjentów z poziomem sBA powyżej 8 µmol/l lub świądem w skali ItchRO na poziomie ≥1-5 zwiększano dawkę maksymalnie do 760 µg/kg/raz na dobę. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=16. Na początku badania 90% (28/31) uczestników otrzymywało kwas ursodeoksycholowy i/lub ryfampicynę. Przez cały czas trwania badania zakazane było podawanie żywic wiążących kwasy żółciowe. Zgodnie z protokołem, od punktu początkowego do 22. tygodnia badania, żadne nowe leki przeciwswiądowe nie były dozwolone, a dawkowanie wcześniej stosowanych leków musiało pozostać stabilne (tj. ta sama dawka, z wyjątkiem dostosowania w zależności od masy ciała).	na dalszy udział w badaniu. Do 104. tygodnia badania, udział w badaniu przerwało 7 pacjentów (2 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ostrej niewydolności nerek i wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, 1 pacjent z powodu decyzji opiekuna, 1 pacjent z powodu decyzji lekarza i 3 pacjentów ukończyło zaplanowane badanie bez zgody na dalszy udział. Jeden pacjent przerwał leczenie do 156. tygodnia badania, ponieważ ukończył zaplanowane badanie bez zgody na dalszy udział.	alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotransferazy (GGT); - zmiana stężenia całkowitej i bezpośredniej bilirubiny; - Kwestionariusz Wrażenia Pacjenta o Zmianie (ang. Patient Impression of Change questionnaire; PIC), Kwestionariusz Wrażenia Opiekuna o Zmianie (ang. Caregiver Impression of Change questionnaire; CIC), Ocena Ogólnych Korzyści Terapeutycznych przez opiekuna (ang. Caregiver Global Therapeutic Benefit; CGTB); - profil bezpieczeństwa.	muszą wyrazić zgodę i stosować akceptowalną antykoncepcję podczas badania; - 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 eDziennika (w tym akceptacja w formie cyfrowej umowy licencyjnej oraz wypełnienie co najmniej 10 raportów w ciągu każdego z 2 kolejnych tygodni okresu badania). <u>Kryteria włączenia/wykluczenia dla uczestników kwalifikujących się do 52-tygodniowego opcjonalnego okresu leczenia uzupełniającego:</u> - ukończony protokół podczas wizyty w 48. tygodniu bez obaw o bezpieczeństwo. Uczestnicy, którzy przerwali badanie ze względów bezpieczeństwa, mogą zostać ponownie włączeni do badania, jeśli wyniki badań krwi powrócą do stosunkowo normalnych wartości dla tej populacji pacjentów, a uczestnik nie spełni żadnej z zasad przerwania określonych w protokole; - uczestnicy, którzy przeszli chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego nie będą mogli zostać włączeni do dalszego leczenia; - uczestnicy, którzy przerwali badanie z innych powodów, będą

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do 204 tygodnia. Otwarty okres badania trwał od początku badania (0. tydzień) do 18. tygodnia. Następnie randomizowany okres odstawienia trwał od 19. do 22. tygodnia badania. Okres stabilnego dawkowania przypadał od 23. do 48. tygodnia. W 49. tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania.			indywidualnie uwzględniani w 52-tygodniowym opcjonalnym okresie leczenia uzupełniającym. <u>Kryteria włączenia dla uczestników z przerwą w dawkowaniu <7 dni lub ≥7 dni:</u> - uczestnik albo: ukończył protokół badania podczas wizyty w 48. tygodniu bez większych obaw dotyczących bezpieczeństwa LUB przerwał leczenie ze względów bezpieczeństwa uznanych za niezwiązane z badanym lekiem, a wyniki badań laboratoryjnych powróciły do poziomów akceptowalnych dla tej populacji pacjentów, a uczestnik nie spełnia którejkolwiek z zasad zatrzymania określonych w protokole w momencie wejścia w okres obserwacji; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w momencie rozpoczęcia długoterminowego opcjonalnego okresu leczenia kontrolnego; - mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy są aktywni seksualnie lub obecnie nie są aktywni seksualnie podczas badania, ale stają się aktywni seksualnie w okresie badania i 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku, muszą wyrazić zgodę i stosować akceptowalną antykoncepcję podczas badania; - świadoma zgoda na udział w badaniu;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					- dostęp do telefonu dla zaplanowanych połączeń z ośrodka badawczego; - opiekunowie (i uczestnicy w odpowiednim wieku) muszą chcieć i umieć korzystać z eDziennika podczas badania. Kryteria wykluczenia: - 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 <i>in situ</i> lub nowotwory leczone co najmniej 5 lat przed badaniem przesiewowym bez stwierdzonego nawrotu); - niedawna historia medyczna lub aktualny stan sugerujący, że uczestnik może nie być w stanie ukończyć badania;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					- przyjmowanie nowych leków przeciwswiądowych od początku badania do 22 tygodnia; - 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

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					lub przeszkadzać mu w uczestniczeniu w badaniu lub jego ukończeniu; - masa ciała ponad 50 kg podczas badania przesiewowego.
Badania o niższej wiarygodności					
Badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, kontrolowane, wieloośrodkowe (12 ośrodków finansowanych przez NIDDK Childhood Liver Disease Research Network), fazy 2b, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>). <u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od 24 listopada 2014 roku do 16 listopada 2016 roku. <u>Sponsor:</u> Childhood Liver Disease Research Network (ChILDRen). <u>Ryzyko wystąpienia błędu</u>	Pacjenci pediatryczni w wieku od 1 roku do 18 lat z cholestazą i świądem wywołanym przez zespół Alagille'a, którzy zostali zdiagnozowani na podstawie kryteriów badania i diagnozę potwierdzono przez genotypowanie JAGGED1 lub NOTCH2, N=37. <u>Grupa badana:</u> maraliksiyat w dawce 70, 140 lub 280 µg/kg masy ciała raz na dobę, N=25. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=12. Pierwotnie uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup leczenia w stosunku randomizacji 2:1 między maraliksiybatem a placebo (po n=8, w grupie leczzonej placebo, maraliksiybatem 70 µg/kg masy ciała/dobę lub 140 µg/kg masy ciała/dobę), z pierwotnym porównaniem pomiędzy połączonymi grupami maraliksiybatu i placebo. Około 1 rok po	Dwóch uczestników nie ukończyło 13-tygodniowego okresu leczenia: jeden uczestnik otrzymujący placebo został utracony z okresu obserwacji w 28. dniu, a jeden uczestnik, którego przydzielono do grupy otrzymującej maraliksiyat w dawce 70 µg/kg/dzień, wycofał się w 1. dniu z wysypką i podwyższonymi wynikami biochemicznymi wątroby po otrzymaniu jednej dawki (14 µg/kg).	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana nasilenia świądu mierzona za pomocą ItchRO (Obs). Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiany od wartości początkowej do 13. tygodnia badania dla poziomu sBA, ALT, ASP, ALP, GGT, bilirubiny całkowitej (TB) i bilirubiny bezpośredniej (DB); - zmiany w czasie od wartości wyjściowych (tygodnie 2, 4, 8 i 13) dla wyniku ItchRO(Obs), sBA, ALT, ALP, GGT, TB, DB, cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) i 7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu; - zmiany w skali klinicznej CSS w porównaniu z wartością wyjściową; - zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla ItchRO wypełnionego przez uczestników w wieku ≥9 lat lub przez opiekunów przy udziale uczestników w wieku 5-8 lat; - stopień nasilenia żółtaków; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci w wieku od 1 roku do 18 lat z cholestazą i świądem wywołanym przez zespół Alagille'a, którzy zostali zdiagnozowani na podstawie kryteriów badania i diagnoza została potwierdzona przez genotypowanie JAGGED1 lub NOTCH2; - kwalifikacja do tego badania wymagała średniego dziennego wyniku ItchRO(Obs) ≥2 przez 2 kolejne tygodnie; - świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewlekła biegunka wymagająca interwencji, chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego, przebyty przeszczep wątroby, aminotransferaza alaninowa >15 razy powyżej górnej granicy normy lub niewyrównana marskość wątroby.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>systematycznego</u> : niskie.	rozpoczęciu badania (po tym, jak 9 uczestników rozpoczęło przyjmowanie badanego leku), do badania dodano dodatkowe ramię z wyższą dawką maraliksibatu (280 µg/kg masy ciała/dobę, n=8) w oparciu o wstępne wyniki z podobnego, ale mniejszego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii (NCT01903460). Aby zachować oryginalne cechy projektu dotyczące stosunku randomizacji 2:1 między placebo a maraliksibatem, 4 dodatkowych uczestników zostało losowo przydzielonych do grupy placebo (n=12), a głównym porównaniem stały się połączone dwie najwyższe tolerowane dawki substancji czynnej w porównaniu z placebo. Dawkę uznano za „nietolerowaną”, jeśli >50% uczestników w tej kohorcie dawkowania nie tolerowało leczenia, o czym świadczy zmniejszenie dawki lub zawieszenie lub przerwanie leczenia ze względu na tolerancję żołądkowo-jelitową związaną z maraliksibatem. Badany lek podawano raz dziennie rano, co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Dawkowanie zwiększano przez 5 tygodni, aby poprawić tolerancję badanego leku.			

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		Ostateczną dawkę badanego leku utrzymywano przez 8 tygodni. Wizyty w ramach badania odbywały się w tygodniach 0, 2, 4, 8 i 13, a wywiady telefoniczne w tygodniach 1, 3 i 6. Zmiany w stosowaniu leków przeciwświądowych w trakcie badania były niedozwolone. Wszyscy uczestnicy w przeszłości stosowali leki przeciwświądowe, przepisane zgodnie z praktyką kliniczną przed włączeniem do badania (leki przeciwhistaminowe, 73%; kwas ursodeoksycholowy, 84%; ryfampicyna, 68%). <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni.			
Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23]	Badanie nierandomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane, wielośrodkowe, fazy 2, typu IID[^]. <u>Wyniki badania opublikowane jedynie w rejestrze badań klinicznych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od 16 maja 2015 roku do 1 czerwca 2020 roku. <u>Sponsor:</u>	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy ukończyli badanie ITCH, N=34. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat na poziomie dawki tolerowanej przez uczestnika i do maksymalnej dziennej dawki 280 µg/kg masy ciała. Uczestnicy otrzymywali maraliksiyat jako roztwór doustny raz dziennie w dawce zależnej od masy ciała. Dawkę zwiększano z 14, 35, 70, 140 i	Ośmiu pacjentów przerwało leczenie do 48. tygodnia: 4 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 pacjentów zostało wycofanych przez opiekuna a 2 pacjentów nie wyraziło zgody na zmianę protokołu w trakcie badania. Sześciu pacjentów przerwało długoterminowe leczenie	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do 48. tygodnia badania. Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do 216. tygodnia badania; - zmiana świądu mierzona za pomocą ItchRO (Obs); - zmiany od wartości początkowej do 216. tygodnia badania dla poziomu ALT, ASP, ALP, GGT, TB i DB; - zmiana nasilenia kępek żółtych w skali <i>Clinical Xanthoma Scale</i> (CXS); - zmiana nasilenia świądu w skali <i>Clinician Scratch Scale</i> (CSS);	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci w wieku od 1 roku do 18 lat; - ukończone badanie ITCH; - świadoma zgoda na udział w badaniu; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty wstępnej; - kobiety aktywne seksualnie muszą być przygotowane do stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas badania; - uczestnicy oraz opiekunowie muszą umieć czytać i rozumieć język angielski lub hiszpański; - opiekunowie (i uczestnicy stosownie do wieku) muszą mieć dostęp do telefonu w celu

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	Childhood Liver Disease Research Network (ChiLDReN). <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.	280 µg/kg masy ciała raz dziennie przez 4-tygodniowy okres zwiększania dawki. Podczas 8-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, lek dostosowywano i kontynuowano dawkowanie, aby zakończyć okresy stabilnego dawkowania i monitorowania bezpieczeństwa do 96. tygodnia skumulowanej ekspozycji na maraliksibat. Dawkowanie podczas długoterminowych okresów leczenia uzupełniającego utrzymywano na tych samych poziomach, jak w 96. i 144. tygodniu. <u>Okres leczenia:</u> do 216 tygodni.	uzupełniające: 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu postępującej choroby i 1 z powodu niezgodności związanych z badanym lekiem.	- profil bezpieczeństwa.	wykonywania zaplanowanych połączeń z miejsca badania; - opiekunowie (i uczestnicy stosownie do wieku) muszą być chętni i zdolni do wypełniania dziennego dziennika elektronicznego (ItchRO) podczas kolejnych 12 tygodni badania, a następnie przez 4 kolejne tygodnie po wizytach w 24. i 44. tygodniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - doświadczenie zdarzenia niepożądanego lub poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem podczas badania ITCH, które doprowadziło do przerwania udziału w badaniu głównym; - wszelkie stany lub nieprawidłowości (w tym nieprawidłowości laboratoryjne), które mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przeszkadzać uczestnikowi w uczestnictwie lub ukończeniu badania; - historia lub znana obecność kamieni żółciowych lub kamieni nerkowych; - historia nieprzestrzegania zaleceń podczas udziału uczestnika w badaniu ITCH.
Badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[26]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane, prowadzone w grupach równoległych, fazy 2, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).	Populacja pacjentów: pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, N=20. <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała na dobę, N=14. <u>Grupa kontrolna:</u>	łącznie do badania włączono 20 pacjentów, z czego 19 pacjentów ukończyło 13 tygodni terapii.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do 13. tygodnia badania. Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiany od wartości początkowej do 13. tygodnia badania dla poziomu ALT, ASP, ALP;	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie zespołu Alagille'a; - obecność cholestazy; - wiek od 12. miesięcy do 18. lat; - obecność świądu o umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia; - zdolność zrozumienia i gotowość do podpisania świadomej zgody/zgody przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur badawczych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Wyniki badania opublikowane w abstrakcie konferencyjnym i rejestrze badań klinicznych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od sierpnia 2013 roku do marca 2015 roku. <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne.	Placebo, N=8. Uczestnicy otrzymywali wzrastającą dawkę maraliksiyat przez 3 do 5 tygodni, od 14 µg/kg masy ciała/raz na dobę do 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, a następnie otrzymywali przez 8 do 10 tygodni leczenie w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub najwyższej tolerowanej dawce poniżej 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę. Uczestnicy byli następnie obserwowani przez 4 tygodnie po leczeniu. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni leczenia i 4 tygodnie obserwacji.		- zmiana świądu mierzona za pomocą skali ItchRO przez opiekunów i pacjentów; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego; - przeszczep wątroby; - historia lub obecność innych współistniejących chorób wątroby; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - zdiagnozowane zakażenie wirusem HIV.
Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29]	Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, rozszerzone, fazy 2, typu IID[^]. <u>Wyniki badania opublikowane w abstrakcie konferencyjnym i rejestrze badań klinicznych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od 20 grudnia 2013 roku do 17 czerwca 2020 roku. <u>Sponsor:</u>	Populacja pacjentów: pacjenci pediatryczni z zespołem Alagille'a, którzy wcześniej ukończyli badanie o IMAGO, N=19. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała na dobę, N=19. Uczestnikom, którzy otrzymywali placebo w badaniu IMAGO, w badaniu IMAGINE zwiększono dawkę maraliksiyat z 14, 35, 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę przez 4-tygodniowy okres zwiększania	Ze wszystkich 19 pacjentów, którzy zgłosili się do badania IMAGINE, 17 pacjentów ukończyło 48. tydzień badania, a 6 pacjentów 96. tydzień badania. Powody przerwania leczenia były następujące: brak zgody na opcjonalne przedłużenie leczenia poza 72. tydzień (n=9), odstawienie leczenia przez opiekuna	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do 48. tygodnia badania. Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do 336. tygodnia badania; - zmiany od wartości początkowej do 48. i 336. tygodnia badania dla poziomu ALT, ASP, ALP, GGT, TB oraz DB; - zmiana świądu mierzona za pomocą skali ItchR(Obs) do 48. i 336. tygodnia badania; - zmiana nasilenia kępek żółtych w skali Clinical Xanthoma Scale (CXS) do 48. i 336. tygodnia badania; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni lub kobiety, w wieku od 12 miesięcy do 18 lat; - uczestnik kompetentny do udzielania świadomej zgody na udział w badaniu; - ukończony udział w badaniu IMAGO; - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty wyjściowej; - mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy są aktywni seksualnie lub obecnie nie są aktywni seksualnie podczas badania, ale stają się aktywni seksualnie w okresie badania i przez 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku, muszą wyrazić zgodę na

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.	dawki. Uczestnicy, którzy otrzymywali maraliksiyat, przeszli pozorowaną eskalację dawki i pozostali na dawce otrzymanej pod koniec badania IMAGO. Podczas 8-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, lek dostosowywano do 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub najwyższej tolerowanej dawki i kontynuowano dawkowanie, aby zakończyć okresy stabilnego dawkowania i monitorowania bezpieczeństwa przez maksymalnie 136 tygodni skumulowanej ekspozycji na maraliksiyat w tym badaniu. W przedłużeniu długoterminowym, uczestnicy mogli otrzymywać maraliksiyat w dawce do 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę przez pozostałą część badania przez maksymalnie 336 tygodni. <u>Okres leczenia:</u> maksymalna ekspozycja wynosiła 336 tygodni.	(n=3) i zdarzenie niepożądane (n=1).		stosować akceptowalną antykoncepcję podczas badania; - oczekuje się, że uczestnicy będą mieli stałego opiekuna (opiekunów) przez cały czas trwania badania; - opiekun (oraz uczestnicy stosownie do wieku) musi umieć czytać i rozumieć język angielski, mieć dostęp do telefonu w celu wykonywania zaplanowanych połączeń z ośrodka badawczego, chcieć i być w stanie wypełnić elektroniczny dziennik dzienny (ItchRO) podczas 12. kolejnych tygodni badania, a następnie przez 4 kolejne tygodnie po wizytach w 24. i 44. tygodniu. <u>Pacjenci kwalifikujący się do 52-tygodniowego opcjonalnego okresu leczenia uzupełniającego:</u> Pacjenci zostaną uznani za kwalifikujących się, jeśli ukończą protokół do wizyty w 124. tygodniu bez obaw o bezpieczeństwo. Pacjenci, którzy przerwali leczenie ze względów bezpieczeństwa, mogą zostać ponownie poddani badaniu, jeśli wyniki badań krwi powrócą do stosunkowo normalnych wartości dla tej populacji pacjentów, a pacjent nie spełni żadnej z zasad przerwania określonych w protokole. Pacjenci, którzy przeszli chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego, nie będą kwalifikowani do rozpoczęcia okresu leczenia kontrolnego. <u>Kryteria wykluczenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					- doświadczenie zdarzenia niepożądanego lub ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem podczas badania IMAGO, które doprowadziło do przerwania udziału w badaniu; - wszelkie stany lub nieprawidłowości (w tym nieprawidłowości laboratoryjne), które mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przeszkadzać uczestnikowi w uczestnictwie lub ukończeniu badania; - historia lub obecność kamieni żółciowych lub kamieni nerkowych; - historia nieprzestrzegania zaleceń podczas udziału w badaniu IMAGO; - w ocenie badacza mało prawdopodobne, aby uczestnik spełniał wymogi protokołu badania lub był nieodpowiedni z jakiegokolwiek innego powodu.
Program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i>, EAP) [30]-[35]	Badanie otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP), typu IVC[^]. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od września 2020 roku do lutego 2022 roku. <u>Sponsor:</u>	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a uczestniczący w programie rozszerzonego dostępu (EAP), N=37 (osobno dane dla pacjentów z Francji, N=15) <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat w dawce 380 µg/kg masy ciała na dobę, N=37. We Francji początkowa dawka maraliksibatu wynosiła 400 µg/kg masy ciała na dobę, N=15.	Z 37 pacjentów: jeden pacjent (3%) przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). W momencie odcięcia danych, 20 (54%) pacjentów nadal przyjmowało lek w ramach EAP, 13 (35%) otrzymywało	- zmiana nasilenia świądu oceniana w skali <i>Clinician Scratch Scale</i> (CSS) lub w wizualnej skali analogowej do oceny nasilenia świądu (VAIS; w skali od 0 – brak świądu, do 10 – maksymalne nasilenie świądu); - zmiana stężenia kwasów żółciowych, bilirubiny, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - uczestnicy płci męskiej lub żeńskiej w wieku >12 miesięcy i masie ciała ≥5 kg z klinicznie istotnym świądem cholestatycznym związanym z zespołem Alagille'a; - klinicznie i/lub genetycznie zdiagnozowany zespół Alagille'a; - udzielnie świadomej zgody na udział w badaniu; - chęć przestrzegania akceptowalnej metody antykoncepcji do czasu przerwania leczenia przez kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie lub które stają się aktywne seksualnie w trakcie programu;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa mediana okresu obserwacji wyniosła 243 [52; 385] dni dla 37 pacjentów. W przypadku francuskiego EAP dane zbierano do stycznia 2021 roku, a mediana czasu ekspozycji na maraliksiyat wyniosła 12 miesięcy (zakres: 3-24 miesięcy).	lek na rynku komercyjnym, 3 (8%) pacjentów przerwało leczenie po przeszczepie wątroby, a 1 (3%) z powodu zdarzenia niepożądanego. W przypadku francuskich pacjentów, leczenia przerwano u 3/15 chorych (20%).		- brak innych opcji terapeutycznych ani dostępu do trwających badań klinicznych dotyczących leczenia zespołu Alagille'a. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie cholestatycznej choroby wątroby innej niż zespół Alagille'a; - kobieta w ciąży lub karmiąca piersią; - klinicznie istotna choroba układu krążenia, wątroby, przewodu pokarmowego, płuc, neurologiczna, zakaźna lub nerek lub inna choroba, która wykluczałaby udział w programie; - historia medyczna wyrównanej lub zdekompenzowanej marskości wątroby; - obecność jakiegokolwiek innej choroby lub stanu, o którym wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie maraliksiyat lub jego sposobu działania.
Himes i wsp. 2024 [36]	Badanie otwarte, jednoramienne, retrospektywne – w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i> , EAP) + dane z programów komercyjnych, typu VID [^] <u>Wyniki badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u>	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a, N=8. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat – brak danych na temat dawkowania. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do maksymalnie 28 miesięcy	Nie dotyczy	- zmiana nasilenia świądu oceniana w skali <i>Clinician Scratch Scale</i> (CSS); - nasilenie cholestazy i poziom enzymów wątrobowych; - stosowane jednocześnie terapie; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dane od uczestników biorących udział w EAP lub komercyjnych programach umożliwiających dostęp do maraliksiyat; - przeanalizowano dane pacjentów ze zdiagnozowanym ALGS, którzy otrzymali maraliksiyat i którzy zostaliby wykluczeni z badań z powodu wcześniejszego chirurgicznego odprowadzenia żółci, zmniejszenia dawek leków przeciwswiądowych i przeciwoholestatycznych, podawania maraliksiyat przez rurkę gastrostomijną lub sondę nosowo-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Czas trwania badania:</u> od marca 2022 roku do lutego 2023 roku. <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> Nie dotyczy.				żołądkową lub stosowania u pacjentów, u których rozważano przeszczep. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40]	Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, typu IIIC[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>brak danych</i>). <u>Wyniki badania opublikowane postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> brak danych. <u>Ocena w skali NOS:</u> średnia.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a. <u>Grupa badana:</u> Baza zawierająca dane z okresu do 6 lat pochodzące od pacjentów stosujących maraliksiyat w 3 badaniach kontrolowanych placebo i ich otwartych faz przedłużonych, N=84. <u>Grupa kontrolna:</u> Dostosowane dane pochodzące z rejestru GALA – pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby, nieleczeni maraliksiybatem, ale stosujący standardową opiekę (standardowe leczenie cholestazy, w tym leczenie świądu, takie jak leki przeciwhistaminowe, ryfampicyna, cholestyramina i wsparcie żywieniowe, w tym witaminy rozpuszczalne w tłuszczach), N=469. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Średni okres obserwacji/czas	Nie odnaleziono informacji o osobach, które nie ukończyły badania	- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>, EFS), zdefiniowane jako czas do pierwszego zdarzenia dekomensacji czynności wątroby (krwawienie z żylaków, wodobrzusze wymagające leczenia), chirurgicznego odprowadzenia dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu; - czas do przeszczepu wątroby.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem Alagille'a leczeni maraliksiybatem w badaniach klinicznych (ICONIC, ITCH, IMAGIN) oraz pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby z rejestru GALA, otrzymujący standardowe leczenie choroby, ale nieleczeni maraliksiybatem; - kryteria włączenia/wykluczenia do analizy pacjentów z rejestru GALA były zgodne z kryteriami włączenia do badań dla maraliksiyat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - takie jak w badaniach klinicznych dla maraliksiyat

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		do cenzurowania w grupie otrzymującej maraliksiyat wynosił 4,4/5,0 lat i 1,7/2,4 roku w grupie pacjentów z badania GALA. Średni okres obserwacji wydaje się krótszy w grupie GALA; oznacza to jednak skrócenie w momencie wystąpienia zdarzenia klinicznego. <u>W przypadku 205 pacjentów z rejestru GALA zidentyfikowano dane z co najmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji.</u>			
Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025(dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [42]-[46]	Badanie jednoramienne, w ramach programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat, typu IID^. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych i publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci w wieku ≥16 lat, cierpiący na świąd cholestatyczny w przebiegu zespołu Alagille'a uczestniczący w programie rozwoju klinicznego, N=14. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce dostosowanej do masy ciała, raz na dobę ; w przypadku dorosłych maksymalna dawka wynosiła 28,5 mg/dobę; N=14. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 11 pacjentów rozpoczęło leczenie w wieku <16 lat, mediana (zakres) wieku na początku terapii wynosiła 13 (11, 15) lat, a czas trwania terapii wynosił 3,7 (1,5; 5,9) lat, 3 pacjentów rozpoczęło leczenie maraliksiyatem w wieku ≥16 lat i byli obserwowani średnio przez 3,1 roku <u>na podstawie</u>	Brak danych.	- zmiana nasilenia świądu mierzona za pomocą skali ItchR(Obs); ≥1 punktowa redukcja była uznawana za istotna klinicznie; - zmiana nasilenia żółtaków w skali Clinical Xanthoma Scale (CXS); - zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy; - profil bezpieczeństwa/tolerancja leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem Alagille'a, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (ref [42], [43], [44], [46]) <u>lub co najmniej 2 dawki (ref [45])</u> maraliksiyat, w wieku ≥16 lat, w ramach programu rozwoju klinicznego dla tego leku; - średnia dzienna wartość ItchRO[Obs] (ItchRO[Obs]) wynosząca ≥ 2 przez 2 kolejne tygodnie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		referencji [42], [43], [44], [46]. W referencji [45] podano, że 11 uczestników (45% mężczyzn) rozpoczęło leczenie maraliksibatem przed ukończeniem 16. roku życia. W tej grupie mediana czasu trwania terapii wynosiła 4,1 roku, przy czym najstarszy uczestnik przyjmował maraliksibat do ukończenia 21. roku życia. Trzech uczestników (67% mężczyzn) rozpoczęło leczenie maraliksibatem w wieku ≥ 16 lat i byli obserwowani przez medianę 3,8 (min., maks.: 1,6, 4,0) lat.			
Badanie o akronimie RISE [47]-[51]	Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, II fazy, typu IID[^]. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.	<u>Populacja pacjentów</u> (niemowląt) z diagnozą rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej lub zespołu Alagille'a, N=12, w tym N=8 z zespołem Alagille'a. <u>Grupa badana:</u> Chlorek maraliksibatu dostarczany w postaci roztworu doustnego (tj. 5, 10, 15 i 20 mg/mL): - zespół Alagille'a: 400 µg/kg chlorku maraliksibatu odpowiada 380 µg/kg maraliksibatu w postaci wolnej zasady; - postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową: 600 µg/kg chlorku maraliksibatu odpowiada 570 µg/kg maraliksibatu w postaci	Żaden pacjent nie przerwał terapii.	- częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; - zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy na czczo; - ocena wpływu leczenia na enzymy wątrobowe (ALT, AST) i bilirubinę; - ocena wpływu leczenia na poziom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; - ocena poziomu maraliksibatu w osoczu (na podstawie danych a rejestru badań klinicznych).	<u>Kryteria włączenia</u> (na podstawie danych a rejestru badań klinicznych): - masa ciała $\geq 2,5$ kg; - <12 miesięcy życia podczas wizyty początkowej. Wiek >31 dni i <12 miesięcy podczas wizyty wyjściowej; - wiek ciążowy ≥ 36 tygodni w chwili urodzenia. W przypadku dzieci urodzonych w wieku ciążowym między 32. a 36. tygodniem wymagany jest wiek pomiesiącowy ≥ 36 tygodni; - diagnoza rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej lub zespołu Alagille'a. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewidywany całkowity brak funkcji pompy wydalającej sole żółciowe; - historia chirurgicznego przerwania krążenia jelitowo-wątrobowego;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		wolnej zasady (na podstawie danych a rejestru badań klinicznych) <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 13 tygodni + długoterminowa obserwacja.			- historia przeszczepu wątroby lub bezpośrednia potrzeba przeszczepu wątroby; - zdekompensowana marskość wątroby; - obecność jakiejkolwiek innej choroby lub stanu, o którym wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli kwasów żółciowych w jelicie (np. choroba zapalna jelit), według uznania badacza; - obecność innej istotnej choroby wątroby lub innych stanów lub nieprawidłowości, które w opinii badacza lub monitora medycznego mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przeszkadzać uczestnikowi w udziale lub ukończeniu badania.
Howard i wsp. 2023 [52]-[53]	Badanie jednoramienne – dane z programu Mirum Access Plus (MAP), typu IVC^. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od 1 kwietnia 2022 roku. <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a, N=161.</u> <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat (brak danych o dawkowaniu), N=161. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 1 rok (mediana liczby dni terapii: 450 dni).	Brak danych.	- ocena stosowania się do zaleceń – wskaźnik posiadania leku; - ocena częstości redukcji dawkowania maraliksibatu; - sposób finansowania terapii; - ocena jednoczesnego stosowania innych leków przeciwswiądowych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem Alagille'a, leczeni maraliksibatem i objęci programem dostępu Mirum Access Plus (MAP), w Stanach Zjednoczonych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Matarazzo i wsp. 2023 [54]	Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, typu IVC[^]. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym, N=10.</u> <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce 400 µg/kg, raz na dobę, N=10. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Analiza wstępna po 3 miesiącach.	Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia.	- zmiana nasilenia świądu mierzona za pomocą skali ItchRO(Obs); - zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy; - odsetek pacjentów z redukcją stężenia kwasów żółciowych w surowicy o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowych; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem Alagille'a, wyrównaną chorobą wątroby w wieku 1–17 lat i masie ciała ≥ 5 kilogramów ze świądem cholestatycznym i/lub podwyższonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy ≥ 2 górnej granicy normy, z Włoch. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Garcia i wsp. 2023 [55]	Opis dwóch przypadków, typu IVD[^]. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> Nie dotyczy.	<u>Pacjentka z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym, N=1.</u> <u>Stosowane leczenie:</u> Maraliksiyat, w ramach badania ITCH, w dawce 266 µg/kg/dobę a następnie w dawce 380 µg/kg/dobę. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Około 7 lat.	-	- zmiana nasilenia świądu; - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby; - ocena parametrów związanych ze wzrostem; - profil bezpieczeństwa.	=
Bora i wsp. 2023 [56]	Opis dwóch przypadków, typu IVD[^].	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym, N=2.</u> <u>Stosowane leczenie:</u>	-	- zmiana nasilenia świądu; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem, leczeni maraliksiyatem.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> Nie dotyczy.	Maraliksibat, brak danych na temat dawkowania <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Brak konkretnych informacji			
Dilwali i wsp. 2023 [57]	Opis dwóch przypadków, typu IVD^. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> Nie dotyczy.	Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym, N=2. <u>Stosowane leczenie:</u> Maraliksibat, brak danych na temat dawkowania <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Okolo roku/kilka lat od momentu diagnozy choroby.	-	- zmiana nasilenia świądu; - jakość życia; - możliwość odroczenia przeszczepu wątroby; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem, zakwalifikowani do przeszczepu wątroby, leczeni maraliksibatem.
Alicea i wsp. 2024 [58]	Opis dwóch przypadków, typu IVD^. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych.	Pacjenci z zespołem Alagille', N=2, w tym jedna ze świądem. <u>Stosowane leczenie:</u> maraliksibat, brak danych na temat dawkowania <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Brak danych.	-	- profil bezpieczeństwa – przyczyna przerwania leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - matka i córka z zespołem Alagille'a.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Sponsor:</u> Brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> Nie dotyczy.				
Lam i wsp. 2024 [59]	Opis dwóch przypadków, typu IVD^. <u>Wyniki badania opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. <u>Ocena w skali NICE:</u> Nie dotyczy.	<u>Pacjenci z zespołem Alagille'a i świądem cholestatycznym, N=2.</u> <u>Stosowane leczenie:</u> Maraliksiyat początkowo (1-7 dnia) w dawce 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę a następnie w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (od 8. dnia). <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do 3 miesięcy u jednego pacjenta i do roku u drugiego pacjenta.	-	- zmiana nasilenia świądu; - ocena parametrów związanych z funkcją wątroby; - zmiana liczby płytek krwi i poziomu cholesterolu; - ocena wyników gastroduodenoskopii przełykowo-jelitowej.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze świądem i zespołem Alagille'a, leczeni maraliksiybatem.
Badanie o akronimie MERGE [60]-[62]	Badanie interwencyjne, otwarte, wieloośrodkowe, II fazy, jednoramienne, typu IID^ <u>Badanie będące w toku, wyniki badania opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego i danych ze stron rejestrów badań klinicznych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych.	Opublikowane dane dla pacjentów z zespołem Alagille'a, N=86 Roztwór doustny chlorku maraliksiybatu doustnie dwa razy dziennie (do 1200* µg/kg masy ciała/dobę) i zgodnie ze wskazaniami. *co odpowiada 1140 µg/kg masy ciała/dobę maraliksiybatu <u>Okres leczenia/obserwacji :</u> <u>maksymalnie do 7 lat.</u>	-	- częstość zdarzeń niepożądanych; - zmiana nasilenia porannego świądu względem wartości początkowych w skali ItchRO(Obs); - zmiana tygodniowego średniego nasilenia świądu względem wartości początkowych w skali ItchRO(Obs); - zmiana nasilenia świądu względem wartości początkowych w skali CSS; - poziom kwasów żółciowych w surowicy; - czas do wystąpienia zdarzeń związanych z dekompenacją wątroby, częściowym odprowadzeniem dróg żółciowych lub przeszczepu wątroby względem wartości początkowych; - zmiana wzrostu i masy ciała pacjenta;	<u>Kryteria włączenia:</u> - świadoma zgoda na udział w badaniu; - uczestniczenie wcześniej w badaniu dotyczącym leczenia maraliksiybatem (pacjenci z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym między innymi z zespołem Alagille'a, postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC) i atrezią dróg żółciowych). Uprzedni udział definiuje się jako: 1) po odbyciu końcowej wizyty, dla osób pochodzących z badań fazy 2; 2) po ukończeniu całego czasu trwania badania (tj. podstawowego i uzupełniającego, jeśli dotyczy), w

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc. <u>Ocena w skali NICE: 6 punktów</u>			- zmiana średniego stężenia bilirubiny całkowitej w stosunku do wartości początkowej.	przypadku pacjentów pochodzących z badań fazy 3; - co najmniej 1 rok życia; - mężczyźni i kobiety nie mogące zająć w ciążę. Aktywni seksualnie mężczyźni i nieciężarne, niekarmiące kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie dopuszczalnej antykoncepcji podczas badania i 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego; - opiekunowie (i/lub osoby odpowiednie do wieku) muszą mieć dostęp do poczty e-mail lub telefonu na potrzeby zaplanowanych wizyt zdalnych, jeśli dotyczy; - gotowość pacjenta i opiekuna do przestrzegania wszystkich wizyt studyjnych i wymagań. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - doświadczenie zdarzenia niepożądanego lub ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem maraliksiybatem podczas protokołu wprowadzającego, który doprowadził do trwałego odstawienia maraliksiyat; - wszelkie stany lub nieprawidłowości (w tym nieprawidłowości laboratoryjne), które mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przeszkadzać uczestnikowi w uczestnictwie lub ukończeniu badania; - historia nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, nierzetelność, stan

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					zdrowia, niestabilność psychiczna lub upośledzenie funkcji poznawczych, które mogłyby zagrozić ważności świadomej zgody, zagrozić bezpieczeństwu uczestnika lub prowadzić do nieprzestrzegania protokołu badania lub niemożności przeprowadzenia procedur badania.
NCT05543174 [63]	Badanie interwencyjne, otwarte, III fazy, jednoramienne, typu IID^ <u>Wyniki badania opublikowane na stronie rejestru badań klinicznych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> brak danych. <u>Sponsor:</u> Takeda. <u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów	Pacjenci z zespołem Alagille'a i trudnym do opanowania świądem, N=7. TAK-625 (chlorek maraliksibatu) w dawce 200 mcg na kg, doustnie, raz dziennie przez 1 tydzień. Następnie TAK-625 w dawce 400 mcg na kg, doustnie, raz dziennie po tygodniu 1. <u>Okres leczenia/obserwacji :</u> <u>maksymalnie do 34 miesięcy.</u>	-	- zmiana poziomu sBA na czczo od 18. do 22. tygodnia; - zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do 18. tygodnia; - zmiana tygodniowego średniego/porannego nasilenia świądu mierzonego za pomocą skali ItchRO (Obs) od wartości początkowej do 18. tygodnia; - zmiana tygodniowego średniego/porannego nasilenia świądu mierzonego metodą ItchRO (Obs) od 18. tygodnia do 22. tygodnia; - zmiana tygodniowego średniego/porannego nasilenia świądu mierzonego metodą ItchRO (Pt) od wartości początkowej do 18. tygodnia; - zmiana stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny całkowitej i bezpośredniej od wartości początkowej do 18. tygodnia i od 18. do 22. tygodnia; - zmiana tygodniowego średniego/porannego nasilenia świądu mierzonego metodą ItchRO (Pt) od 18. tygodnia do 22. tygodnia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni lub kobiety z Japonii o masie ciała $\geq 3,0$ kg i którzy w chwili wyrażenia świadomej zgody mają więcej niż 1 miesiąc; - zdiagnozowany zespół Alagille'a; - jeden lub więcej z następujących objawów cholestazy: całkowity poziom kwasów żółciowych w surowicy (sBA) większy niż trzykrotność górnej granicy normy dla wieku, poziom bilirubiny bezpośredniej (skoniugowanej) > 1 mg/dL, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach niewytlumaczalny w inny sposób, poziom GGT większy niż trzykrotność górnej granicy normy dla wieku, trudny do opanowania świąd, który można wytłumaczyć jedynie chorobą wątroby; - oczekuje się, że uczestnik będzie miał stałego opiekuna (opiekunów) przez cały czas trwania badania; - dostęp do telefonu w celu wykonywania zaplanowanych połączeń z ośrodka badawczego; - zarówno opiekun, jak i uczestnik są w stanie przeczytać i zrozumieć kwestionariusze; - opiekunowie (i uczestnicy w odpowiednim wieku) muszą chcieć i

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					umieć korzystać z urządzenia eDziennik podczas badania; - opiekunowie (i uczestnicy w odpowiednim wieku) muszą wypełnić co najmniej 10 raportów eDziennika (rano lub wieczorem) podczas każdego z 2 kolejnych tygodni okresu przesiewowego (maksymalna możliwa liczba raportów = 14 tygodniowo), nawet jeśli uczestnik jest osobą dorosłą (powyżej 18 lat); - średni dzienny wynik >2 w kwestionariuszu ItchRO (maksymalny możliwy dzienny wynik 4) przez 2 kolejne tygodnie w okresie przesiewowym, przed dawkowaniem. Dzienny wynik to wyższy z wyników porannego i wieczornego ItchRO. Średni dzienny wynik to suma wszystkich dziennych wyników podzielona przez liczbę dni, w których ukończono ItchRO. Ponieważ ocena świądu u niemowląt jest trudna, uczestnicy badania przesiewowego w wieku poniżej 12 miesięcy, u których ocena świądu jest trudna do oceny, niekoniecznie muszą uzyskać powyższą punktację. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przewlekła biegunka wymagająca ciągłej dożylniej interwencji płynowej lub żywieniowej; - w przeszłości chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego; - przeszczep wątroby; - zdekompensowana marskość wątroby; - aktualnie lub w przeszłości inne współistniejące choroby wątroby;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
					- aktualnie lub w przeszłości inna choroba lub stan, o którym wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli kwasów żółciowych w jelicie; - aktualnie lub w przeszłości kamienie żółciowe lub kamienie nerkowe; - podejrzenie złośliwej zmiany w wątrobie w badaniach obrazowych, w tym przesiewowym badaniu ultrasonograficznym; - nowotwór, z wyjątkiem raka in situ, lub nowotworu leczonego co najmniej 5 lat przed badaniem przesiewowym bez oznak nawrotu; - stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe/lipidy lub inhibitorów IBAT w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i przez cały okres badania; - stosowanie na początku badań przesiewowych fenylomaślanu sodu przez mniej niż 6 miesięcy.

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ItchRo - skala oceny nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome*); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); TB – bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); DB – bilirubina bezpośrednia (ang. *Direct Bilirubin*); HIV - ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*);

Tabela 33. Charakterystyka analiz zbiorczych klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat.

Referencja	Badania pierwotne uwzględnione w opracowaniu	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe
Analiza zbiorcza Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66]	Analiza zbiorcza łącząca dane z dwóch badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych: badania o akronimie IMAGO (NCT019034609) i ITCH (NCT02057692) oraz ich dwóch faz przedłużonych: IMAGINE (NCT020473181) i IMAGINE II (NCT02117713). Dane ze wszystkich czterech badań zostały połączone, a teraz przedstawiono analizę długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa. Kryteria włączenia i wyłączenia dla IMAGO i ITCH były podobne, tj. rekrutowano do nich dzieci w wieku od 2 do 18 lat włącznie, które miały zespół Alagille'a, 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. <u>Wyniki analizy opublikowano w pełnotekstowej referencji i w dwóch abstraktach konferencyjnych.</u> <u>Czas zbierania danych z badań uwzględnionych w analizie zbiorczej:</u> od 20 sierpnia 2013 roku do 20 lipca 2016 roku. <u>Sponsor:</u> granty/wsparcie z różnych ośrodków klinicznych, a dodatkowo badania indywidualne, włączone do analizy zbiorczej były finansowane przez Mirum Pharmaceuticals, Inc.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci pediatryczni cierpiący na świąd w zespole Alagille'a, N=57. <u>Grupa badana I:</u> - badanie IMAGO: maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/raz na dzień i 280 µg/kg masy ciała/raz na dzień; - badanie ITCH: maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dzień, 140 µg/kg masy ciała/raz na dzień i 280 µg/kg masy ciała/raz na dzień. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo. Uczestnicy, którzy otrzymywali placebo w badaniach randomizowanych, rozpoczęli leczenie maraliksiyatem w ramach faz przedłużonych, podczas gdy uczestnicy przyjmujący maraliksiyat kontynuowali przyjmowanie ostatniej dawki i a następnie dawkowanie maraliksiyat zwiększano do maksymalnych tolerowanych dawek w badaniach przedłużonych. Z powodu problemów proceduralnych związanych z przejściem pacjentów do długoterminowej obserwacji, niektórzy uczestnicy mieli przerwę w podawaniu leku, po której nastąpiła zaślepienie eskalacja dawki w ciągu 4 tygodni przy ponownym rozpoczęciu podawania badanego leku. Analizy skupiają się na długoterminowym wpływie maraliksiyat na skuteczność i bezpieczeństwo podczas badań przedłużonych i w związku z tym w większości podsumowań zebrano dane ze wszystkich 4 badań dla wszystkich dawek maraliksiyat (w zakresie od 140 do 560 µg/kg masy ciała/dobę) bez uwzględnienia pierwotnego randomizowanego leczenia zastosowanego podczas 13-tygodniowych badań z podwójnie ślełą próbą.	Punkty końcowe: - zmiana nasilenia świądu mierzona za pomocą skali ItchRO(Obs) i CSS; - zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PedsQL; - zmiana całkowitego poziom kwasów żółciowych w surowicy (sBA), całkowitego cholesterolu w surowicy, ALT, AST, GGT, TB, liczby płytek krwi, wskaźnika stosunku AST do płytek krwi i albuminy; - zmiany masy ciała, wzrostu i wskaźnika masy ciała w skali z-score; - poziom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; - profil bezpieczeństwa. Oceniano szereg punktów końcowych podczas 13-tygodniowych badań randomizowanych z podwójnie ślełą próbą i do 220 tygodnia (IMAGINE II) lub 288. tygodnia (IMAGINE) w badaniach rozszerzonych, w około 12-tygodniowych odstępach czasowych. Tydzień 0 został ustawiony zgodnie z rozpoczęciem badania IMAGINE lub IMAGINE II; rozpoczęcie podawania badanego leku w badaniach ITCH i IMAGO nastąpiło w -13. tygodniu.

Referencja	Badania pierwotne uwzględnione w opracowaniu	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe
		Tydzień 0 ustalono na początku badania IMAGINE lub IMAGINE II; dlatego rozpoczęcie podawania badanego leku w ITCH i IMAGO nastąpiło w tygodniu –13. <u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni w badaniach z podwójnie ślepą próbą oraz do 220 (IMAGINE II) lub 288 tygodni (IMAGINE) w badaniach przedłużających.	
Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69]	Analiza zbiorcza łącząca dane z trzech badań klinicznych (ICONIC, ITCH+IMAGINE II, IMAGO+IMAGINE), z okresem obserwacji do 6 lat. <u>Wyniki analizy opublikowane w publikacji pełnotekstowej i dwóch abstraktach konferencyjnych.</u> <u>Sponsor:</u> Mirum Pharmaceuticals Inc.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=76. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce uzgodnionej w odpowiednim badaniu. Do analizy włączono osoby, które były leczone maraliksiybatem przez 48 tygodni od pierwszej dawki i dostępne były ich wyniki laboratoryjne po 48. tygodniach. <u>Okres leczenia:</u> 48 tygodni. Uczestników obserwowano od początku leczenia maraliksiybatem przez minimum 53 tygodnie i maksymalnie do 380 tygodni.	- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>, EFS), zdefiniowane jako czas do pierwszego klinicznie istotnego zdarzenia (przeszczepu wątroby, dekompensacji czynności wątroby, krwawienia z żyłaków, wodobrzusza wymagające leczenia, chirurgicznego odprowadzenia żółci lub zgonu); - przeżycie wolne od przeszczepu wątroby lub zgonu (ang. <i>Transplant-Free Survival</i>, TFS); - ocena czynników wpływających na EFS i TFS.
Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72]	Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa łącząca dane z trzech badań klinicznych fazy II oraz następujących po nich faz rozszerzonych (przedłużonych). <u>Wyniki analizy opublikowane w trzech abstraktach konferencyjnych.</u> <u>Sponsor:</u> brak danych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=86. <u>Grupa badana:</u> Maraliksiyat w dawce od 66,5 µg/kg masy ciała do 380 µg/kg masy ciała raz dziennie oraz do 380 µg/kg masy ciała dwa razy dziennie. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo. <u>Okres leczenia:</u> mediana 32,3 miesiąca (zakres 0,03 - 60,9 miesiąca).	- zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia leczenia; - ciężkie zdarzenia niepożądane.

Livmarli® (maraliksibat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Badania pierwotne uwzględnione w opracowaniu	Populacja i schemat leczenia	Oceniane punkty końcowe
Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75]	Analiza zbiorcza danych dotyczących nasilenia kępek żółtych (żółtaków) i profilu lipidowego z badań klinicznych dla maraliksibatu. <u>Wyniki analizy opublikowane w dwóch abstraktach konferencyjnych.</u> <u>Sponsor:</u> brak danych.	<u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z zespołem Alagille'a, N=63. <u>Grupa badana:</u> Maraliksibat (brak danych na temat dawkowania) <u>Okres leczenia:</u> do 96 tygodnia.	- zmiany w nasileniu występowania kępek żółtych mierzone przez klinicystów za pomocą skali CSX (ang. Clinician Xanthoma Scale); - zmiana profilu lipidowego.

sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ItchRo - skala oceny nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); TB – bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*), zdefiniowane jako czas do pierwszego klinicznie istotnego zdarzenia (przeszczepu wątroby, dekompensacji czynności wątroby, krwawienia z żyłaków, wodobrzusza wymagające leczenia, chirurgicznego odprowadzenia żółci lub zgonu; TFS – przeżycie wolne od przeszczepu lub zgonu (ang. *Transplant-Free Survival*).

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie ICONIC (NCT02160782) [1]-[15].

Parametr/ cecha		Wszyscy pacjenci, N=31	Grupa przyjmująca maraliksibat-maraliksibat, N= 13	Grupa przyjmująca maraliksibat-placebo-maraliksibat, N= 13
Wiek, średnia zmierzona podczas wizyty początkowej (SD) [lata]		5,4 (4,25)	5,5 (5,03)	5,8 (3,75)
Wiek, mediana zmierzona podczas wizyty początkowej (IQR) [lata]		5,0 (2, 7)	4,0 (2, 7)	5,0 (3,5, 8)
Płeć, n (% mężczyzn)		19 (61%)	9 (69%)	10 (63%)
Genotypowana mutacja w obrębie JAG1, n (%)		31 (100%)	13 (100%)	16 (100%)
Historia leczenia świądu, n (%)	Jakiegolwiek leki	29 (94%)	12 (92%)	15 (94%)
	Ryfampicyna	23 (74%)	10 (77%)	12 (75%)
	Kwas ursodeoksycholowy	25 (81%)	10 (77%)	13 (81%)
	Naltrekson	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)
	Sertralina	1 (3%)	0 (0%)	1 (6%)
Parametr wykorzystany do oceny punktów końcowych	ItchRO(Obs), tygodniowy średni wynik poranny dotkliwości, średnia (SD); mediana [IQR]	2,9 (0,55) 3,0 [2,43; 3,29]	2,9 (0,54) 2,8 [2,43; 3,29]	2,9 (0,56) 3,0 [2,54; 3,29]
	CSS, średnia (SD), mediana [IQR]	3,3 (0,90) 4 [3; 4]	3,0 (1,08) 3 [3; 4]	3,5 (0,73) 4 [3; 4]
	sBA, $\mu\text{mol/Lm}$ średnia (SD), mediana [IQR]	283 (210,6) 276 [79,4; 479,2]	318 (233,7) 335,4 [79,4; 411,8]	250 (196,8) 196 [78,5; 459,6]
	ALT, U/L, średnia (SD), mediana [IQR]	181 (108,6) 171 [116; 207]	218 (149,9) 196 [119; 244]	147 (54,6) 144 [98; 197]
	AST, U/L, średnia (SD), mediana [IQR]	168 (75,9) 161 [111; 203]	172 (76,1) 183 [141; 203]	147 (61,3) 135 [111; 180]
	GGT, U/L, średnia (SD), mediana (IQR)	508 (389,4) 419 [189; 740]	614 (482,5) 463 [275; 740]	404 (300,2) 311 [159; 552]
	Bilirubina całkowita, $\mu\text{mol/L}$, średnia (SD), mediana (IQR)	104,1 (98,82) 78,6 [23,94; 148,77]	111,5 (112,32) 78,6 [13,68; 152,19]	82,6 (72,91) 48,7 [27,36; 136,80]
	Bilirubina bezpośrednia $\mu\text{mol/L}$, średnia (SD), mediana [IQR]	78,1 (62,67) 70,1 [13,68; 138,51]	80,2 (64,87) 70,1 [13,68; 138,51]	69,1 (61,38) 46,2 [13,68; 123,12]
	Cholesterol, mmol/L, średnia (SD), mediana [IQR]	13 (10,9) 9 [7,3; 14,0]	14 (14,3) 8 [7,6; 11,6]	12 (8,2) 9 [7,3; 12,5]

Livmarli® (maraliksibat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	7α-C4, nmol/L, średnia (SD), mediana (IQR)	25,8 (36,65) 11,3 [4,5; 31,5]	36,9 (49,69) 19,0 [10,0; 31,5]	16,3 (21,82) 7,3 [3,5; 19,3]
	FGF-19, pmol/L, średnia (SD), mediana (IQR)	27 (60,1) 8 [4,0; 17,3]	31 (69,4) 9 [4,0; 17,3]	26 (55,5) 8 [4,3; 21,4]
Historia występowania ALGS w rodzinie, n (%)	Tak	8 (26%)	1 (8%)	7 (44%)
	Nie	22 (71%)	12 (92%)	8 (50%)
	Brak danych	1 (3%)	0 (0%)	1 (6%)
Dodatkowe kryteria kliniczne ALGS, n (%)	Przewlekła cholestaza	31 (100%)	13 (100%)	16 (100%)
	Choroba serca	29 (94%)	12 (92%)	15 (94%)
	Nieprawidłowości w pracy nerek	12 (39%)	4 (31%)	8 (50%)
	Zaburzenia naczyniowe	5 (16%)	1 (8%)	3 (19%)
	Nieprawidłowości szkieletowe	17 (55%)	7 (54%)	9 (56%)
	Zaburzenia wzroku	17 (55%)	7 (54%)	8 (50%)
	Charakterystyczne rysy twarzy	29 (94%)	12 (92%)	15 (94%)
	Wynik w skali CXS, średnia (SD)	0,9 (1,3)	1,0 (1,3)	0,9 (1,3)
	Zgłoszone żółtaki na początku badania	14 (45%)	7 (54%)	7 (44%)
	Całkowity wynik w skali PedsQL ocenianej przez opiekunów, średnia (SD)	61 (17,0)	65 (13,8)	56 (17,8)

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*) CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); 7α-C4 – 7α-hydroksy-4-cholesten-3-on; FGF-19 - czynnik wzrostu fibroblastów-19 (ang. *Fibroblast Growth Factor-19*).

Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22].

Parametr/ cecha		Grupa przyjmująca maraliksiyat				Placebo, N=12	Wszyscy pacjenci, N=37
		70 µg/kg masy ciała/dobę, N=8	140 µg/kg masy ciała/dobę, N=11	280 µg/kg masy ciała/dobę, N=6	Wszyscy pacjenci przyjmujący maraliksiyat, N=25		
Wiek, średnia zmierzona podczas wizyty początkowej (SD) [lata] ^a		7,4 (4,75)	8,6 (4,32)	5,5 (4,76)	7,5 (4,55)	5,5 (4,19)	6,8 (4,48)
Wiek, mediana zmierzona podczas wizyty początkowej [lata] ^a		6,5	7,0	3,5	7,0	5,0	6,0
Grupa wiekowa, n (%)	< 2 lata	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (4%)	1 (8%)	2 (5%)
	Od 2 do 4 lat	2 (25%)	2 (18%)	3 (50%)	7 (28%)	5 (42%)	12 (32%)
	Od 5 do 7 lat	3 (38%)	5 (45%)	0 (0%)	8 (32%)	3 (25%)	11 (30%)
	Od 8 do 12 lat	2 (25%)	2 (18%)	2 (33%)	6 (24%)	2 (17%)	8 (22%)
	Od 13 do 18 lat	1 (13%)	2 (18%)	0 (0%)	3 (12%)	1 (8%)	4 (11%)
Płeć, n (%)	Mężczyzna	6 (75%)	7 (64%)	2 (33%)	15 (60%)	6 (50%)	21 (57%)
	Kobieta	2 (25%)	4 (36%)	4 (67%)	10 (40%)	6 (50%)	16 (43%)
Pochodzenie, n (%)	Hiszpan lub Latynos	0 (0%)	2 (18%)	3 (50%)	5 (20%)	2 (17%)	7 (19%)
	Ani Hiszpan ani Latynos	8 (100%)	9 (82%)	3 (50%)	20 (80%)	10 (83%)	30 (81%)
Rasa, n (%) ^b	Indian amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Azjata	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (3%)
	Czarny lub Afroamerykanin	1 (13%)	1 (9%)	1 (17%)	3 (12%)	2 (17%)	5 (14%)
	Rdzenny Hawajczyk lub mieszkaniec innych wysp Pacyfiku	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Biała	6 (75%)	10 (91%)	4 (67%)	20 (80%)	9 (75%)	29 (78%)
	Więcej niż jedna rasa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (3%)

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Nie zaraportowana	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (3%)
Wzrost w skali z-score	Średnia (SD)	-2,14 (1,457)	-1,36 (1,465)	-1,78 (1,057)	-1,71 (1,365)	-1,43 (0,753)	-1,62 (1,197)
	Mediana	-2,40	-1,55	-1,97	-1,94	-1,41	-1,57
	Min, Max	(-4,4; -0,1)	(-3,8; 1,6)	(-2,7; 0,0)	(-4,4; 1,6)	(-2,5; 0,2)	(-4,4; 1,6)
Masa ciała w skali z-score	Średnia (SD)	-1,63 (1,258)	-1,07 (1,083)	-1,50 (1,287)	-1,35 (1,168)	-1,21 (0,931)	-1,31 (1,085)
	Mediana	-1,30	-1,32	-1,56	-1,32	-1,19	-1,31
	Min, Max	(-3,2; -0,2)	(-2,7; 0,8)	(-3,0; 0,4)	(-3,2; 0,8)	(-2,4; 0,2)	(-3,2; 0,8)
BMI [kg/m²]	Średnia (SD)	16,7 (2,01)	16,6 (2,00)	16,0 (0,67)	16,5 (1,74)	16,1 (0,95)	16,3 (,53)
	Mediana	16,2	16,1	16,1	16,1	16,1	16,1
	Min, Max	(15; 21)	(14; 19)	(15; 17)	(14; 21)	(14; 17)	(14; 21)
Czas do diagnozy ALGS	Średnia (SD)	86,2 (58,48)	94,0 (51,04)	62,4 (65,81)	83,9 (56,13)	62,7 (54,34)	77,0 (55,71)
	Mediana	74,1	88,4	30,3	77,4	57,5	70,3
	Min, Max	(22; 202)	(27; 186)	(2; 153)	(2; 202)	(3; 187)	(2; 202)
Historia ALGS w rodzinie, n (%)		1 (13%)	4 (36%)	0 (0%)	5 (20%)	0 (0%)	5 (14%)
Obecność niedoboru dróg żółciowych, n (%)	Tak	5 (63%)	7 (64%)	5 (83%)	17 (68%)	11 (92%)	28 (76%)
	Nie	2 (25%)	3 (27%)	1 (17%)	6 (24%)	0 (0%)	6 (16%)
	Nieznana	1 (13%)	1 (9%)	0 (0%)	2 (8%)	1 (8%)	3 (8%)
Obecność mutacji, n (%)	Jagged1	8 (100%)	10 (91%)	6 (100%)	24 (96%)	11 (92%)	35 (95%)
	Notch2	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (8%)	2 (5%)
Dodatkowe kryteria kliniczne/cechy ALGS, n (%) ^c	Przewlekła cholestaza	8 (100%)	11 (100%)	6 (100%)	25 (100%)	12 (100%)	37 (100%)
	Choroba serca	8 (100%)	9 (82%)	6 (100%)	23 (92%)	10 (83%)	33 (89%)
	Nieprawidłowości nerek	3 (38%)	3 (27%)	1 (17%)	7 (28%)	3 (25%)	10 (27%)
	Nieprawidłowości naczyniowe	1 (13%)	0 (0%)	1 (17%)	2 (8%)	2 (17%)	4 (11%)
	Nieprawidłowości szkieletowe	4 (50%)	5 (45%)	1 (17%)	10 (40%)	6 (50%)	16 (43%)
	Zaburzenia oka	5 (63%)	4 (36%)	2 (33%)	11 (44%)	4 (33%)	15 (41%)
	Charakterystyczne rysy twarzy	8 (100%)	11 (100%)	5 (83%)	24 (96%)	11 (92%)	35 (95%)
1-2 leki		3 (37%)	2 (18%)	1 (17%)	6 (24%)	3 (25%)	9 (24%)

Liczba pacjentów, u których wcześniej przyjmowano leki stosowane w leczeniu choroby wątroby lub świądu, n (%)	3 leki	2 (25%)	4 (36%)	2 (33%)	8 (32%)	3 (25%)	11 (30%)
	4 leki	3 (37%)	5 (45%)	3 (50%)	11 (44%)	5 (42%)	16 (43%)
Wcześniejsze leki przeciwhistaminowe stosowane ogólnoustrojowo, n (%)		6 (75%)	8 (73%)	5 (83%)	19 (76%)	8 (67%)	27 (73%)
Wcześniej stosowana ryfampicina, n (%)		4 (50%)	8 (73%)	5 (83%)	17 (68%)	8 (67%)	25 (68%)
Wcześniej stosowany kwas ursodeoksycholowy, n (%)		6 (75%)	11 (100%)	5 (83%)	22 (88%)	9 (75%)	31 (84%)
Wcześniej stosowany naltrekson, n (%)		0	0	1 (17%)	1 (4%)	1 (8%)	2 (5%)
Skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>) ^d	Średnia (SD)	3,0 (1,31)	3,0 (1,00)	3,0 (1,10)	3,0 (1,08)	2,9 (1,08)	3,0 (1,07)
	Mediana	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Min, Max	(0; 4)	(1; 4)	(2; 4)	(0; 4)	(1; 4)	(0; 4)
ItchRO (Obs) Średni dzienny wynik ^e	Średnia (SD)	3,2 (0,65)	2,7 (0,53)	3,3 (0,58)	3,0 (0,63)	2,8 (0,53)	2,9 (0,60)
	Mediana	3,0	2,6	3,2	3,0	2,7	2,9
	Min, Max	(2; 4)	(2; 4)	(3; 4)	(2; 4)	(2; 4)	(2; 4)
ItchRO (Pt) Średni dzienny wynik ^e	Średnia (SD)	3,2 (0,63) N=6	2,6 (0,84) N=9	3,0 (0,00) N=2	2,9 (0,76) N=17	2,7 (0,73) N=6	2,8 (0,74) N=23
	Mediana	3,0	2,7	3,0	3,0	2,6	3,0
	Min, Max	(2; 4)	(1; 4)	(3; 3)	(1; 4)	(2; 4)	(1; 4)
Skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>) ^f	Średnia (SD)	1,0 (1,85)	0,4 (0,67)	0,8 (1,17)	0,7 (1,25)	1,2 (1,64)	0,8 (1,38)
	Mediana	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0
	Min, Max	(0; 4)	(0; 2)	(0; 3)	(0; 4)	(0; 4)	(0; 4)

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Poziom sBA [umol/L]	Średnia (SD)	344,0 (338,6)	151,4 (123,6)	187,7 (107,8)	221,7 (223,1)	204,9 (162,5)	216,3 (203,3)
	Mediana	213,0	143,9	153,4	155,5	162,3	155,5
	Min, Max	(10; 1014)	(21; 371)	(60; 329)	(10; 1014)	(27; 510)	(10; 1014)
Poziom fosfatazy alkalicznej [U/L]	Średnia (SD)	522,3 (188,8)	622,1 (186,0)	538,3 (157,4)	570,0 (179,5)	685,4 (305,7)	607,5 (230,3)
	Mediana	507,0	568,0	539,0	541,0	599,0	551,0
	Min, Max	(286; 821)	(346; 911)	(361; 789)	(286; 911)	(355; 1481)	(286; 1481)
AST [U/L]	Średnia (SD)	145,6 (97,52)	110,8 (53,09)	177,0 (97,66)	137,8 (81,69)	172,3 (93,97)	149,0 (86,11)
	Mediana	99,5	120,0	166,5	120,0	161,0	123,0
	Min, Max	(66; 338)	(43; 225)	(58; 342)	(43; 342)	(60; 355)	(43; 355)
ALT [U/L]	Średnia (SD)	148,4 (84,38)	116,6 (57,58)	190,8 (103,9)	144,6 (81,28)	188,1 (93,05)	158,7 (86,46)
	Mediana	126,0	95,0	182,0	124,0	180,0	137,0
	Min, Max	(66; 335)	(44; 218)	(40; 329)	(40; 335)	(65; 322)	(40; 335)
GGT [U/L]	Średnia (SD)	624,1 (518,1)	442,8 (362,3)	569,3 (405,3)	531,2 (417,1)	419,4 (288,3)	494,9 (379,8)
	Mediana	450,5	253,0	538,0	304,0	339,0	329,0
	Min, Max	(19; 1282)	(131; 1260)	(186; 1084)	(19; 1282)	(113; 1049)	(19; 1282)
Bilirubina całkowita [mg/dL]	Średnia (SD)	7,0 (8,71)	3,4 (3,50)	4,2 (5,14)	4,7 (5,95)	6,4 (6,77)	5,3 (6,18)
	Mediana	2,9	1,6	1,7	2,1	3,1	2,1
	Min, Max	(1; 25)	(0; 11)	(1; 14)	(0; 25)	(0; 20)	(0; 25)
Bilirubina bezpośrednia [mg/dL]	Średnia (SD)	3,9 (4,08) N=8	2,5 (2,69) N=11	2,9 (3,75) N=6	3,0 (3,34) N=25	4,1 (4,10) N=12	3,4 (3,58) N=37
	Mediana	1,9	1,0	0,9	1,1	2,2	1,1
	Min, Max	(0; 10)	(0; 8)	(1; 10)	(0; 10)	(0; 10)	(0; 10)
Cholesterol [mg/dL]	Średnia (SD)	435,6 (379,5)	278,5 (97,78)	459,3 (311,6)	372,2 (271,1)	475,6 (392,0)	405,7 (313,6)
	Mediana	263,0	234,0	350,0	281,0	357,0	320,0
	Min, Max	(138; 1289)	(179; 504)	(236; 1084)	(138; 1289)	(158; 1601)	(138; 1601)
Cholesterol LDL [mg/dL]	Średnia (SD)	143,9 (89,56)	127,8 (26,24)	181,2 (29,42)	145,8 (57,17)	165,2 (61,35)	152,1 (58,43)
	Mediana	153,5	119,0	174,5	152,0	142,5	144,0

Livmarli® (maralixybat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Min, Max	(20; 311)	(78; 169)	(144; 222)	(20; 311)	(93; 291)	(20; 311)
7α-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) (ng/mL)	Średnia (SD)	26,1 (55,46)	9,8 (14,67)	10,2 (15,75)	15,3 (33,68)	10,6 (12,17)	13,7 (28,23)
	Mediana	3,1	3,5	2,9	3,1	6,4	4,0
	Min, Max	(1; 162)	(0; 40)	(0; 41)	(0; 162)	(1; 43)	(0; 162)

^a Wiek w czasie wizyty wyjściowej; ^b Osoby zgłaszające więcej niż jedną rasę są liczone w każdej ze zgłoszonych kategorii ras; ^c Osoby zgłaszające więcej niż jedno kryterium/cechę kliniczną ALGS są liczone w każdej zgłoszonej kategorii; ^d Skala zadrapań klinicysty wykorzystuje skalę 5-punktową, gdzie 0=brak, 1=pocieranie lub łagodne drapanie, gdy nie jest rozproszone, 2=aktywne drapanie bez widocznych otarć skóry, 3=oczywiste otarcie, 4 = okaleczenie skóry, krwotok i blizny oczywiste; ^e Średni dzienny wynik ItchRO = suma dziennych wyników podzielona przez liczbę dni, w których ItchRO zostało zakończone, przy użyciu 7 dni przed leczeniem. Opiekunowie wszystkich badanych uzupełniają instrument obserwatora: ItchRO(Obs). Dzieci w wieku co najmniej 9 lat uzupełniają instrument pacjenta: ItchRO(Pt). Dzieci w wieku od 5 do 8 lat wypełniają ItchRO(Pt) z pomocą opiekuna. Nie ma raportu ItchRO(Pt) dla osób w wieku poniżej 5 lat; ^f Skala zadrapań klinicysty wykorzystuje skalę 5-punktową, gdzie 0=brak, 1=pocieranie lub łagodne drapanie, gdy nie jest rozproszone, 2=aktywne drapanie bez widocznych otarć skóry, 3=wyraźne otarcie, 4=okaleczenie skóry, krwotok i blizny oczywiste. BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); ALGS - Zespół Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*); sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ItchRo - skala oceny nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome*); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ItchRo[Pt] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. *Itch Reported Outcome Patient*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*).

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23].

		Ogólna liczba pacjentów na początku badania, N=34
Wiek, średnia (SD) [lata]		7 (4,55)
Płeć, n (%)	Kobieta	14 (41,2%)
	Mężczyzna	20 (58,8%)
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0%)
	Azjaci	1 (2,9%)
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	0 (0%)
	Czarni lub Afroamerykanie	4 (11,8%)
	Biali	27 (79,4%)
	Więcej niż jedna rasa	1 (2,9%)
	Nieznana lub niezgłoszona	1 (2,9%)

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 37. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25].

		Liczba pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/dobę, N=6	Liczba pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/dobę, N=8	Liczba pacjentów przyjmujących placebo, kohorta A, N=3	Liczba pacjentów przyjmujących placebo, kohorta B, N=3	Ogólna liczba pacjentów na początku badania, N=20
Wiek, średnia (SD) [lata]		5,8 (4,49)	6,8 (6,73)	5,0 (2,00)	4,3 (3,21)	5,9 (4,93)
Grupa wiekowa, n	<2 lata	0	3	0	0	3
	Od 2 do 4 lat	3	1	1	2	7
	Od 5 do 8 lat	1	1	2	1	5
	Od 9 do 12 lat	2	0	0	0	2
	Od 13 do 18 lat	0	3	0	0	3
Płeć, n (%)	Kobieta	2 (33,3%)	3 (37,5%)	3 (100%)	2 (66,7%)	10 (50,0%)
	Mężczyzna	4 (66,7%)	5 (62,5%)	0 (0%)	1 (33,3%)	10 (50,0%)

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29].

		Liczba pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, N=19
Wiek, średnia (zakres) [lata]		5,0 (zakres: 1-17)
Grupa wiekowa, n	<2 lata	3
	Od 2 do 4 lat	6
	Od 5 do 8 lat	5
	Od 9 do 12 lat	2
	Od 13 do 18 lat	3
Płeć, n (%)	Kobieta	9 (47,4%)
	Mężczyzna	10 (52,6%)
Rasa, n (%)	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0%)
	Azjaci	1 (5,3%)
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	0 (0%)
	Czarni lub Afroamerykanie	1 (5,3%)
	Biali	16 (84,2%)
	Więcej niż jedna rasa	1 (5,3%)
	Nieznana lub niezgłoszona	0 (0%)

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program, EAP*) [30]-[35], na podstawie charakterystyki pacjentów przedstawionej w ocenie profilu bezpieczeństwa w referencji [30].

		Liczba pacjentów zakwalifikowanych do programu rozszerzonego dostępu (EAP), N=37
Wiek, mediana (zakres) [lata]		6,7 (zakres: 1-27)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]		16 (zakres: 7-60)
Płeć, n (%)	Kobieta	17 (46%)
	Mężczyzna	20 (54%)
Pochodzenie, n (%)	Stany Zjednoczone	18 (51%)
Pacjenci uczestniczący w EAP we Francji, N=15		Mediana wieku: 3,6 roku (zakres: 2,8-6,10 lat)

Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych maraliksiybatem, uwzględnionych w badaniu Himes i wsp. 2024 [36].

Cecha	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6	Pacjent 7	Pacjent 8
Wiek [lata] w momencie rozpoczęcia terapii maraliksiybatem	11	7	12	11	2	3	2	7
Płeć	Żeńska	Żeńska	Żeńska	Żeńska	Żeńska	Męska	Męska	Żeńska
Wiek w momencie diagnozy	6 miesięcy	6 tygodni	2 miesiące	Nieznany	3 miesiące	3,5 miesiąca	3 miesiące	3 tygodnie
Wiek w momencie wystąpienia świądu	6 miesięcy	3 miesiące	2 miesiące	Nieznany	Krótko po urodzeniu	4 miesiące	Nieznany	Nieznany
Wyniki badań genetycznych	Nie przeprowadzono testów	JAG1 wariant (c.311dup-G)	JAG1 wariant	JAG1 wariant c.2122_2125delCAGT heterozygota	JAG1 wariant (c.1205dupC)	JAG1 wariant c.2090 G > A p.Trp697	JAG1 wariant; heterozygota wariant o nieznanej wartości CFTR, SLC10A2, oraz VPAS39	JAG1 wariant
Objawy na twarzy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Niepradidłowości w obrębie serca	Łagodne PPS	Zwężenie tętnicy głównej, zwężenie tętnicy płucnej	Zwężenie PA gałęzi, zastawka aorty dwupłatkowej	Małe VSD, łagodne PPS	PPS, przetrwały otwór owalny	Tetralogia Fallota	ASD, PPS, miało walwotomię płucną i plastykę PA, częściowy paraliż prawej półprzepony i niewydolność prawej komory serca (wyleczona)	Szmer, łagodne zwężenie lewej tętnicy płucnej, łagodna hipoplazja gałęzi tętnicy płucnej

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6	Pacjent 7	Pacjent 8
Nieprawidłowości w kręgach	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	Tak, rozszczep kręgów	NIE
Embriotokson tylny	TAK	TAK	NIE	Brak danych	NIE	TAK	Brak danych	TAK
Nieprawidłowości w obrębie wątroby	Transformacja olbrzymich komórek, cholestaza	Cholestaza	Cholestaza	Cholestaza, brak niedoboru dróg żółciowych	Transformacja olbrzymich komórek, cholestaza	Cholestaza, niedobór dróg żółciowych	Cholestaza, uszkodzenie dróg żółciowych, ale zachowane (bez niedoboru), brak stanu zapalnego lub włóknienia	Cholestaza
Inne nieprawidłowości	Brak	Brak	Brak danych	Anomalie naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego, udar związany z chorobą Moyamoya	Brak	Awersja do jedzenia	Ciężki niedobór witamin, opóźnienie rozwoju	Obustronne torbielowate nerki, przewlekła choroba nerek w stadium 2

ASD - ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; CNS - ośrodkowy układ nerwowy; PA - tętnica płucna; PPS - obwodowe zwężenie tętnicy płucnej; PV - zastawka płucna; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej.

Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do porównania z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40], na podstawie danych z referencji [38].

		Kohorta badana – maraliksiyat, N=84	Kohorta kontrolna z rejestru GALA, N=469	Wartość p*
Wiek wyjściowo, mediana (Q1-Q3) [lata]		5,6 (2,7-9,9)	4,3 (2,2-9,6)	0,078
Płeć, n (%)	Męska	49 (58,3%)	274 (58,4%)	0,99
	Żeńska	35 (41,7%)	195 (41,6%)	
Rok urodzenia, mediana (Q1-Q3)		2009 (2005-2012)	2009 (2004-2013)	0,25
Region, n (%)	Europa	41 (48,8%)	229 (48,8%)	0,95
	Ameryka Północna	34 (40,5%)	195 (41,6%)	
	Australia	9 (10,7%)	45 (9,6%)	
Wariant mutacji, n (%)	JAGGED1	81 (97,6%)	330 (95,1%)	0,55
	NOTCH2	2 (2,4%)	17 (4,9%)	
	Inny/nieznany	1 (0,2%)	37 (9,6%)	
Bilirubina całkowita [mg/dl]	Mediana (Q1-Q3)	3,15 (1,00-8,15)	1,99 (0,60-11,52)	0,39
	<2	37 (44,0%)	235 (50,1%)	0,31
	≥2	47 (56,0%)	234 (49,9%)	
Gamma-glutamylotransferaza (GGT), log10 x górna granica normy, mediana (Q1-Q3)		1,25 (0,93-1,44)	1,24 (0,93-1,52)	0,58
<3		3 (3,6%)	6 (1,3%)	0,14

Livmarli® (maraliksibat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Gamma-glutamylotransferaza (GGT), x górna granica normy, n (%)	≥3	81 (96,4%)	463 (98,7%)	
Aminotransferaza alaninowa, mediana (Q1-Q3) [U/l]		145 (94-207)	130 (75-203)	0,12
Poziom kwasów żółciowych w surowicy, mediana (Q1-Q3) [μmol/l]		200 (81-371)	125 (39-260)	0,0033
Komentarz		Standaryzowane różnice między kohortą leczoną maraliksibatem i kohortą z rejestru GALA mieściły się w wcześniej określonej granicy ± 0,25. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy kohortami pod względem roku urodzenia, regionu, typu wariantu mutacji lub GGT, niemniej jednak wyjściowe stężenie kwasów żółciowych było wyższe w kohorcie leczonej maraliksibatem.		

*wartość oszacowana w referencji.

Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksibatu) [42]-[46] na podstawie danych z referencji [45].

	Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie maraliksibatem w wieku <16 lat, N=11	Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie maraliksibatem w wieku ≥16 lat, N=3
Mężczyźni, n (%)	5 (45,5%)	2 (66,7%)
Wiek, mediana (Q1, Q3) [lata]	13,0 (12,0; 15,0)	16,3 (min: 16,0, max: 17,0)
Z-score dla wzrostu (Q1, Q3)	-1,3 (-3,0; -0,6)	-1,1 (min: -1,5, max: -0,4)
Z-score dla masy ciała (Q1, Q3)	-1,9 (-2,5; -1,3)	-1,3 (min: -1,7, max: -0,2)
Nasilenie świądu w skali tchRO(Obs) (Q1, Q3)	2,4 (1,8; 3,0)	2,8 (min. 2,6; max. 4,0)
Kwasy żółciowe w surowicy [μmol/l] (Q1; Q3)	60 (31, 181)	29 (min, max: 21, 196)
Bilirubina całkowita [mg/dl]	1,2 (0,7, 2,1)	1,0 (min, max: 0,5, 1,9)
Bilirubina bezpośrednia [mg/dl] (Q1, Q3)	0,8 (0,4, 1,1)	0,5 (min, max: 0,4, 2,2)
Aminotransferaza alaninowa [U/l] (Q1, Q3)	124 (54, 214)	95 (min, max: 92, 130)
Gamma glutamylotransferaza [U/l] (Q1, Q3)	267 (n = 7) (147, 928)	964 (min, max: 178, 1143)
Cholesterol [mg/dl] (Q1, Q3)	280 (237, 361)	206 (min, max: 158, 281)
Liczba płytek krwi, x10⁹/l (Q1, Q3)	253 (208, 296)	176 (min, max: 73, 372)

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie RISE [47]-[51].

	Pacjenci leczeni maraliksibatem, N=12
Pacjenci z zespołem Alagille'a, n	8
Pacjenci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową, n	4

Livmarli® (maraliksibat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wiek, mediana (zakres) [miesiące]	8,5 (2-11)
Wyjściowe stężenie kwasów żółciowych w surowicy, średnia [μmol/l]	Pacjenci z zespołem Alagille'a: 348 Pacjenci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową: 212

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Howard i wsp. 2023 [52]-[53], na podstawie danych z referencji [52].

	Pacjenci leczeni maraliksibatem, N=161
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, mediana [lata]	7
Płeć żeńska, %	50%
Sposób finansowania terapii, %	Ogółem wskaźnik akceptacji ubezpieczenia wyniósł 94,4%, przy czym 47% pacjentów było ubezpieczonych komercyjnie, 45% w ramach Medicaid, a 8% w inny sposób

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Matarazzo i wsp. 2023 [54].

	Pacjenci leczeni maraliksibatem, N=10
Płeć żeńska, n (%)	8 (80%)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	8,5 (1-16)
Żółtaczką dziecięcą	10 (100%)
Inne	Zajęcie serca, kręgosłupa, oczu, naczyń i nerek występowało odpowiednio u 90%, 50%, 50%, 30%, 30% pacjentów
Nasilenie świądu w skali ItchRO, mediana (IQR)	2 (1-3)

Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjenta włączonego do badania Garcia i wsp. 2023 [55].

	Pacjent nr 1
Wiek	9 lat
Płeć	Żeńska
Wiek w momencie diagnozy zespołu Alagille'a	Okolo 1 miesiąc

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bora i wsp. 2023 [56].

	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2
Wiek	3 lata	11 lat
Płeć	Męska	Męska
Wiek w momencie diagnozy zespołu Alagille'a	1 rok	3 miesiące

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dilwali i wsp. 2023 [57].

	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2
Wiek	2 lata	7 lat
Płeć	Męska	Żeńska
Wiek w momencie diagnozy zespołu Alagille'a	3 miesiące	3 tygodnie

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania Alicea i wsp. 2024 [58].

	Pacjent nr 1 (leczony maraliksiybatem)	Pacjent nr 2 (nieleczony maraliksiybatem)_
Wiek	18 lat	45 lat
Płeć	Żeńska	Żeńska
Nasilenie świądu wyjściowe	9,5/10	Nie podano

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych maraliksiybatem włączonych do badania Lam i wsp. 2024 [59].

	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2
Wiek	10 lat	2 lata
Płeć	Męska	Żeńska
Liczba płytek krwi, [tys./μl]	66	-
Bilirubina całkowita [mg/dl]	1,2	25,7
Bilirubina bezpośrednia [mg/dl]	0,6	19
Kwasy żółciowe [μmol/l]	53	349,5
Cholesterol [mg/dl]	-	1041
Cholesterol LDL (low-density lipoprotein) [mg/dl]	-	>599
Cholesterol HDL (high-density lipoprotein) [mg/dl]	-	29

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania MERGE [60]-[62], na podstawie danych z referencji [62].

	Pacjenci leczeni maraliksiybatem, N=86
Potwierdzona genetycznie diagnoza ALGS, z mutacją JAG1, n	84
Potwierdzona genetycznie diagnoza ALGS, z mutacją NOTCH2, n	2
Wyjściowy wynik w skali ItchRO(Obs), średnia (SD)	2,65 (0,75)
Wyjściowe stężenie kwasów żółciowych w surowicy, średnia (SD) [μmol/L]	254 (207)

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NCT05543174 [63].

	Pacjenci leczeni maraliksiybatem, N=7
Wiek, średnia (SD) [lata]	6,143 (3,87)
Płeć męska, n (%)	5 (71,4%)
Płeć żeńska, n (%)	2 (28,6%)
Rasa azjatycka, n (%)	7 (100%)

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Sokol i wsp. [67]-[69], na podstawie danych z referencji [68].

	Pacjenci leczeni maraliksiybatem, N=76
Nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs), mediana (IQR)	2,7 (2,1; 3,1)
Z-score dla masy ciała, mediana (IQR)	-1,41 (-2,15; -0,67)
Z-score dla wzrostu, mediana (IQR)	-1,50 (-2,29; -0,95)
Bilirubina całkowita, mediana (IQR) [mg/dl]	2,3 (0,9; 8,4)
Bilirubina bezpośrednia, mediana (IQR) [mg/dl]	1,7 (0,6; 7,0)
Kwasy żółciowe w surowicy, mediana (IQR) [μmol/l]	184 (78; 361)
Albumina, mediana (IQR) [g/dl]	4,6 (4,3; 4,7)
Aminotransferaza alaninowa, mediana (IQR) [U/l]	134 (95; 193)
Aminotransferaza asparaginianowa, mediana (IQR) [U/l]	130 (96; 185)
Gamma-glutamylotransferaza, mediana (IQR) [U/l]	392 (188; 751)
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany, mediana (IQR)	1,00 (1,00; 1,10)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [x10⁹/l]	293 (223; 383)

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75].

	Pacjenci leczeni maraliksiybatem, N=63
Pacjenci z kępkami żółtymi (żółtakami), n (%)	27 (43%)

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66].

		Liczba pacjentów zakwalifikowanych do okresu wstępnego każdego z badań, od 0 do 13. tygodnia badania		
		Badanie o akronimie ITCH, N=37	Badanie o akronimie IMAGO, N=20	Analiza zbiorcza, N=57
Wiek, średnia (SD) [minimum, maximum] [lata]		6,8 (4,5) [1; 17]	5,9 (4,9) [1; 16]	6,5 (4,6) [1; 17]
Płeć, ilość kobiet, n (%)		16 (43,2%)	10 (50,0%)	26 (45,6%)
Rasa, n (%)	Czarna	5 (13,5%)	1 (5,0%)	6 (10,5%)
	Biała	29 (78,4%)	17 (85,0%)	46 (80,7%)
	Ani czarna ani biała (włączając brakujące dane)	3 (8,1%)	2 (10,0%)	5 (8,8%)
Pochodzenie, n (%)	Hiszpan lub Latynos	7 (18,9%)	0 (0,0%)	7 (12,3%)
Czas jaki pacjent był włączony do badania, mediana [tygodnie]		16,7	16,6	16,7
Uczestnicy z przedterminowym zakończeniem badania, n (%)		2 (5,4%)	1 (5,0%)	3 (5,3%)

W w analizie zbiorczej Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- wyniki zidentyfikowanych badań pierwotnych o niższej wiarygodności, uwzględniających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa maraliksiyat względem placebo u pacjentów z zespołem Alagille'a:
 - badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22];
 - faza przedłużona badania ITCH – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23];
 - badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25];
 - faza przedłużona badania IMAGO - badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29];
 - wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*, EAP) [30]-[35];
 - wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu i programów komercyjnych - Himes i wsp. 2024 [36];
 - badanie z historyczną grupą kontrolną [37]-[40];
 - dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 [42]-[46];
 - badanie o akronimie RISE [47]-[51];
 - dane z programu Mirum Access Plus (MAP) w Stanach Zjednoczonych Howard i wsp. 2023 [52]-[53];
 - badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej z Włoch - Matarazzo i wsp. 2023 [54];
 - opisy przypadków: Garcia i wsp. 2023 [55], Bora i wsp. 2023 [56], Dilwali i wsp. 2023 [57], Alicea i wsp. 2024 [58], Lam i wsp. 2024 [59];
 - badanie MERGE [60]-[62];
 - badanie NCT05543174 [63];
- analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań o niższej wiarygodności:
 - Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66], dotycząca oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania maraliksiyat u dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a, na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych (badania o akronimie IMAGO i ITCH) i dwóch badań fazy przedłużonej (badania o akronimie IMAGINE i IMAGINE II);
 - Sokol i wsp. 2021-2023[67]- [69], dotycząca analizy przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*, EFS) w zespole Alagille'a;
 - Raman i wsp. 2021 [70]/Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72], dotycząca długoterminowego bezpieczeństwa klinicznego pacjentów z zespołem Alagille'a;
 - Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75] – dotycząca oceny wpływu leczenia maraliksiyatem na nasilenie kępek żółtych (żółtaków) u pacjentów z zespołem Alagille'a.

Charakterystyka zidentyfikowanych badań oraz raportowane wyniki zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z uwzględnionych badań zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

14.5.1. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ PIERWOTNYCH O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań pierwotnych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania maraliksibatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.

Tabela 56. Charakterystyka i wyniki ze zidentyfikowanych badań pierwotnych dla stosowania maraliksibatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22]	
<u>Badanie o akronimie ITCH (NCT02057692) [16]-[22] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części analizy ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce mniejszej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.</u>	
<u>Metodyka</u> Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, przeprowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu określenia wpływu trzech dawek maraliksibatu przez 13 tygodni badania w porównaniu z placebo na świąd, poziom kwasów żółciowych w surowicy, poziom enzymów wątrobowych i inne biochemiczne markery związane z cholestatyczną chorobą wątroby. W badaniu uwzględniono dzieci w wieku od 1 roku do 18 lat z cholestazą i świądem wywołanym przez zespół Alagille'a, którzy zostali zdiagnozowani na podstawie kryteriów badania i diagnozę potwierdzono genotypowaniem pod kątem <i>JAGGED1</i> lub <i>NOTCH2</i>. Kwalifikacja do tego badania wymagała średniego dziennego wyniku w skali ItchRO(Obs) ≥ 2 przez 2 kolejne tygodnie. Pierwotnie uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup leczenia w stosunku randomizacji 2:1 między maraliksibatem a placebo (po n=8 w grupie placebo, maraliksibatu w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę) - pierwotnie zakładano porównanie pomiędzy połączonymi grupami pacjentów stosujących maraliksibat i placebo. Około rok po rozpoczęciu badania, włączono dodatkowe ramię terapeutyczne z wyższą dawką maraliksibatu (280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, n=8) w oparciu o wstępne wyniki z podobnego, ale mniejszego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii. Aby zachować oryginalne cechy projektu dotyczące stosunku randomizacji 2:1 między placebo a maraliksibatem, 4 dodatkowych uczestników zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (łącznie n=12), a główne wyniki przedstawiono dla dwóch grup stosujących maraliksibat w najwyższych tolerowanych dawkach względem placebo. Dawkę uznano za „nietolerowaną”, jeśli >50% uczestników nie tolerowało leczenia, o czym świadczy zmniejszenie dawki lub zawieszenie czy przerwanie leczenia ze względu na nietolerancję żołądkowo-jelitową związaną z przyjmowaniem maraliksibatu. <u>Punkty końcowe</u> Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana nasilenia świądu mierzona za pomocą skali ItchRO(Obs). Średni dzienny wynik ItchRO(Obs) przez 7 dni przed leczeniem porównano z ostatnimi 7 dniami leczenia (tj. zmianą od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu lub zakończenia leczenia u osób, które wcześniej przerwały leczenie). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu dla poziomu sBA, ALT, AST, ALP, GGT, TB i DB. Inne punkty końcowe skuteczności obejmowały zmiany w czasie od wartości wyjściowych (2., 4., 8. i 13. tydzień) dla ItchRO(Obs), poziomu sBA, ALT, ALP, GGT, TB, DB, cholesterolu całkowitego, lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) i 7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu. Zbadano zmiany w porównaniu z wartością wyjściową w skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>, CSS). Oceniono również zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla wyniku ItchRO z dzienniczek wypełnionych przez uczestników w wieku ≥ 9 lat lub przez opiekunów w przypadku uczestników w wieku 5-8 lat, a także stopień nasilenia i zaawansowania żółtaków w skali CXS (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>).	Chociaż wyniki porównania maraliksibatu względem placebo nie we wszystkich punktach końcowych ocenianych w skali ItchRO uzyskały poziom istotności statystycznej, dane sugerują, że maraliksibat jest bezpieczny i może zmniejszać świąd w zespole Alagille'a.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa						Wnioski		
Skuteczność kliniczna: - w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego średnia skorygowana różnica między maraliksybatem w punktacji w skali ItchRO(Obs) (dwie połączone grupy otrzymujące najwyższą tolerowaną dawkę czynną) a placebo wyniosła -0,47 (95% CI: -1,14; 0,20; p=0,16). W porównaniu z placebo, istotne spadki punktacji obserwowano u pacjentów przyjmujących maraliksybat w dawce 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę (odpowiednio średnia skorygowana różnica -0,89; p=0,032 i -0,91; p=0,930). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany w grupie otrzymującej maraliksybat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę (średnia skorygowana różnica -0,04; p=0,44). Zmiana w skali ItchRo(Obs) pacjentów przyjmujących maraliksybat w stosunku do placebo nie była istotna statystycznie (średnia skorygowana różnica 0,61; p=0,055).								
Tabela 57. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiana w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [16]*.								
Grupa leczenia	Liczba pacjentów, N	Średnia wartości początkow a (SEM)	Zmiana od wartości początkowej			Leczenie maraliksybatem w porównaniu z placebo		
			Średnia zmiana LS (SEM)	95% CI	Wartość p	Różnica w średnich LS (SEM)	95% CI	Wartość p
Maraliksybat w dawce 70 µg/kg masy ciała/dobę	8	3,2 (0,23)	-1,5 (0,30)	[-2,1; -0,9]	<0,001	-0,89 (0,40)	[-1,70; -0,08]	0,032
Maraliksybat w dawce 140 µg/kg masy ciała/dobę	11	2,7 (0,16)	-1,5 (0,26)	[-2,0; -1,0]	<0,001	-0,91 (0,35)	[-1,62; -0,19]	0,014
Maraliksybat w dawce 280 µg/kg masy ciała/dobę	6	3,3 (0,24)	-0,6 (0,36)	[-1,3; 0,1]	0,093	-0,04 (0,44)	[-0,94; 0,86]	0,930
Połączenie grup otrzymujących najwyższą tolerowaną dawkę czynną maraliksylbatu	17	2,9 (0,15)	-1,1 (0,21)	[-1,5; -0,6]	<0,001	-0,47 (0,33)	[-1,14; 0,20]	0,159
Wszystkie dawki maraliksylbatu	25	3,0 (0,13)	-1,2 (0,18)	[-1,6; -0,8]	<0,001	-0,61 (0,31)	[-1,24; 0,01]	0,055
Placebo	12	2,8 (0,15)	-0,6 (0,25)	[-1,1; -0,1]	0,024	-	-	-
* dane przedstawione w referencji; ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i>); LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Squares</i>). - w porównaniu z wartością początkową, grupa leczona placebo miała znaczące zmniejszenie wyniku w skali ItchRO(Obs) w 13. tygodniu (średnia skorygowana różnica -0,58; p=0,024). Średnia redukcja ItchRO(Obs) w stosunku do wartości początkowej była podobna w obu grupach terapeutycznych w ciągu pierwszych 2. - 4. tygodni badania podczas zwiększania dawki, ponieważ wszyscy uczestnicy otrzymywali takie same dawki badanego leku. Nastąpiło wzmocnienie odpowiedzi na leczenie po 4. tygodniach w grupach otrzymujących maraliksylbat w dawce 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę, gdy uczestnicy otrzymywali maksymalna dawkę maraliksylbatu:								

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa

Wnioski

- zmiany od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu w poziomie sBA i parametrach biochemicznych wątroby oceniono jako drugorzędowe punkty końcowe. TB i DB miały tendencję do zmniejszania się u uczestników otrzymujących maraliksiyat, ze znaczącym spadkiem poziomu pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 13. tygodniu leczenia. Jednakże, gdy zmiany te porównano pomiędzy grupą pacjentów stosujących maraliksiyat z grupą stosującą placebo, która nie wykazała statystycznie istotnej zmiany TB lub DB, zmiany w grupach pacjentów stosujących maraliksiyat nie były już istotne statystycznie. W przypadku ALT wystąpił nieistotny statystycznie wzrost poziomu podczas leczenia maraliksiyatem. Nie zaobserwowano zmian w GGT, ALP lub całkowitym cholesterolu;

- w grupie łączącej wszystkich pacjentów otrzymujących najwyższą tolerowaną dawkę czynną maraliksiyat stężenie cholesterolu LDL, ale nie cholesterolu całkowitego, było istotnie zmniejszone w porównaniu z placebo. Poziom sBA był zmienny i uległ nieistotnej statystycznie redukcji podczas leczenia maraliksiyatem. Poziom 7α-C4 miał tendencję do zwiększania się wraz ze zwiększającą się dawką maraliksiyat, chociaż zmiany nie były znaczące. Jeden uczestnik otrzymujący maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę miał wyjątkowo wysokie poziomy wyjściowe sBA (1014 µmol/l) i 7α-C4 (161,9 ng/ml).

Tabela 58. Analiza drugorzędowych punktów końcowych skuteczności od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [16]*.

Grupa leczenia	Liczba pacjentów, N	Średnia wartości początkow a (SEM)	Zmiana od wartości początkowej			Leczenie maraliksiyatem w porównaniu z placebo		
			Średnia zmiana LS (SEM)	95% CI	Wartość p	Różnica w średnich LS (SEM)	95% CI	Wartość p
Kwasy żółciowe w surowicy (µmol/L)								
Maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/dobę	7	392 (126,8)	−117 (46,2)	[−212; −23]	0,016	−107 (57,2)	[−224; 10]	0,071
Maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/dobę	11	151 (37,3)	−40 (34,9)	[−111; 31]	0,256	−30 (47,5)	[−127; 67]	0,534
Maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/dobę	6	188 (44,0)	−27 (46,3)	[−122; 67]	0,558	−17 (56,5)	[−132; 98]	0,766
Połączenie grup otrzymujących najwyższą tolerowaną dawkę czynną maraliksiyat	17	164 (28,2)	−34 (29,2)	[−93; 26]	0,255	−23 (43,6)	[−112; 65]	0,594
Wszystkie dawki aktywne maraliksiyat	24	231 (45,6)	−62 (23,9)	[−111; −13]	0,015	−51 (40,6)	[−134; 32]	0,216
Placebo	12	205 (46,9)	−10 (32,7)	[−77; 56]	0,751	-	-	-
Bilirubina całkowita (mg/dL)								

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa									Wnioski
Maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/dobę	7	7,96 (3,39)	-0,29 (0,38)	[-1,06; 0,48]	0,447	-0,39 (0,47)	[-1,35; 0,56]	0,407	
Maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/dobę	11	3,36 (1,06)	-0,35 (0,30)	[-0,97; 0,26]	0,251	-0,46 (0,42)	[-1,31; 0,40]	0,284	
Maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/dobę	6	4,22 (2,10)	-0,80 (0,40)	[-1,62; 0,02]	0,054	-0,91 (0,49)	[-1,92; 0,10]	0,076	
Połączenie grup otrzymujących najwyższą tolerowaną dawkę czynną maraliksiyat	17	3,66 (0,97)	-0,58 (0,25)	[-1,09; -0,06]	0,029	-0,68 (0,38)	[-1,47; 0,10]	0,086	
Wszystkie dawki aktywne maraliksiyat	24	4,92 (1,23)	-0,48 (0,21)	[-0,91; -0,06]	0,027	-0,59 (0,35)	[-1,31; 0,13]	0,107	
Placebo	12	6,41 (1,95)	0,10 (0,28)	[-0,48; 0,68]	0,719	-	-	-	
Aminotransferaza alaninowa (U/L)									
Maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/dobę	7	155 (33,7)	15 (17,9)	[-22; 51]	0,422	27 (22,8)	[-20; 73]	0,253	
Maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/dobę	11	117 (17,4)	13 (14,9)	[-17; 44]	0,383	25 (21,0)	[-18; 68]	0,241	
Maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/dobę	6	191 (42,4)	30 (19,6)	[-10; 70]	0,142	41 (23,7)	[-7; 90]	0,090	
Połączenie grup otrzymujących najwyższą tolerowaną dawkę czynną maraliksiyat	17	143 (20,0)	21 (12,1)	[-3; 46]	0,086	33 (18,6)	[-5; 71]	0,082	
Wszystkie dawki aktywne maraliksiyat	24	146 (16,9)	19 (10,0)	[-1; 40]	0,066	31 (17,3)	[-4; 66]	0,082	

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa									Wnioski
Placebo	12	188 (26,9)	-12 (14,0)	[-40; 17]	0,400	-	-	-	
* dane przedstawione w referencji; LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Squares</i>). - w celu dalszej oceny wpływu maraliksiyat na świąd, przeprowadzono dodatkowe analizy odpowiedzi. Tylko 5 uczestników (4 leczonych maraliksiyatem i 1 przyjmujący placebo) miało spadek wyniku o co najmniej 2 punkty w skali ItchRO(Obs). Żadna z grup leczonych maraliksiyatem nie wykazała znaczącej różnicy w stosunku do placebo. Przy mniej rygorystycznym progu wynoszącym -1, ogólne wskaźniki odpowiedzi były wyższe i istotnie większe w grupie łączącej wszystkie aktywne dawki maraliksiyat (68% w porównaniu z 25%, $p=0,03$); - pacjenci w grupie otrzymującej placebo odnotowali poprawę wyników związanych ze świądem skóry na podobnym poziomie co w przypadku grupy łączącej dwie najwyższe tolerowane dawki maraliksiyat i w grupie łączącej wszystkie aktywne dawki maraliksiyat (odpowiednio średnia skorygowana różnica -1,189; SEM=0,3734; $p=0,843$ i -1,281; SEM=0,2831; $p=0,685$); - leczenie maraliksiyatem miało znaczący wpływ na zmiany nasilenia świądu oceniane w skali CSS od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu. Poprawa była większa w grupach łączących dwie najwyższe tolerowane dawki i w grupie łączącej wszystkie aktywne dawki maraliksiyat w porównaniu z placebo. Profil bezpieczeństwa: - podczas badania nie wystąpiły żadne zgony; - wystąpiło jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci wymiotów, które doprowadziło do hospitalizacji u uczestnika otrzymującego maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę, jednak nie uznano tego za związane z badanym lekiem; - leczenie maraliksiyatem przerwano w pierwszym tygodniu badania u 1 uczestnika, u którego wystąpiła wysypka i podwyższona aktywność ALT; badacz uznał, że jest mało prawdopodobne, aby miało to związek z badanym lekiem; - nieciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 1 (1/1, 100%) pacjenta przyjmującego maraliksiyat w dawce 14 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 7 (7/7, 100%) pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 9 (9/11, 81,82%) pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 5 (5/6, 83,33%) pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę i u 12 (12/12, 100%) pacjentów stosujących placebo; - biorąc pod uwagę proponowany mechanizm działania maraliksiyat, zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym biegunka i ból brzucha, były przedmiotem szczególnego zainteresowania i stwierdzono, że występują z podobną częstością w grupie leczonej maraliksiyatem i w grupie pacjentów otrzymujących placebo (problemy żołądkowo-jelitowe: 52% vs 58%; biegunka: 32% vs 50%; ból brzucha: 16% vs 17%); - nie było klinicznie istotnej różnicy w zmianie masy ciała od wartości początkowej do 13. tygodnia badania u uczestników leczonych maraliksiyatem i przyjmujących placebo (wszystkie dawki aktywne maraliksiyat, średnia $\pm$ SEM: 0,73 $\pm$ 0,12 kg; placebo, średnia $\pm$ SEM: 0,69 $\pm$ 0,17 kg; $p=0,842$); - zbadano również poziomy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach jako potencjalny sygnał bezpieczeństwa. W grupie leczonej maraliksiyatem poziom witaminy D zmienił się w trakcie badania w równych procentach na niewystarczający i wystarczający (13% dla każdego). Poziom witaminy A stał się niewystarczający u 1 uczestnika leczonego maraliksiyatem, podczas gdy poziom witaminy E stał się wystarczający u 2 uczestników leczonych maraliksiyatem. Nadmiar witaminy A ($n=4$) i witaminy D ($n=1$) obserwowano w 13. tygodniu leczenia maraliksiyatem. Żadnej z tych zmian nie zaobserwowano w grupie placebo. Analiza Kamath i wsp. 2020 [17] Na podstawie wyników z badania ITCH przeprowadzono także próbę scharakteryzowania świądu u uczestników z zespołem Alagille'a na początku badania, ocenianego za pomocą skali ItchRO i obserwowanej przez lekarza skali CSS, w odniesieniu do biomarkerów przypuszczalnie związanych ze świądem i jakością życia związaną ze zdrowiem. Nie zidentyfikowano związku między wynikami w skali CSS a ItchRO(Obs) ($r=0,22$, $p=0,2$). Ani wyniki w skali CSS, ani w skali ItchRO nie były związane z poziomem kwasów żółciowych w surowicy ($r=-0,08$, $p=0,6$) ani poziomem autotaksyny ($r=0,22$, $p=0,2$; $r=0,28$, $p=0,12$). Nie stwierdzono istotnego związku									

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski		
między całkowitymi wynikami jakości życia ocenianymi w inwentarzu PedsQL a wynikiem CSS lub ItchRO ($r=-0,23$, $p=0,2$; $r=-0,16$, $p=0,36$). Istniał istotny związek między całkowitymi wynikami w skali ItchRO i wielowymiarowej skali zmęczenia oraz modułu do oceny wpływu na rodzinę w skali PedsQL (współczynnik korelacji Pearsona $-0,575$, $p=0,0005$; $0,504$, $p=0,002$). Skale dotyczące nasilenia świądu nie korelowały ze sobą ani z domniemanymi biomarkerami świądu w surowicy, a ponadto nie korelowały z jakością życia.			
Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) [23]			
Badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.			
<u>Metodyka:</u> Badanie fazy II, nierandomizowane, jednoramienne, podwójnie zaślepienie, wieloosrodkowe, mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa działania maraliksiyat w leczeniu cholestazy u dzieci i młodzieży z zespołem Alagille’a, którzy ukończyli badanie ITCH, N=34. Uczestnicy otrzymywali maraliksiyat jako roztwór doustny raz dziennie w dawce zależnej od masy ciała. Dawkę zwiększano z 14, 35, 70, 140 i 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę przez 4-tygodniowy okres zwiększania dawki. Podczas 8-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, lek dostosowywano, aby zakończyć okresy stabilnego dawkowania i monitorowania bezpieczeństwa do 96. tygodnia skumulowanej ekspozycji na maraliksiyat. Ponieważ większość uczestników zwiększyła dawkę maraliksiyat do 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów przyjmujących maraliksiyat w łącznej grupie. Dawkowanie podczas długoterminowych opcjonalnych okresów leczenia uzupełniającego „1” i „2” utrzymywano na tych samych poziomach dawek, jak w 96. i 144. tygodniu badania odpowiednio dla uczestników przechodzących na te okresy leczenia.			
<u>Punkty końcowe:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności to średnia zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Drugorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana poziomów sBA od wartości początkowej do wartości mierzonej w 216. tygodniu, zmiana nasilenia świądu od wartości początkowej do wartości mierzonej w 218. tygodniu, zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy, bilirubiny całkowitej, bilirubiny bezpośredniej oraz zmiana nasilenia świądu oceniana w skali CSS i zaawansowania kępek żółtych w skali CXS od wartości początkowej do wartości mierzonej w 216. tygodniu badania.			
<u>Skuteczność kliniczna:</u> - nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w poziomie kwasów żółciowych w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania;			
Tabela 59. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu [23]*.			
Grupa leczenia	Wartość początkowa	Zmiana od wartości początkowej do 48. tygodnia badania	MD [95% CI] Wartość p
Kwasy żółciowe w surowicy, średnia (SD) [µmol/L]	223,62 (SD=205,041)	157,35 (SD=178,538)	-28,59 (SD=89,456) [-64,72; 7,54] p=0,1157
* dane przedstawione w referencji.			
		Długoterminowe leczenie maraliksiyatem powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu ocenianego w skali ItchRO(Obs) i <i>Clinical Scratch Scale</i> (CSS).	

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
- w 218. tygodniu badania odnotowano zmniejszenie nasilenia świądu względem wartości początkowej do poziomu 0,429 (SD=0,8571), a różnica ta była istotna statystycznie (MD= -2,353, 95% CI: -3,101; -1,606; p=0,005);				
Tabela 60. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 218. tygodniu [23]*.				
Grupa leczenia	Wartość początkowa	Zmiana od wartości początkowej do 218. tygodnia badania	MD [95% CI] Wartość p	
Kwasy żółciowe w surowicy, średnia (SD) [μmol/L]	223,62 μmol/L (SD=205,041)	118,81 (SD=126,878)	-45,15 (SD=89,934) [-109,48; 19,19] p=0,1469	
Nasilenie świądu w skali ItchRO(Obs), średnia (SD) [punkty]	2,533 (SD=0,8423)	0,429 (SD=0,8571)	-2,353 (SD=0,7124) [-3,101; -1,606] p=0,005	
* dane przedstawione w referencji.				
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w aktywności ALT, ALP, AST, poziomu GGT, TB i DB oraz nasilenia żółtaków w skali CXS, nasilenia świądu ocenianego w skali CSS pomiędzy wartością początkową a wartości mierzonej w 216. tygodniu badania; - w 216. tygodniu badania odnotowano zmniejszenie nasilenia świądu w skali CSS względem wartości początkowej do poziomu 1,1 (SD=1,07), a różnica ta była istotna statystycznie (MD= -1,7, 95% CI: -3,0; -0,4; p=0,0167);				
Tabela 61. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 216. tygodniu [23]*.				
Grupa leczenia	Wartość początkowa	Zmiana od wartości początkowej do 216. tygodnia badania	MD [95% CI] Wartość p	
ALT, średnia (SD) [U/L]	152,9 (SD=82,26)	222,4 (SD=126,53)	56,0 (SD=119,32) [-54,4; 166,4] p=0,2607	
ALP, średnia (SD) [U/L]	598,8 (SD=199,89)	528,3 (SD=221,930)	-141,6 (SD=216,25) [-341,6; 58,4] p=0,1340	
AST, średnia (SD) [U/L]	149,7 (SD=88,27)	231,4 (SD=122,26)	47,6 (SD=75,68) [-22,4; 117,6] p=0,1474	
Nasilenie żółtaków w skali CXS, średnia (SD) [punkty]	0,9 (SD=1,33)	1,1 (SD=1,68)	0,0 (SD=0,58) [-0,5; 0,5] p=1,00	
Nasilenie świądu w skali CSS, średnia (SD) [punkty]	2,9 (SD=1,08)	1,1 (SD=1,07)	-1,7 (SD=1,38) [-3,0; -0,4] p=0,0167	
GGT,	493,5 (SD=380,29)	431,0 (SD=235,35)	10,9 (SD=245,92)	

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
średnia (SD) [U/L]			[-216,6; 238,3] p=0,9108	
TB, średnia (SD) [mg/dl]	5,62 (SD=6,420)	5,39 (SD=5,181)	0,1207 (SD=1,882) [-3,03; 0,45] p=0,1207	
DB, średnia (SD) [mg/dl]	3,541 (SD=3,6433)	3,714 (SD=3,8369)	-0,943 (SD=1,2488) [-2,098; -0,212] p=0,0927	
* dane przedstawione w referencji. ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. <i>Gamma-Glutamyl Transferase</i>); TB – bilirubina całkowita (ang. <i>Total Bilirubin</i>); DB – bilirubina bezpośrednia (ang. <i>Direct Bilirubin</i>). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - nie odnotowano żadnych zgonów podczas długoterminowego okresu obserwacji (do 216. tygodnia); - u 34/34 (100%) pacjentów odnotowano nieciężkie zdarzenia niepożądane* (występujące z częstością co najmniej 10%: infekcja górnych dróg oddechowych [16/34, 47,06%], gorączka [15/34, 44,12%], biegunka [13/34, 38,24%], kaszel [13/34, 38,24%], ból głowy [12/34, 35,29%], wymioty [10/34, 29,41%], zwiększona aktywność ALT [10/34, 29,41%], zapalenie nosogardzieli [10/34, 29,41%], ból jamy ustnej i gardła [9/34, 26,47%], zwiększona aktywność AST [8/34, 23,52%], świąd [8/34, 23,53%], wysypka [7/34, 20,59%], zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany [7/34, 20,59%], wyciek z nosa [7/34, 20,59%], krwawienie z nosa [7/34, 20,59%], ból brzucha [6/34, 17,65%], przekrwienie błony śluzowej nosa [6/34, 17,65%], zapalenie zatok [6/34, 17,65%], choroba grypopodobna [6/34, 17,65%], niedobór witaminy D [5/34, 14,71%], ból pleców [5/34, 14,71%], paciorkowcowe zapalenie płuc [5/34, 14,71%], infekcja wirusowa [4/34, 11,76%], ból podczas zabiegu [4/34, 11,76%], choroba refluksowa przełyku [4/34, 11,76%], wirusowe zapalenie żołądka i jelit [4/34, 11,76%]) a u 6/34 (17,65%) chorych - ciężkie zdarzenia niepożądane (niedokrwistość, krwawe wymioty, hematochezia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, przewlekła niewydolność wątroby, infekcja grzybicza, niedożywienie i krwawienie z nosa, każde z częstością 1/34 pacjentów [2,95%]). Badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) [24]-[25] <u>Badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.</u> <u>Metodyka:</u> Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, prowadzone w układzie grup równoległych, fazy 2, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania maraliksibat w leczeniu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a, N=20. Dawkowanie maraliksibat rozpoczęto od 14 µg/kg masy ciała/dzień i zwiększano co tydzień przez 5 tygodni, aby osiągnąć dawkę docelową w każdej grupie. Następnie pacjenci otrzymywali przez 8. do 10. tygodni leczenie maraliksibatem w dawce 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub w najwyższej tolerowanej dawce poniżej 140 lub 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę. Uczestnicy byli następnie obserwowani przez 4 tygodnie. <u>Punkty końcowe:</u> Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu sBA na czczo od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę stężenia enzymów wątrobowych oraz zmianę nasilenia świądu ocenianą w skali ItchRO przez opiekuna i pacjenta od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania. <u>Skuteczność kliniczna:</u>				
				Wyniki wskazują, że maraliksibat jest bezpieczny i może zmniejszać świąd w zespole Alagille'a.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa

Wnioski

- w 13. tygodniu badania pomiędzy grupą przyjmującą maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem grupy przyjmującej placebo odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w poziomie sBA, w stężeniu ALT, AST, ALP, zmianę nasilenia świądu ocenianą w skali ItchRO przez pacjenta i w skali ItchRO przez opiekuna.

Tabela 62. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [24]-[25] *.

Grupa leczenia	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania w grupie przyjmującej maraliksiyat w dawce 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę, n=6	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania w grupie przyjmującej placebo, n=6	Różnica pomiędzy grupą leczoną maraliksiyatem a placebo, MD [95% CI] Wartość p
Poziom sBA, średnia LS (SE) [µmol/L]	-82,864 (SE=50,1513)	-42,157 (SE=50,0903)	-40,707 [-191,679; 110,265] p=0,5740
ALT średnia (SE) [U/L]	59,3 (SE=20,99)	2,7 (SE=21,06)	56,7 [-7,2; 120,6] P=0,0783
AST, średnia (SE) [U/L]	37,2 (SE=13,64)	13,2 (SE=13,63)	24,0 [-17,5; 65,5] p=0,2372
ALP, średnia (SE) [U/L]	71,4 (SE=53,35)	19,7 (SE=60,76)	51,7 [-140,3; 243,7] p=0,5748
IchRO(Pt), średnia (SE) [punkty]	-1,159 (SE=0,5396)	-0,811 (SE=0,5684)	-0,348 [-2,468; 1,772] p=0,6907
IchRO(Obs), średnia (SE) [punkty]	-0,802 (SE=0,2732)	-0,592 (SE=0,269)	-0,210 [-1,038; 0,618] p=0,5966

* dane przedstawione w referencji. ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline Phosphatase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ItchRo[Pt] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. *Itch Reported Outcome Patient*).

- w 13. tygodniu badania pomiędzy grupą przyjmującą maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę względem grupy przyjmującej placebo odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w poziomie sBA, w stężeniu ALT, AST, ALP, nasilenia świądu ocenianą w skali ItchRO przez pacjenta oraz przez opiekuna;

Tabela 63. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu [24]-[25]*.

Grupa leczenia	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania w grupie przyjmującej maraliksiyat w dawce 280 µg/kg masy ciała /raz na dobę, n=8	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania w grupie przyjmującej placebo, n=6	Różnica pomiędzy grupą leczoną maraliksiyatem a placebo, MD [95% CI] Wartość p
Poziom sBA, średnia LS (SE) [µmol/L]	-49,388 (SE=43,4732)	-42,157 (SE=50,0903)	-7,231 [-148,726; 134,264] p=0,9147
ALT średnia (SD) [U/L]	10,5 (SE=18,06)	2,7 (SE=21,06)	7,8 [-51,4; 67,0] P=0,7827
AST, średnia (SD) [U/L]	-2,7 (SE=11,70)	13,2 (SE=13,63)	-15,8 [-54,1; 22,4] p=0,3914
ALP, średnia (SD) [U/L]	31,6 (SE=43,59)	19,7 (SE=60,76)	11,9 [-158,4; 182,2] p=0,8835
IchRO(Pt), średnia (SE) [punkty]	-0,608 (SE=0,4399)	-0,811 (SE=0,5684)	0,202 [-1,647; 2,052] p=0,7897
IchRO(Obs), średnia (SE) [punkty]	-0,419 (SE=0,2318)	-0,592 (SE=0,2690)	0,173 [-0,580; 0,926] p=0,6320

* dane przedstawione w referencji. ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline Phosphatase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ItchRo[Pt] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. *Itch Reported Outcome Patient*).

- w 13. tygodniu badania pomiędzy ogólną grupą przyjmującą maraliksiyat w obu dawkach względem grupy przyjmującej placebo odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w sBA, w stężeniu ALT, AST, ALP, zmianę nasilenia świądu ocenianą w skali ItchRO przez pacjenta; zmianę nasilenia świądu ocenianą w skali ItchRO przez opiekuna. W przypadku poziomu sBA oraz punktów końcowych związanych z nasileniem świądu był jednakże widoczny trend na korzyść grupy leczonej maraliksiyatem.

Tabela 64. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do 13. tygodnia [24]-[25]*.

Grupa leczenia	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania w grupie wszystkich pacjentów przyjmujących	Zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 13. tygodniu badania w	Różnica pomiędzy grupą leczoną maraliksiyatem a placebo, MD [95% CI] Wartość p
----------------	---	--	--

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
	maraliksiyat w niezależnie od dawki, n=14	grupie przyjmującej placebo, n=6		
Poziom sBA, średnia LS (SE) [μmol/L]	-66,126 (SE=33,1208)	-42,157 (SE=50,0903)	-23,969 [-151,969; 104,031] p=0,6954	
ALT średnia (SD) [U/L]	34,9 (SE=13,86)	2,7 (SE=21,06)	32,2 [-21,9; 86,3] p=0,2235	
AST, średnia (SD) [U/L]	17,3 (SE=0,98)	13,2 (SE=13,63)	4,1 [-31,0; 39,1] p=0,8081	
ASP, średnia (SD) [U/L]	51,5 (SE=36,13)	19,7 (SE=60,76)	31,8 [-135,8; 199,4] P=0,6917	
IchRO(Obs), średnia (SE) [punkty]	-0,882 (SE=0,3484)	-0,811 (SE=0,5684)	-0,073 [-1,850; 1,705] p=0,9203	
IchRO(Pt), średnia (SE) [punkty]	-0,610 (SE=0,1776)	-0,592 (SE=0,2690)	-0,019 [-0,710; 0,673] p=0,9547	
* dane przedstawione w referencji. ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>); CXS - skala służąca ocenie nasilenia kepek żółtych (żółtaków) (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. Itch Reported Outcome Observer); ItchRo[Pt] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. <i>Itch Reported Outcome Patient</i>). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - nie odnotowano żadnego zgonu ani ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących maraliksiyat i placebo; - u 6/6 (100%) pacjentów stosujących maraliksiyat w dawce 140 μg/kg masy ciała/raz na dobę, u 7/8 (87,50%) pacjentów stosujących maraliksiyat w dawce 280 μg/kg masy ciała/raz na dobę i u 4/6 (66,67%) w grupie pacjentów stosujących placebo odnotowano wystąpienie nieciężkich zdarzeń niepożądanych; - wśród nieciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów stosujących maraliksiyat w dawce 140 μg/kg masy ciała/raz na dobę wystąpiła biegunka (4/6, 66,67%), infekcja górnych dróg oddechowych (3/6, 50,00%), zapalenie nosogardzieli (2/6, 33,33%), głuchota jednostronna, ból ucha, zapalenie ucha środkowego, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, nudności, ból zęba, nienormalne samopoczucie, infekcja ucha, wysypka, kontuzja, ból kończyny, niedoczulica, kaszel, krwawienie z nosa, wykwit polekowy, wysypka wirusowa, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa (każde z częstością 1/6, 16,67%); - wśród nieciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów stosujących maraliksiyat w dawce 280 μg/kg masy ciała/raz na dobę wystąpił ból brzucha i biegunka (każde z częstością 5/8, 62,50%), wymioty i uraz odbytu (każde z częstością 2/8, 25,00%), bradykardia, dyskomfort w jamie brzusznej, ból odbytu, płacz, złe samopoczucie, gorączka, zapalenie nosogardzieli, infekcja górnych dróg oddechowych, kontuzja, otarcia, niedobór witaminy E, ból kończyny, ból głowy, niedoczulica, senność, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, świszczący oddech, nadpotliwość, wysypka (każde z częstością 1/8, 12,50%);				

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa		Wnioski	
- wśród nieciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów stosujących placebo wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych (3/6, 50,00%), biegunka (2/6, 33,33%), ból brzucha, ból w nadbrzuszu, częste wypróżnienia, wymioty, zapalenie nosogardzieli, nienormalne zachowanie i wysypka uogólniona (każde z częstością 1/6, 16,67%).			
Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) [26]-[29]			
Badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na stosowanie wnioskowanej interwencji w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®. <u>Metodyka:</u> Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, fazy 2, mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania maraliksytatu w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a, którzy ukończyli badanie o akronimie IMAGO, N=19. W badaniu IMAGO uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo lub maraliksytat. Ostatnia obserwacja uzyskana przed podaniem pierwszej dawki została wykorzystana jako wyjściowy wynik dla wszystkich obliczeń zmiany od wartości początkowej w badaniu IMAGINE. Uczestnikom, którzy otrzymywali placebo w badaniu IMAGO, zwiększono dawkę z 14, 35, 70 i 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę przez 4-tygodniowy okres zwiększania dawki. Uczestnicy, którzy otrzymywali maraliksytat, przeszli pozorowaną eskalację dawki i pozostali na dawce otrzymanej pod koniec badania IMAGO. Podczas 8-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, lek dostosowywano do 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub najwyższej tolerowanej dawki i kontynuowano dawkowanie, aby zakończyć okresy stabilnego dawkowania i monitorowania bezpieczeństwa przez maksymalnie 136 tygodni skumulowanej ekspozycji na maraliksytat. W długoterminowym przedłużeniu badania, uczestnicy mogli otrzymywać maraliksytat w dawce do 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę przez pozostałą część badania przez maksymalnie 336 tygodni. <u>Punkty końcowe:</u> Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w poziomie sBA na czczo od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w poziomie sBA na czczo od wartości początkowej do wartości mierzonej w 336. tygodniu badania, zmianę nasilenia świądu ocenianą w skali ItchRO(Obs), zmianę nasilenia i zaawansowania kępek żółtych ocenianą w skali CXS, zmianę poziomu ALP, ALT, AST, GGT, TB i DB od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. i 336. tygodniu badania. <u>Skuteczność kliniczna:</u> - w 48. tygodniu badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu sBA, redukcję nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) oraz zwiększenie poziomu ALT względem wartości początkowej; - w 48. tygodniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w poziomie ALP, AST, GGT, TB i DB w porównaniu do wartości początkowej;		Maraliksytat zapewnił długotrwałe złagodzenie świądu i obniżył poziom sBA u dzieci z zespołem Alagille'a. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ze strony przewodu pokarmowego były częste, ale na ogół łagodne.	
Tabela 65. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu [26]-[29] *.			
Grupa leczenia	Wartość początkowa, N=19	Wartość w 48. tygodniu badania, N=17	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzonej w 48. tygodniu badania MD [95% CI] Wartość p
Poziom sBA, średnia (SD) [µmol/L]	261,96 (SD=206,839)	128,32 (SD=101,742)	-94,4 [-145,26; -43,55] p=0,0012

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
IchRO(Obs), średnia (SE) [punkty]	2,435 (SD=0,7952)	1,307 (SD=0,6995)	-1,095 [-1,464; -0,726] p<0,0001	
ALP, średnia (SD) [U/L]	601,5 (SD=232,54)	596,2 (SD=185,20)	7,4 [-100,7; 115,6] p=0,8863	
ALT, średnia (SD) [U/L]	130,7 (SD=59,12)	174,5 (SD=97,28)	51,6 [5,4; 97,7] p=0,0307	
AST, średnia (SD) [U/L]	127,6 (SD=60,03)	142,4 (SD=78,94)	21,2 [-9,1; 51,6] p=0,1571	
GGT, średnia (SD) [U/L]	476,9 (SD=376,85)	440,5 (SD=230,60)	-3,9 [-136,4; 128,7] p=0,9513	
TB, średnia (SD) [mg/dL]	4,47 (SD=4,837)	4,25 (SD=5,384)	0,16 [-1,05; 1,37] p=0,7839	
DB, średnia (SD) [mg/dL]	3,80 (SD=3,858)	3,21 (SD=3,656)	-0,15 [-0,66; 0,35] p=0,5298	
* dane przedstawione w referencji. sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. <i>Serum Bile Acids</i>); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i>); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. <i>Gamma-Glutamyl Transferase</i>); TB – bilirubina całkowita (ang. <i>Total Bilirubin</i>); DB – bilirubina bezpośrednia (ang. <i>Direct Bilirubin</i>). - w 252. tygodniu badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu sBA w porównaniu do wartości początkowej; - w 252. tygodniu badania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomie ALP, ALT, AST, GGT, TB i DB w porównaniu do wartości początkowej;				
Tabela 66. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 252. tygodniu [26]-[29] *.				
Grupa leczenia	Wartość początkowa, N=19	Wartość w 252. tygodniu badania, N=6	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzonej w 48. tygodniu badania MD [95% CI] Wartość p	
Poziom sBA, średnia (SD) [μmol/L]	261,96 (SD=206,839)	118,32 (SD=76,140)	-141,94 [-265,77; -18,12] p=0,032	
ALP, średnia (SD) [U/L]	601,5 (SD=232,54)	430,5 (SD=223,56)	-184,3 [-522,5; 153,8] p=0,22	
ALT, średnia (SD) [U/L]	130,7 (SD=59,12)	175,3 (SD=101,17)	42,3 [-105; 189,7] p=0,4934	
AST, średnia (SD) [U/L]	127,6 (SD=60,03)	145,0 (SD=56,50)	12,2 [-94,7; 119] p=0,7815	
GGT, średnia (SD) [U/L]	476,9 (SD=376,85)	377,5 (SD=163,10)	-56,7 [-431,2; 317,9] P=0,7133	
TB, średnia (SD) [mg/dL]	4,47 (SD=4,837)	5,05 (SD=6,449)	-0,53 [-6,31; 5,24]	

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
			p=0,8218	
DB, średnia (SD) [mg/dL]	3,80 (SD=3,858)	3,53 (SD=3,727)	-0,52 [-2,62; 1,58] p=0,5549	
* dane przedstawione w referencji. sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. Serum Bile Acids); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. Itch Reported Outcome Observer); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. Alkaline Phosphatase); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. Alanine Aminotransferase); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. Aspartate Aminotransferase); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. Gamma-Glutamyl Transferase); TB – bilirubina całkowita (ang. Total Bilirubin); DB – bilirubina bezpośrednia (ang. Direct Bilirubin).				
- w 278. tygodniu badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) w porównaniu do wartości początkowej.				
Tabela 67. Analiza punktów końcowych związanych ze skutecznością od wartości początkowej do wartości mierzonej w 278. tygodniu [26]-[29] *.				
Grupa leczenia	Wartość początkowa, N=19	Wartość w 278. tygodniu badania, N=6	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzonej w 278. tygodniu badania MD [95% CI] Wartość p	
IchRO(Obs), średnia (SE) [punkty]	2,435 (SD=0,7952)	0,952 (SD=0,4302)	-0,958 [-1,784; -0,132] p=0,0307	
* dane przedstawione w referencji. ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. Itch Reported Outcome Observer).				
Profil bezpieczeństwa:				
Wyniki dotyczące profil bezpieczeństwa przedstawiono z podziałem na grupy uwzględniające pacjentów przyjmujących każdą z dawek maraliksiyat w badaniu (14, 35, 70, 140, 280, 420 i 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę).				
- nie zaobserwowano zgonów w żadnej grupie terapeutycznej;				
- u 18 (18/19, 94,74%) pacjentów leczonych maraliksiybatem niezależnie od dawki odnotowano wystąpienie nieciężkich zdarzeń niepożądanych. U 3 pacjentów (3/6, 50,0%) w grupie leczonej maraliksiybatem w dawce 14 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 6 (6/10, 60,0%) pacjentów przyjmujących dawkę 35 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 3 (3/10, 30,0%) pacjentów przyjmujących dawkę 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 10 (10/13, 76,92%) pacjentów przyjmujących dawkę 140 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 18 (18/19, 94,74%) pacjentów przyjmujących dawkę 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 3 (3/5, 60,0%) pacjentów przyjmujących dawkę 420 µg/kg masy ciała/raz na dobę i u 5 (5/5, 100%) pacjentów przyjmujących dawkę 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę odnotowano nieciężkie zdarzenia niepożądane;				
- najczęściej występującymi nieciężkimi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących leczenie maraliksiybatem, niezależnie od dawki, był ból brzucha (11/19, 57,89%), infekcje górnych dróg oddechowych (11/19, 57,89%), biegunka (11/19, 57,89%), kaszel (10/19, 52,63%), gorączka (8/19, 42,11%), zapalenie nosogardzieli (8/19, 42,11%), ból jamy ustnej i gardła (7/19, 36,84%), ból głowy (6/19, 31,58%), infekcja ucha (5/19, 26,32%), ból ucha (4/19, 21,05%), letarg (4/19, 21,05%), krwotok z rany (4/19, 21,05%), ból kończyny (4/19, 21,05%), zapalenie migdałków (4/19, 21,05%), zmęczenie (3/19, 15,79%), ospa wietrzna (3/19, 15,79%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3/19, 15,79%), kontuzja (3/19, 15,79%), zadrapanie (3/19, 15,79%), zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (3/19, 15,79%), krwawienie z nosa (3/19, 15,79%);				
- u 6 (6/19, 31,58%) pacjentów leczonych maraliksiybatem niezależnie od dawki odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. U 1 (1/10, 10,0%) pacjenta przyjmującego maraliksiyat w dawce 70 µg/kg masy ciała/raz na dobę, u 6 (6/19, 31,58%) pacjentów przyjmujących maraliksiyat w dawce 280				

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
µg/kg masy ciała/raz na dobę i u 1 (1/5, 20,0%) pacjenta przyjmującego maraliksibat w dawce 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. <u>Analiza ad hoc</u> Przeprowadzono analizę ad hoc Baker i wsp. 2017 [26] z uwzględnieniem 48. i 96. tygodni leczenia z badania IMAGINE. Punktem wyjściowym był 13. tydzień badania IMAGO (poziom wyjściowy badania IMAGO to tydzień 0). Ogólna mediana (zakres) zmiany stężeń sBA od wartości początkowych w badaniu IMAGO i IMAGINE do wartości mierzonej w 48. tygodniu wyniosła odpowiednio -36,00% (-87,3; 88,2) i -19,79% (-79,9; 95,6). Mediana (zakres) redukcji punktacji ItchRO(Obs) była większa w grupie stosującej placebo w badaniu IMAGO (-2,571 [-2,86; -0,71]) w porównaniu z grupą stosującą maraliksibat w badaniu IMAGO (-0,857 [-2,14, 0,00]) od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu. Do 96. tygodnia 4/19 uczestników (21,1%) uznano za odpowiadających na leczenie ($\geq 70\%$ sBA i $>1,0$ punkt redukcji ItchRO (Obs) w stosunku do wartości początkowych). Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z maraliksibatem zgłoszono u 13 uczestników; najczęściej występowały bóle brzucha i biegunka (głównie łagodna lub umiarkowana). Jedno ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej) doprowadziło do przerwania leczenia.	
Program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i>) [30]-[35]	
<u>Badanie jednoramienne, prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i>) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na szacunkowe informacje dotyczące metodyki badania oraz przedstawienie wyników jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Metodyka:</u> Badanie otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe w ramach programu zapewniającego dostęp do leczenia maraliksibatem pacjentom z zespołem Alagille'a ze świądem cholestatycznym w Stanach Zjednoczonych, N=37, lub we Francji N=15. We wrześniu 2020 r. otwarto globalny program rozszerzonego dostępu (EAP), aby ułatwić dostęp do leczenia maraliksibatem kwalifikującym się pacjentom z zespołem Alagille'a, którzy nie mogli uczestniczyć w badaniach klinicznych. <u>Skuteczność kliniczna w rzeczywistej praktyce klinicznej – opisy pojedynczych przypadków pacjentów leczonych w ramach EAP:</u> Trzy przypadki kliniczne, Gonzalez-Peralta i wsp. 2022 [31]: - pacjentka 1: 11-letnia dziewczynka, u której w wieku 2,8 lat wykonano wewnętrzne odprowadzenie żółci z dróg żółciowych z powodu ciężkiego, opornego na leczenie świądu i początkowo operacja zakończyła się sukcesem. Po 18. miesiącach po operacji świąd powrócił do poziomu sprzed operacji i nie reagował na kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę. Pacjentka została zarejestrowana w do leczenia maraliksibatem w ramach EAP. Po rozpoczęciu leczenia, nasilenie świądu oceniane w skali <i>Clinician Scratch Score</i> (CSS) zmniejszyło się z 4 punktów (okaleczenie skóry) do 0 (brak), a świąd nie występował do 9. miesięcy po zakończeniu leczenia; - pacjentka 2: 7-letnia dziewczynka ze świądem, który początkowo był kontrolowany za pomocą kwasu ursodeoksycholowego i ryfampicyny. Swędzenie powróciło a pacjentka dołączyła do programu EAP. Odstawiono wcześniejsze leczenie a podczas terapii maraliksibatem nasilenie świądu poprawiło się w skali CSS z 3 punktów do 0, a ta poprawa utrzymywała się przez 7 miesięcy; - pacjentka 3: 2-letnia dziewczynka z całkowitym opóźnieniem rozwoju po krwawieniu śródczaszkowym, wymagającą karmienia przez gastrostomię. Rozwinięła się u niej ciężki świąd oporny na leczenie. Po rozpoczęciu leczenia maraliksibatem, podawanym przez gastrostomię, nasilenie świądu zmniejszyło się, co odzwierciedlał spadek wyniku w skali CSS z 4 punktów do 1 punktu. Poprawa ta utrzymywała się przez 5 miesięcy. <u>Profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej – opisy grup pacjentów leczonych w ramach EAP:</u> Himes i wsp. 2022 [30], Himes i wsp. 2023 [32], Himes i wsp. 2023 [34]: - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 16 (43%) pacjentów; - 3 (8%) pacjentów doświadczyło żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu;	Wyniki odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną wykazują, że leczenie maraliksibatem zmniejsza nasilenie świądu i jest dobrze tolerowane przez pacjentów.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (tj. występującymi >5% pacjentów) były biegunka (n=3; 8%), gorączka (n=3; 8%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (n=2; 5,4%); - u żadnego pacjenta nie wystąpił niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; - wystąpiły trzy (8%) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. stopniu nasilenia, z których dwa (infekcja wirusowa i gorączka) zostały dodatkowo oznaczone jako ciężkie, ponieważ wymagały hospitalizacji; trzeci pacjent miał podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, co doprowadziło do przerwania podawania maraliksiyat; - trzech pacjentów (8%) wymagało zmniejszenia dawki: dwóch z powodu biegunki i jeden z powodu nieprawidłowego dawkowania początkowego; - jeden pacjent (3%) przerwał leczenie z powodu łagodnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (1. stopnia nasilenia); - w momencie odcięcia zbierania danych, 20 (54%) pacjentów nadal przyjmowało lek w ramach EAP, 13 (35%) pacjentów otrzymywało lek na rynku komercyjnym, 3 (8%) przerwało leczenie po przeszczepie wątroby, a 1 (3%) pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego. <u>Skuteczność i profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej – opisy pacjentów leczonych w ramach EAP we Francji:</u> <u>Thebaut i wsp. 2023 [33]</u> _w trakcie leczenia średnie nasilenie świądu w wizualnej skali analogowej do oceny nasilenia świądu (VAIS) i w skali CSS znacząco obniżyły się we wszystkich punktach czasowych analizy (w 3, 6 i 12 miesiącu terapii); - zaobserwowano nieistotny spadek średnich poziomów kwasów żółciowych; - średnie całkowite stężenie bilirubiny w surowicy pozostawało stabilne przez cały okres badania; - istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia świądu (tj. redukcję o ≥ 1 punkt w skali CSS i o ≥ 3 punkty w skali VAIS) zaobserwowano u 10/15 pacjentów (66,7%); - leczenie maraliksiyatem definitywnie przerwano u trzech pacjentów (z powodu nieskuteczności, biegunki i zgonu niezwiązanego z lekiem), a u jednego pacjenta czasowo wstrzymano leczenie (biegunka).	
Badanie Himes i wsp. 2024 [36] Badanie otwarte, jednoramienne, retrospektywne – w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i>, EAP) + dane z programów komercyjnych, <u>nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania maraliksiyat.</u> <u>Metodyka:</u> Przeanalizowano dane pacjentów ze zdiagnozowanym ALGS, którzy otrzymali maraliksiyat i którzy zostaliby wykluczeni z badań z powodu wcześniejszego chirurgicznego odprowadzenia żółci, zmniejszenia dawek leków przeciwświądowych i przeciwcholestatycznych, podawania maraliksiyat przez rurkę gastrostomijną lub sondę nosowo-żołądkową lub stosowania u pacjentów, u których rozważano przeszczep. Ogółem opisano 8 pacjentów spełniających powyższe kryteria włączenia. Okres leczenia maraliksiyatem tych chorych wahał się od 12 do 28 miesięcy. Wszyscy pacjenci doświadczali świądu pomimo stosowania co najmniej dwóch leków przeciwświądowych (głównie UDCA i ryfampycyny). <u>Skuteczność kliniczna:</u> Pacjentka 1: przeprowadzono u niej ileokolostomię. W wieku 6 miesięcy rozwinął się u niej świąd, który początkowo kontrolowano kwasem ursodeoksycholowym (UDCA), ryfampicyną i hydroksyzyną. W wieku 2,8 roku przeszła wewnętrzne odprowadzenie żółci z powodu ciężkiego, opornego świądu. Operacja początkowo zakończyła się sukcesem, a wszystkie leki przeciwświądowe, w tym UDCA, zostały odstawione. Osiemnaście miesięcy po operacji świąd powrócił do poziomu sprzed operacji, więc wznowiono leczenie UDCA i ryfampicyną, ale świąd pozostał nieustępliw (wynik w skali CSS=4). Dodano również naltrekson, ale musiał on zostać następnie odstawiony z powodu silnych bólów głowy zgłaszanych przez pacjentkę. Następnie została zapisana do programu EAP z maraliksiyatem. Podczas kolejnej wizyty w klinice, 3 miesiące po rozpoczęciu stosowania maraliksiyat, wynik CSS spadł z 4 do 0, a świąd nie występował od 23 miesięcy. Pacjentka tolerowała maraliksiat bez wymiotów, biegunki ani bólu brzucha. Po rozpoczęciu terapii stwierdzono u niej stabilną cholestazę, na podstawie stężenia bilirubiny w surowicy.	

Maraliksiyat może być skuteczny i dobrze tolerowany u pacjentów z ALGS, ze świądem pomimo stosowania innych objawowych terapii przeciwświądowych.

Zastosowanie maraliksiyat pozwala ograniczyć liczbę stosowanych jednocześnie terapii przeciwświądowych.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<u>Pacjentka 2:</u> u pacjentki wystąpił świąd w wieku 3 miesięcy, początkowo kontrolowany za pomocą UDCA i ryfampicyny. W wieku 6,9 roku świąd nawrócił (punktacja CSS=3) i została ona zapisana do programu EAP z maraliksiybatem. Po rozpoczęciu stosowania maraliksibat jej matka omyłkowo przerwała stosowanie UDCA i ryfampicyny. Pomimo tego błędu w leczeniu świąd całkowicie ustąpił (punktacja CSS=0) podczas monoterapii maraliksiybatem. Po 22 miesiącach wznowiono stosowanie UDCA w związku z infekcją ucha wymagającą antybiotykoterapii. Pacjentka nie miała żadnych skutków ubocznych, takich jak biegunka lub ból brzucha. Od rozpoczęcia stosowania maraliksibat chora miała minimalną cholestazę i spadek poziomu aminotransferazy alaninowej. Pacjentka 3: W wieku 2 miesięcy rozwinął się u niej świąd, który leczono UDCA, hydroksyzyną i miejscowymi kremami sterydowymi, które zapewniały umiarkowaną kontrolę świądu w ciągu dnia, ale mniej skuteczną kontrolę świądu nocnego, co prowadziło do znacznych problemów ze snem. Podczas badania w momencie rozpoczęcia leczenia maraliksiybatem jej wynik CSS wynosił 2. Kiedy rozpoczęła terapię, miała zauważalne ustąpienie świądu z wynikiem CSS wynoszącym 0 i była w stanie przespać całą noc, co utrzymywało się przez 12 miesięcy. Była również w stanie przerwać zarówno stosowanie UDCA, jak i hydroksyzyny, a także miejscowe terapie i nadal miała optymalną kontrolę świądu przez cały dzień i noc. Nie miała żadnych istotnych skutków ubocznych, takich jak powikłania żołądkowo-jelitowe. U tej pacjentki występowała choroba współistniejąca, która spowodowała nieznaczny wzrost wartości laboratoryjnych parametrów wątroby w porównaniu do wartości wyjściowych (ALT, 198–229 U/l; AST, 139–188 U/l), a cholestaza pozostała stosunkowo niezmieniona (całkowita bilirubina, 1,7–1,9 mg/dl). Pacjentka 4: u pacjentki występował świąd z próbami leczenia z zastosowaniem cholestyraminy i naltreksonu bez żadnych zauważalnych trwałych korzyści w świądzie. W momencie rozpoczęcia stosowania maraliksibat chora była leczona UDCA, ryfampicyną, cholestyraminą i lekami przeciwhistaminowymi, ale te terapie nie złagodziły jej świądu, o czym świadczy wynik CSS wynoszący 4. Po terapii maraliksiybatem jej świąd uległ poprawie (wynik CSS 3), a rodzina zdecydowała się przerwać stosowanie UDCA i wszystkich innych terapii przeciwświądowych. Po 15 miesiącach terapii maraliksiybatem, naltrekson podawano jako leczenie uzupełniające, z najnowszym wynikiem CSS wynoszącym 1. Zaobserwowano również spadek poziomu całkowitej bilirubiny (z 2,0 do 1,8 mg/dl) i sBA (z 119 do 60 μmol/l). Wyniki badań laboratoryjnych wątroby były nieznacznie podwyższone w porównaniu z wartościami wyjściowymi i ostatnimi uzyskanymi podczas leczenia maraliksiybatem. Pacjentka 5: Krótco po urodzeniu rozwinął się u tej pacjentki silny świąd oporny na UDCA, ryfampicynę i naltrekson. W wieku 3 miesięcy rozwinęło się u niej krwawienie wewnątrzczaszkowe z późniejszym globalnym opóźnieniem rozwojowym i pacjentka wymagała karmienia przez sondę z powodu niewielkiego doustnego spożycia kalorii i opoźnień rozwoju. Z uwagi na oporny świąd (punktacja CSS=4), w wieku 21 miesięcy została zapisana do programu EAP maraliksibat. Maraliksiyat podawano przez sondę, ponieważ nie mogła przyjmować leku doustnie. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia stosowania maraliksibat jej świąd znacznie się poprawił (punktacja CSS=1). W ciągu kolejnych 6 miesięcy świąd nieznacznie się pogorszył (punktacja CSS=2). Następnie świąd pozostał stabilny (punktacja CSS=2) przez 12 miesięcy stosowania maraliksibat. Nie miała żadnych skutków ubocznych, takich jak wymioty, biegunka lub ból brzucha. Od rozpoczęcia terapii u pacjentki stwierdzono minimalną cholestazę i obniżenie poziomu ALT. Pacjent 6: W wieku 4 miesięcy rozwinął się u niego świąd, który był oporny na terapię UDCA i ryfampicyną. Ze względu na niewystarczające spożycie kalorii związane z niechęcią do jedzenia, w wieku 6 miesięcy rozpoczęto karmienie przez sondę nosowo-żołądkową. Ze względu na pogarszający się świąd (punktacja CSS=3), rozpoczęto przyjmowanie maraliksibat w ramach EAP. Maraliksiyat podawano przez sondę ze względu na słabe doustne przyjmowanie pokarmu. Świąd pozostał okresowym problemem, który ostatecznie poprawił się (punktacja CSS=1) po 7 miesiącach i ustąpił (punktacja CSS=0) 9 miesięcy po rozpoczęciu podawania maraliksibat. Pacjent pozostał wolny od świądu (punktacja CSS=0) 22 miesiące po rozpoczęciu przyjmowania maraliksibat, który przyjmował doustnie przez ostatnie 7 miesięcy. <u>Pacjent 7:</u> rozwinął się u niego silny świąd (punktacja CSS=4), w związku z którym rozpoczął leczenie hydroksyzyną i ryfampicyną oprócz UDCA. Biorąc pod uwagę zahamowanie wzrostu wymagające uzupełnienia przez sondę nosowo-żołądkową, poważny niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z ryzykiem krzywicy i słabą jakość życia wtórną do świądu, został oceniony pod kątem przeszczepu wątroby 14 miesięcy po diagnozie. Rozpoczął leczenie maraliksiybatem 5 miesięcy po ocenie do przeszczepu wątroby z powodu świądu nieodpowiadającego na hydroksyzynę i ryfampicynę (punktacja CSS=4), a następnie świąd	

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa		Wnioski		
ustąpił (punktacja CSS=0). Maraliksiyat był dobrze tolerowany, nie odnotowano biegunki; pacjent miał wahania aktywności aminotransferaz w surowicy, zgodne ze zmiennością enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia maraliksiyatem. Chociaż nadal przewidywano konieczność przeszczepu ze względu na zahamowanie wzrostu i utrzymujący się niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, nie było już pilnej potrzeby przeszczepu, a istniała ciągła możliwość optymalizacji jego odżywiania ze względu na poprawę kontroli świądu dzięki maraliksiyatowi. Pacjentka 8: W wieku 4 lat została poddana ocenie pod kątem konieczności przeszczepu wątroby z powodu opornego świądu, z próbami leczenia UDCA, wieloma lekami przeciwhistaminowymi, ryfampicyną, naltreksonem i cholestyraminą, a także kremami nawilżającymi i miejscowymi kortykosteroidami. Pomimo tych interwencji farmakologicznych, jakość jej życia w ciągu dnia znacznie się pogorszyła, a w nocy musiała używać rękawiczek do spania, ale nadal miała zakrwawione prześcieradła i budziła się w nocy 2–6 razy. Jej wynik w skali Itch-Reported Outcome (Observer) (ItchRO[Obs]) został udokumentowany jako 3 (wynik CSS=4). Oprócz świądu miała słaby wzrost, z wynikiem z-score -2,9 i wynikiem masy ciała z-score -1,7. Odnotowano u niej opóźnienie rozwojowe i otrzymała terapię zajęciową, fizyczną i logopedyczną. Z tych powodów została oceniona i zakwalifikowana do przeszczepu wątroby w wieku 4,5 roku z pierwotnymi wskazaniami opornego świądu cholestatycznego (choć jej wynik w skali Pediatric End-Stage Liver Disease wynosił 6). Pacjentka zaczęła przyjmować maraliksiyat w wieku 6 lat. W ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia podawania maraliksiyat zaobserwowano znaczną poprawę swędzenia i była w stanie przespać większość nocy. Podczas kolejnej wizyty odnotowano, że miała wynik ItchRO(Obs) od 0 do 1 (wynik CSS=1). Przez kolejne 3 miesiące seryjnie odstawiano jej naltrekson, ryfampicynę i leki przeciwhistaminowe w ciągu dnia, chociaż nadal są one rzadko stosowane w nocy. Nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych, a jej testy czynności wątroby pozostały stabilne. Sześć miesięcy po rozpoczęciu podawania maraliksiyat została umieszczona na liście oczekujących na przeszczep (tj. status 7), a jej wyniki w szkole uległy poprawie. <u>Co znamienne, u wszystkich pacjentów zastosowanie maraliksiyat prowadziło do ograniczenia liczby stosowanych jednocześnie innych leków przeciwświądowych.</u>				
Tabela 68. Stosowane jednocześnie leki przeciwświądowe przed i podczas terapii maraliksiyatem [36].				
Pacjent	Liczba jednocześnie stosowanych leków przeciwświądowych na początku badania	Jednocześnie stosowane leki przeciwświądowe	Liczba jednocześnie stosowanych leków przeciwświądowych po zastosowaniu maraliksiyat	Czas trwania terapii maraliksiyatem [miesiące]
1	4	UDCA, ryfampicyna, hydroksyzyna, naltrekson	2	23
2	2	UDCA, ryfampicyna	1	28
3	3	UDCA, ryfampicyna, kremy sterydowe	0	12
4	5	UDCA, ryfampicyna, leki antyhistaminowe, cholestyramina, maltrekson	1	24
5	3	UDCA, ryfampicyna, naltrekson	3	24
6	2	UDCA, ryfampicyna	2	22
7	3	UDCA, ryfampicyna, hydroksyzyna	0	18
8	7	UDCA, ryfampicyna, leki antyhistaminowe,	4	12

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa					Wnioski
		naltrekson, cholestyramina, krmy nawilżające, maści kortykosterydowe			
Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40]					
Porównanie pacjentów leczonych maraliksiybatem z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. <i>Global Alagille Alliance</i>) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania wnioskowanej interwencji.					Ta 6-letnia analiza sugeruje możliwość poprawy przeżycia wolnego od zdarzeń u pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksiybatem, w porównaniu z kohortą kontrolną nieleczoną tym lekiem.
Metodyka: Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, mająca na celu porównanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej z rejestru danych GALA, służącej jako historyczna grupa kontrolna, z grupą pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksiybatem w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i ich fazach przedłużonych, w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń. Spośród 1438 pacjentów z rejestru GALA, po zastosowaniu kryteriów włączenia analogicznych, jak w badaniach dla maraliksiybatu, 469 pacjentów zakwalifikowało się do analizy. Z kolei baza danych pacjentów leczonych maraliksiybatem obejmowała 84 pacjentów z zespołem Alagille'a z danymi z okresu do 6 lat. Średni okres obserwacji/czas do cenzurowania w grupie otrzymującej maraliksiyat wyniósł 4,4/5,0 lat natomiast 1,7/2,4 roku w kohorcie z rejestru GALA.					
Punkty końcowe: Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i> , EFS), zdefiniowane jako czas do pierwszego zdarzenia dekompensacji czynności wątroby (krwawienie z żylaków, wodobrzusze wymagające leczenia), chirurgicznego odprowadzenia dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu.					
Skuteczność kliniczna: Z biegiem czasu (od 0 do 6 roku) w kohorcie otrzymującej maraliksiyat zdarzenia miały miejsce u 21 pacjentów; obejmowały one 10 przeszczepów wątroby, 4 chirurgiczne odprowadzenia dróg żółciowych, u 3 pacjentów rozwinęły się objawy nadciśnienia wrotnego i odnotowano 4 zgony. W kohorcie kontrolnej z rejestru GALA u 163 pacjentów wystąpiło zdarzenie medyczne, w tym u 110 przeszczepów wątroby, u 33 przeprowadzono chirurgiczne odprowadzenia dróg żółciowych, u 5 pacjentów rozwinęły się objawy nadciśnienia wrotnego; odnotowano 15 zgonów. Odnotowano tylko 2 zgony z powodu chorób serca (oba w kohorcie kontrolnej GALA) i uwzględniono je w analizie.					
- Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń w kohorcie stosującej maraliksiyat był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej GALA (surowy 6-letni EFS wyniósł odpowiednio 73% i 50%, skorygowany o wiek, płeć, poziom bilirubiny całkowitej i ALT: HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; p<0,0001); w publikacji pełnotekstowej [38] i referencji [41] podano, że 6-letni EFS został oszacowany na 71,4% w kohorcie leczonej maraliksiybatem w porównaniu z 50,0% w kohorcie kontrolnej, z nieskorygowanym HR wynoszącym 0,380 [95% CI: 0,238; 0,604], i był istotnie statystycznie wyższy w kohorcie stosującej maraliksiyat (p<0,0001). Rozważono alternatywne modele obejmujące uwzględnienie poziomu GGT, region geograficzny i datę urodzenia, i we wszystkich tych modelach uzyskane wyniki były podobne, i wskazywały na istotną poprawę EFS w kohorcie leczonej maraliksiybatem, w porównaniu z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby z rejestru GALA.					
Tabela 69. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) dla porównania maraliksiybatu względem naturalnego przebiegu choroby (tj. bez leczenia maraliksiybatem), z historycznej grupy kontrolnej z rejestru GALA, u pacjentów z zespołem Alagille'a [38], [41].					
Punkt końcowy	Kohorta badana – maraliksiyat, N=84	Kohorta kontrolna – pacjenci nieleczeni, z rejestru GALA, N=469	HR [95% CU]*	Wartość p*	

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa					Wnioski
EFS, % - nieskorygowany po 6 latach	71,4%	50%	0,380 [0,238; 0,604]	<0,0001	
EFS, % - skorygowany po 6 latach	73,0%	50,0%	0,305 [0,189; 0,491]	<0,0001	

* dane przedstawione w referencji.

Analizy wrażliwości EFS

Do analiz wrażliwości wybrano dodatkowe czasy indeksowania dla osób z kohorty kontrolnej GALA, aby ocenić trafność/wiarygodność analizy pierwotnej:

- wykorzystując pierwszą kwalifikującą się wizytę jako czas indeksowania, tak aby zdarzenia wystąpiły przy możliwie najkrótszym czasie obserwacji, w kohorcie leczonej maraliksiybatem w porównaniu z grupą kontrolną GALA widoczna była tendencja do poprawy EFS (skorygowany HR=0,618; 95% CI: 0,369-1,036; p=0,068);
- gdy jako czas indeksowania przyjęto ostatnią kwalifikującą się wizytę, EFS uległ istotnej statystycznie poprawie w kohorcie otrzymującej maraliksiyat w porównaniu z kohortą kontrolną GALA (skorygowany HR=0,241; 95% CI: 0,148; 0,392; p<0,0001);
- przyjmując datę urodzenia (zarówno dla kohorty leczonej maraliksiybatem, jak i kohorcie z rejestru GALA) jako czas indeksowania, EFS był istotnie wyższy w kohorcie otrzymującej maraliksiyat w porównaniu z kohortą kontrolną GALA (skorygowany HR=0,504; 95% CI: 0,320; 0,795; p=0,0032).

Wybrano losowo trzy wizyty indeksowe na początku obserwacji w celu dalszego określenia wiarygodności analizy pierwotnej i wnioski były podobne do wniosków z analizy pierwotnej (skorygowany HR dla pierwszej losowej wizyty= 0,457; 95% CI: 0,284; 0,734; p=0,0012), drugiej losowej wizyty (skorygowany HR=0,486; 95% CI: 0,304; 0,777; p=0,0026) i trzeciej losowej wizyty (skorygowany HR=0,439; 95% CI: 0,274; 0,703; p=0,0006).

W dodatkowej analizie wrażliwości, w której zdefiniowano zdarzenie jako przeszczep wątroby lub śmierć (tj. TFS), u osób leczonych maraliksiybatem stwierdzono istotną statystycznie poprawę TFS w porównaniu z kohortą kontrolną GALA, po uwzględnieniu wieku, płci, bilirubiny całkowitej i aktywności aminotransferazy alaninowej (skorygowany HR=0,332; 95% CI: 0,197; 0,559; p<0,0001).

W trzecim zestawie analiz wrażliwości zbadano wpływ błędu „czasu nieśmiertelności” (ang. *immortal time bias*) tj. błędu selekcji zdrowszych pacjentów do badania klinicznego, poprzez wyznaczenie punktów czasowych wkrótce po włączeniu do badania w celu porównania z kohortą leczoną maraliksiybatem. EFS w dalszym ciągu był wyższy w kohorcie leczonej maraliksiybatem w porównaniu z kohortą kontrolną z rejestru GALA, gdy zdarzenia odcięto po 3 miesiącach (skorygowany HR=0,376; 95% CI: 0,230; 0,616; p=0,0001), po 6 miesiącach (skorygowany HR=0,432; 95% CI: 0,256; 0,729; p=0,0017) i 12 miesiącach (skorygowany HR=0,503; 95% CI: 0,273; 0,930; p=0,0284). W finalnym zestawie analiz wrażliwości zbadano alternatywne podejścia do równoważenia kohorty leczonej maraliksiybatem i kohorty z badania GALA. Zastosowanie ważonego standaryzowanego odwrotnego prawdopodobieństwa wag leczenia (ang. *inverse probability of treatment weights*, IPTW) dało podobne wyniki do tych z analizy pierwotnej, z wyższym EFS w kohorcie maraliksiybatu niż w kohorcie kontrolnej z rejestru GALA (skorygowany HR=0,379; 95% CI: 0,237; 0,605; p<0,0001), a podobne wyniki zaobserwowano, gdy przy użyciu ważonego średniego efektu leczenia (skorygowany HR=0,297; 95% CI: 0,165; 0,535; p<0,0001).

Analizy EFS w podgrupach

Analizy wpływu zastosowania maraliksiybatu na EFS przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na region - dla osób z Ameryki Północnej, Europy i Australii. Po uwzględnieniu wieku, płci, poziomu bilirubiny całkowitej i aktywności aminotransferazy alaninowej, u osób z Ameryki Północnej leczonych maraliksiybatem zaobserwowano istotną statystycznie poprawę EFS (skorygowany HR=0,249; 95% CI: 0,114; 0,542; p=0,0005) w porównaniu z kohortą pacjentów z rejestru GALA.

Podobną poprawę EFS zaobserwowano u osób leczonych maraliksiybatem z Europy (skorygowany HR=0,360; 95% CI: 0,187; 0,693; p=0,0022) i Australii (skorygowany HR=0,140; 95% CI: 0,024; 0,832; p=0,0306). EFS w nakładających się ośrodkach (tj. ośrodkach, w których pacjenci byli leczeni

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
maraliksiyatem jak i pacjenci z rejestru GALA), istotnie statystycznie poprawił się w przypadku osób leczonych maraliksiyatem (skorygowany HR=0,359; 95% CI: 0,219; 0,587; p<0,0001). <u>Poziom kwasów żółciowych w surowicy</u> Mediana wyjściowego poziomu kwasów żółciowych w surowicy (SBA) była istotnie wyższa w kohorcie stosującej maraliksiyat w porównaniu do pacjentów z rejestru GALA (p=0,003), przy czym w kohorcie GALA dane na temat poziomu SBA były niedostępne jedynie dla 85% pacjentów. Włączenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy do modelu, w przypadku pacjentów u których było to możliwe (kohorta maraliksiyat, n=84; kohorta nieleczona z rejestru GALA, n=73) wiązało się z istotną statystycznie poprawą EFS po leczeniu maraliksiyatem (skorygowany HR=0,245; 95% CI: 0,124; 0,483; p<0,0001). Aby ustalić, czy ograniczone wyniki dotyczące stężenia kwasów żółciowych w badaniu GALA wprowadzają błąd w selekcji, wartości demograficzne i laboratoryjne dla osób leczonych w ramach GALA, dla których dostępne były wyniki stężenia kwasów żółciowych w surowicy, porównano z wartościami osób, dla których te dane nie były dostępne. Osoby w badaniu GALA z wynikami stężenia kwasów żółciowych i bez nich miały podobne wyjściowe parametry biochemiczne. Ponadto nie było różnicy w krzywej przeżycia dla osób z rejestru GALA z wynikami stężenia kwasów żółciowych i bez nich, co sugeruje, że brak dostępności tych danych u większości osób nie wprowadziłby błędu systematycznego (log-rank: p = 0,3359).	
Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 (dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat) [42]-[46] Badanie jednoramienne, przeprowadzone w ramach programu rozwoju klinicznego dla maraliksiyat, obejmujące młodych dorosłych, którzy otrzymali co najmniej 2 dawki maraliksiyat w trzech badaniach klinicznych (ITCH, IMAGO, ICONIC). <u>Metodyka:</u> <u>Badanie przeprowadzone w populacji</u> pacjentów w wieku ≥16 lat, cierpiących na świąd w przebiegu zespołu Alagille'a uczestniczących w programie rozwoju klinicznego, N=14. Maraliksiyat podawano w dawce dostosowanej do masy ciała, raz na dobę; w przypadku dorosłych maksymalna dawka wynosiła 28,5 mg/dobę. <u>Punkty końcowe:</u> - zmiana nasilenia świądu mierzona za pomocą skali ItchR(Obs); ≥1 punktowa redukcja była uznawana za istotną klinicznie; - zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy; - zmiana nasilenia żółtaków w skali Clinical Xanthoma Scale (CXS); - profil bezpieczeństwa/tolerancja leczenia. <u>Skuteczność kliniczna na podstawie referencji [42], [43], [44], [46]:</u> - w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie maraliksiyat w wieku <16 lat, średnie wyjściowe (SE) nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs) wynosiło 2,5 (0,21) i podczas terapii uległo istotnemu obniżeniu do 0,8 (delta = -1,7; p = 0,002), co oznacza minimalne swędzenie lub brak świądu przed ukończeniem 16 lat; odpowiedź na świąd była trwała, bez znaczących zmian przed i po 16. roku życia (delta = -0,2; p = 0,2) lub do zakończenia leczenia (delta = 0,2; p = 3). Wyjściowy średni poziom kwasów żółciowych w surowicy wynosił 130 μmol/l i znacząco spadł do 52 μmol/l (delta = -79; p = 0,03) przed 16. rokiem życia; redukcja była trwała, bez znaczących zmian przed i po 16. roku życia (delta = -7; p = 0,3) lub do zakończenia terapii (delta = 3; p = 0,4). U trzech osób, które rozpoczęły leczenie maraliksiyatem w wieku ≥16 lat, zaobserwowano poprawę w zakresie świądu w porównaniu z wartością wyjściową (delta w ItchRO[Obs] wynosząca -2,8, -0,6 i -1,0). U jednego pacjenta stwierdzono duży spadek stężenia kwasów żółciowych w surowicy (delta = -112 μmol/L), a u dwóch pacjentów niewielki wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy (delta = 8 i 11 μmol/L). <u>Skuteczność kliniczna na podstawie referencji [45]</u>	Badanie dostarczyło kluczowych danych dla subpopulacji pacjentów, którzy w trakcie terapii wkraczają w dorosłość. Stosowanie maraliksiyat było skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 16 lat i starszych.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa			Wnioski
U żadnego z uczestników badania nie odnotowano wystąpienia żółtaków w czasie badania. Spośród 11 uczestników, którzy zaczęli przyjmować maraliksiyat przed ukończeniem 16 roku życia, 9 miało dostępne wyniki ItchRO(Obs) dla wszystkich punktów czasowych do analizy. Na początku mediana wyników ItchRO(Obs) wynosiła 2,4 (Q1, Q3: 1,3, 3,5) i znacząco spadła podczas wizyty przed ukończeniem 16 roku życia do 0,6 (Q1, Q3: 0,0, 2,2) (delta: -1,8; p = 0,002), co wskazuje na minimalny świąd lub brak świądu. Odpowiedź na leczenie była silna i trwała, a redukcja ItchRO(Obs) utrzymywała się przez cały okres leczenia i nie było istotnych różnic od okresu przed ukończeniem 16 roku życia do jego ukończenia (delta: -0,2; p = 0,20) lub od ukończenia 16 roku życia do końca obserwacji (delta: 0,2; p = 0,30). U wszystkich trzech uczestników, którzy rozpoczęli stosowanie maraliksiyat w wieku ≥ 16 lat, zaobserwowano poprawę świądu od początku obserwacji do jej zakończenia (delta: -2,8, -0,6 i -1,0). Wśród 11 uczestników, którzy rozpoczęli leczenie maraliksiyatem przed ukończeniem 16. roku życia, dane dotyczące poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) były dostępne dla wszystkich punktów czasowych. Na początku mediana sBA wynosiła 60,4 (Q1, Q3: 30,9, 181,1) μmol/l i znacząco spadła podczas wizyty przed ukończeniem 16. roku życia do 31,4 (Q1, Q3: 11,3, 95,6) μmol/l (p = 0,03). Ta redukcja była trwała i utrzymywała się przez cały okres leczenia, ze znaczącymi różnicami w sBA od okresu przed ukończeniem 16. roku życia do okresu po ukończeniu 16. roku życia (delta: -29,7; p < 0,001) i nieistotną, liczbową redukcją od okresu po ukończeniu 16. roku życia do końca obserwacji (delta: -7,1; p = 0,10). Spośród trzech uczestników, którzy rozpoczęli stosowanie maraliksiyat w wieku ≥ 16 lat, sBA drastycznie spadło u jednego uczestnika (delta: -112,0 μmol/l), przy niewielkim wzroście sBA u pozostałych uczestników (delta: 8,0 i 11,0 μmol/l). Wartości mediany całkowitej i bezpośredniej bilirubiny oraz innych ocen funkcji wątroby pozostały stabilne od początku do końca obserwacji dla obu grup. Trombocytopenia była obecna u jednego uczestnika (7%, n = 1/14) na początku (płytki krwi 73,0 × 109/l), który rozpoczął stosowanie maraliksiyat po ukończeniu 16 lat i pozostała stabilna przez cały okres badania. Nie zgłoszono żadnych zgonów. Jedną transplantację wątroby przeprowadzono u jednego uczestnika, który rozpoczął leczenie maraliksiyatem przed ukończeniem 16. roku życia z powodu raka wątrobowokomórkowego (HCC). Zdarzenie to wystąpiło 4,3 roku po rozpoczęciu leczenia maraliksiyatem i zostało ustalone przez badaczy jako niezwiązane z leczeniem. Nie zgłoszono żadnych przypadków postępu choroby, w tym nadciśnienia wrotnego lub metabolicznej choroby kości. <u>Profil bezpieczeństwa (na podstawie wszystkich referencji)</u> Maraliksiyat był ogólnie dobrze tolerowany, a profil bezpieczeństwa był zbliżony z raportowanym we wcześniejszych badaniach, prowadzonych w ramach programu rozwoju klinicznego dla tego leku. Podczas badań klinicznych zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u wszystkich uczestników otrzymujących maraliksiyat, przy czym większość (78,5%) sklasyfikowano jako stopnia nasilenia 1 lub 2. Najczęstszymi TEAE były żołądkowo-jelitowe (GI), w tym biegunka (57,1%) i ból brzucha (50,0%). Zdarzenia były na ogół łagodne lub umiarkowanie nasilone i występowały głównie podczas eskalacji dawki w pierwszych kilku miesiącach. Zgłoszono jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, w postaci zwiększonego świądu (stopień ≥ 3), które ustąpiło bez modyfikacji dawki lub następstw klinicznych. Nie odnotowano przerwania stosowania leku badanego z powodu zdarzeń niepożądanych i nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. Ogólnie rzecz biorąc, maraliksiyat uznano za dobrze tolerowany przez tych uczestników.			
Tabela 70. Profil bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a [45].			
Punkt końcowy	Pacjenci w wieku <16 lat w momencie rozpoczęcia stosowania maraliksiyat, N=11		Pacjenci w wieku ≥16 lat w momencie rozpoczęcia stosowania maraliksiyat, N=3
	Przed 16. rokiem życia	Po 16. rokiem życia	
TEAE, n (%)	11 (100%)	7 (63,6%)	3 (100%)

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
TEAE ≥3 stopnia nasilenia, n (%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (33,3%)	
TEAE związane z leczeniem, n (%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	2 (66,7%)	
TEAE związane z leczeniem ≥3 stopnia nasilenia, n (%)	0	0	0	
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	0	
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	0	0	0	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	0	0	0	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, n (%)	0	0	0	
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, n (%)	0	0	0	
Biegunka, n (%)	6 (54,5%)	1 (9,1%)	1 (33,3%)	
Ból brzucha, n (%)	5 (45,5%)	2 (18,2%)	0	
Badanie o akronimie RISE [47]-[51]				
Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, II fazy.				Stosowanie maraliksibatu w populacji niemowląt z zespołem Alagille’a było skuteczne i dobrze tolerowane.
<u>Metodyka:</u> Badanie przeprowadzone w populacji niemowląt z diagnozą rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej lub zespołu Alagille’a, N=12 (w tym N=8 z zespołem Alagille’a). Okres leczenia/obserwacji wynosił 13 tygodni. Maraliksibat podawano w postaci roztworu doustnego (tj. 5, 10, 15 i 20 mg/ml): - zespół Alagille’a: 400 µg/kg chlorku maraliksibatu odpowiada 380 µg/kg maraliksibatu w postaci wolnej zasady; - postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową: 600 µg/kg chlorku maraliksibatu odpowiada 570 µg/kg maraliksibatu w postaci wolnej zasady				
<u>Punkty końcowe:</u> - farmakokinetyka maraliksibatu; - zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz próby wątrobowe; - profil bezpieczeństwa/tolerancja leczenia.				
Skuteczność kliniczna – z uwagi na cel analizy poniżej przedstawiono jedynie dane dla populacji pacjentów z zespołem Alagille’a (podano najnowsze dane z referencji [47], [48], gdyż w referencji [49] przedstawiono wyniki jedynie z analizy pośredniej): - w wyniku terapii maraliksibatem odnotowano średnie obniżenie poziomu ALT względem wartości wyjściowej o 148 U (u jednego pacjenta nastąpił wzrost z powodu współistniejącej choroby i a następnie powrót do wartości wyjściowych):				

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
- w wyniku terapii maraliksiybatem odnotowano średnie obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości wyjściowej o -89 $\mu\text{mol/l}$ (z wyjściowo 348 $\mu\text{mol/l}$). Profil bezpieczeństwa- dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu: Jedenastu uczestników (91,7%) doświadczyło ≥ 1 zdarzenia niepożądanego zaistniałego podczas leczenia (TEAE); u 3 pacjentów wystąpiły TEAE związane z badanym lekiem (wszystkie to zaburzenia żołądkowo-jelitowe stopnia 1. nasilenia, które ustąpiły). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje i zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie i nie była związana z badanym lekiem ani zmianą dawki. Żaden z pacjentów nie przerwał terapii. W analizie pośredniej [49] 50% pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, które ustąpiły.	
Howard i wsp. 2023 [52]-[53]	
Badanie jednoramienne – dane z programu Mirum Access Plus (MAP). <u>Metodyka:</u> Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z diagnozą zespołu Alagille'a, N=161, leczonych maraliksiybatem, i objętych programem dostępu Mirum Access Plus (MAP), w Stanach Zjednoczonych. Nie podano informacji na temat dawkowania maraliksiyat. Okres obserwacji wynosił 1 rok (mediana liczby dni terapii: 450 dni). <u>Punkty końcowe:</u> W badaniu skupiono się głównie na ocenie stopnia przestrzegania zaleceń odnośnie dawkowania maraliksiyat, analizując między innymi stopień posiadania leku: stosunek liczby dni, przez które pacjent ma dostępny lek, do liczby dni, przez które pacjent powinien mieć lek i nie ma przerwy w leczeniu. <u>Skuteczność kliniczna/ocena stopnia przestrzegania zaleceń (na podstawie danych z referencji [52] uwzględniającej dane dla większej liczby pacjentów):</u> Mediana dni leczenia wyniosła 450 dni, średni czas do uzupełnienia zapasów leku [maraliksiyat] wyniósł 28 dni, a wskaźnik posiadania leku wyniósł 96%. Prawie u wszystkich pacjentów (94%) nie zmniejszono dawki podczas leczenia maraliksiybatem. 91% pacjentów lub opiekunów wyraziło zgodę na korzystanie z edukacyjnego wsparcia pielęgniarskiego w ramach programu MAP, a 65% pacjentów, którzy wyrazili zgodę, odbyło ≥ 3 rozmowy edukacyjne w ramach programu MAP. Program wsparcia edukacyjnego MAP miał pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich, osiągając wskaźnik posiadania leku wynoszący 97,4% w przypadku pacjentów lub opiekunów, którzy odbyli ≥ 3 rozmowy telefoniczne z zespołem wsparcia w porównaniu z 92,4% w przypadku osób, które odbyły < 3 rozmowy telefoniczne. W referencji [53] uwzględniającej dane dla 116 pacjentów podano, że w trakcie leczenia maraliksiybatem 35,3% pacjentów przerwało stosowanie co najmniej 1 leku towarzyszącego, 18,9% co najmniej 2, a 6% co najmniej 3. 38,5% pacjentów przerwało stosowanie leku wiążącego kwasy żółciowe w trakcie leczenia maraliksiybatem, 33,3% przerwało leczenie SSRI, 29,5% pacjentów przerwało stosowanie agonisty PXR, 23,7% przerwało leczenie przeciwhistaminowe lub alergiczne, 23,1% przerwało stosowanie antagonisty opioidów, 8,3% pacjentów przerwało stosowanie leku żółciopędnego, a 18,6% przerwało dietę lub suplementację witamin. Mediana liczby dni przyjmowania jednocześnie leków do momentu ich przerwania wyniosła 286 dni.	Stopień przestrzegania zaleceń odnośnie terapii maraliksiybatem jest wysoki w rzeczywistej praktyce klinicznej i znacznie wyższy niż zwykle obserwowany w przypadku innych chorób przewlekłych, dla których zwykle wynosi około 50%
Matarazzo i wsp. 2023 [54]	
Badanie jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe, przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech. <u>Metody:</u>	Maraliksiyat jest bezpieczny i skuteczny w zmniejszaniu świądu cholestatycznego u dzieci z zespołem Alagille'a, leczonych

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<u>Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a</u>, wyrównaną chorobą wątroby w wieku 1–17 lat i masie ciała ≥ 5 kilogramów ze świądem cholestatycznym i/lub podwyższonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy ≥ 2 górnej granicy normy, N=10. Maraliksiyat stosowano w dawce 400 $\mu\text{g/kg}$, raz na dobę, a wstępną analizę wyników przeprowadzono po 3 miesiącach. <u>Punkty końcowe:</u> W badaniu oceniano głównie zmianę nasilenia świądu i redukcję stężenia kwasów żółciowych w surowicy. <u>Skuteczność kliniczna:</u> Po 3 miesiącach terapii maraliksiybatem u 7 (77%) pacjentów uzyskano spadek stężenia kwasów żółciowych w surowicy o 25% lub więcej, podczas gdy u wszystkich, z wyjątkiem jednego, nasilenie świądu w skali ItchRO poprawiło się co najmniej o 1 punkt. Stężenie kwasów żółciowych w surowicy spadło z wartości wyjściowej 155 $\mu\text{mol/l}$ (IQR: 31-292) do 49 $\mu\text{mol/l}$ (IQR: 19,6-202) po 3 miesiącach terapii, mediana % obniżenia tego parametru wynosiła 50% (IQR: 14- 62,5%). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Raportowane zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę 1. stopnia i ból brzucha 1. stopnia nasilenia u 2 pacjentów każdy, niewymagające przerwania leczenia.	przez 3 miesiące w rzeczywistej praktyce klinicznej.
Garcia i wsp. 2023 [55]	
Opis pacjentki leczonej maraliksiybatem w ramach badania ITCH. Pacjentką była 9-letnia dziewczynka, urodzona w terminie, po niepowikłanej ciąży. W 1 miesiącu życia pediatra stwierdził u niej żółtaczkę cholestatyczną i została skierowana na badania, w tym rozważenie atrezji dróg żółciowych i konieczności wykonania hepatoportoenterostomii. Podczas oceny stwierdzono u niej trwałe objawy żółtaczki cholestatycznej, a dodatkowe badania wykazały cechy zespołu Alagille'a w obrębie serca, nerek i twarzy. Badanie genetyczne potwierdziło diagnozę. Przy wypisie przepisano jej kwas ursodeoksycholowy, środek żółciopędny, w dawce 10 mg/kg 2 razy dziennie, a także multiwitaminę ADEK. W 3 miesiącu życia u pacjentki wystąpił silny, nieustępujący świąd. Stwierdzono, że dziecko odczuwa wyraźny dyskomfort, widoczne są oznaki otarć spowodowanych ciągłym drapaniem oraz zakrwawione ubranie. Początkowo przepisano jej na noc hydroksyzynę, lek przeciwhistaminowy, z minimalnym wpływem na świąd, chociaż stwierdzono pewną poprawę snu; dodatkowe dawki były dostępne w razie potrzeby w ciągu dnia, ale również przynosiły niewielkie korzyści. W 8 miesiącu życia przepisano jej cholestyraminę, lek wiążący kwasy żółciowe, w dawce 3 g 3 razy dziennie co przyniosło niewielką ulgę, a w 18 miesiącu życia rozpoczęto podawanie ryfampicyny, agonisty pregnanowego receptora X, w dawce 50 mg dwa razy codziennie. Połączenie tych 4 leków nie złagodziło objawów świądu. Pacjentka rozpoczęła udział w badaniu ITCH, w maju 2015 r. w wieku 2 lat. Przed rozpoczęciem badania odstawiono kwas ursodeoksycholowy i cholestyraminę, nie uzyskując zauważalnych korzyści, chociaż nadal przyjmowała ryfampicynę i hydroksyzynę. Udokumentowano, że w czasie badań przesiewowych/wyjściowych nasilenie świądu w skali CSS wynosiło 4, co wskazuje na okaleczenie skóry a w skali ItchRO(Obs) wynosiło 2,57, co wskazuje na świąd od umiarkowanego do ciężkiego. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych: • bilirubina całkowita 1,0 mg/dl; • bilirubina bezpośrednia 0,6 mg/ml; • aminotransferaza alaninowa 173 IU/ml. W badaniu ITCH po odślepieniu okazało się, że pacjentka była przypisana do grupy stosującej placebo. Następnie pacjentka została zakwalifikowana do otwartego, długoterminowego badania IMAGINE II i otrzymywała maraliksiyat, łatwo tolerując maksymalną dawkę 266 $\mu\text{g/kg}$ na dzień przez cały czas trwania badania klinicznego. Po 10 dniach stosowania maraliksiyat matka zgłosiła znaczną redukcję świądu i udokumentowała wynik ItchRO(Obs) na	Stosowanie maraliksiyat u pacjentki z zespołem Alagille'a wiązało się ze znaczną długoterminową poprawą świądu i wzrostu.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
poziomie 0 w 4. tygodniu terapii. Wyniki w skali ItchRO(Obs) i CSS prawie we wszystkich przypadkach wynosiły 0, z wyjątkiem przypadków, gdy miała współistniejącą infekcję. Około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia maraliksiyatem pacjentka zaprzestała stosowania ryfampicyny, rzadko zażywając hydroksyzynę, i przez kilka lat nie potrzebowała hydroksyzyny. Odnotowano także znaczną poprawę wzrostu, z wyjściowym z-score dla wzrostu wynoszącym od -2,17 do -1,07 podczas ostatniej wizyty i wyjściowym z-score dla masy ciała wynoszącym od -1,65 do -0,87 podczas ostatniej wizyty (tj. 7 lat terapii). Nie stwierdzono nasilonych bólów brzucha, biegunki ani innych działań niepożądanych, które uważano za związane ze stosowaniem leku. Podczas ostatniej wizyty w klinice stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej było stabilne przed rozpoczęciem leczenia, a poziom aminotransferazy alaninowej wzrósł do 480 j.m./mL, bez następstw klinicznych i w granicach wartości obserwowanych w naturalnym przebiegu choroby. Dodatkowe godne uwagi badania laboratoryjne obejmują albuminę 4,0 g/dl i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) 1,0, co wskazuje na dobrą funkcję wątroby, a także płytki krwi 219 K/mL, co wskazuje na brak cech nadciśnienia wrotnego; całkowite stężenie kwasów żółciowych w surowicy, które wynosiło 43,6 $\mu\text{mol/l}$ na początku badania obniżyło się do zaledwie 11,6 $\mu\text{mol/l}$. Podsumowując, pacjentka nie odczuwała świądu przez 7 lat, w tym przez 6 lat przy dawce maraliksiyat u stosowanej w badaniu klinicznym wynoszącej 266 $\mu\text{g/kg/dzień}$, a następnie przy dawce komercyjnej wynoszącej 380 $\mu\text{g/kg/dzień}$. Nie było potrzeby jednoczesnego stosowania dodatkowych leków przeciwświądowych. Od kilku lat pacjentka przyjmuje stałą dawkę dziennego suplementu witaminowego zawierającego cholekalcyferol (3000 IU) i witaminę K2 (75 μg).	
Bora i wsp. 2023 [56]	
Opis dwóch przypadków pacjentów leczonych maraliksiyatem. Pacjent 1: U 3-letniego chłopczyka w 1 miesiącu życia zdiagnozowano zespół Alagille'a. Początkowo rozpoczęto leczenie ursodiolem, suplementację witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach i mieszkanką o wysokiej zawartości trójglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT), ale po 9 miesiącach wystąpił świąd i żółtaki. Rozpoczęto podawanie hydroksyzyny, cholestyraminy i ryfampicyny z jedynie łagodną poprawą nasilenia objawów. W wieku 19 miesięcy u pacjenta wystąpił krupisty kaszel, a bronchoskopia wykazała rozległe żółtaki dróg oddechowych. W wieku 2,4 pacjent roku został włączony do badania z zastosowaniem maraliksiyat. Po 3 miesiącach świąd uległ złagodzeniu, a po 6 miesiącach żółtaki uległy znacznemu spłaszczeniu. Po 9 miesiącach leczenia pacjent miał powtórny bronchoskopię, w wyniku której stwierdzono znaczną poprawę żółtaków. Pacjent 2: U 11-letniego chłopca zdiagnozowano zespół Alagille'a w 3 miesiącu życia. Rozpoczęto leczenie ursodiolem, suplementację witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach i formułę o wysokiej zawartości MCT. W wieku 2 lat wystąpił u niego świąd i rozsiane żółtaki skórne na kończynach i dłoniach. Dodano hydroksyzynę i ryfampinę, co spowodowało pewną poprawę w zakresie świądu. W wieku 9,5 lat nasiliły się żółtaki skórne i pogorszyło się funkcjonowanie rąk. Pacjent rozpoczął stosowanie maraliksiyat i po 12 miesiącach leczenia jego żółtaki skórne ustąpiły, pozostawiając jedynie resztkowe zgrubienia skóry na dłoniach a pacjent odzyskał funkcje manualne.	Terapia maraliksiyatem prowadziła do znacznej poprawy nasilenia kępek żółtych.
Dilwali i wsp. 2023 [57]	
Opis dwóch przypadków pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby, u których rozpoczęto leczenie pomostowe maraliksiyatem. Pacjent 1 U 2-letniego chłopczyka zdiagnozowano zespół Alagille'a w 3 miesiącu życia. Miał zaburzenia wzrostu, niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i silny świąd, z powodu którego otrzymywał kwas urodeoksycholowy, hydroksyzynę i ryfampinę. Z powodu tych powikłań i późniejszej złej jakości życia pacjenta zakwalifikowano do przeszczepienia wątroby. Pięć miesięcy później rozpoczęto leczenie maraliksiyatem z powodu uporczywego świądu. U pacjenta świąd całkowicie ustąpił, a maraliksiyat był dobrze tolerowany i nie zgłaszano biegunki. Biorąc pod uwagę odpowiedź na maraliksiyat, odroczone przeszczep wątroby.	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na skuteczność maraliksiyat w opóźnianiu konieczności przeszczepienia wątroby u pacjentów z zespołem Alagille'a ze względu na znaczną i szybką

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<u>Pacjent 2</u> U 7-letniej dziewczynki zdiagnozowano zespół Alagille'a w wieku około 3 tygodni. W wieku 4 lat została zakwalifikowana do przeszczepienia wątroby z powodu opornego na leczenie świądu pomimo stosowania wielu leków przeciwświądowych. Interwencje te nie poprawiły jej jakości życia, a silny świąd w dalszym ciągu wpływał na sen; w związku z tym została zbadana i zakwalifikowana do przeszczepu wątroby. W wieku 6 lat rozpoczęto leczenia maraliksiybatem, a do 4. tygodnia zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie świądu i jakości snu. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem maraliksibatu i wpisano ją na listę oczekujących na przeszczep.	poprawę świądu i jakości życia po leczeniu.
Alicea i wsp. 2024 [58]	
Opis dwóch pacjentek z ALGS i świądem - matki i córki. Jedynie córka otrzymała maraliksiyat (brak danych na temat dawkowania) <u>Wyniki:</u> 18-letnia kobieta z ALGS zdiagnozowanym w Puerto Rico, zgłosiła się do dermatologa z powodu trwającego całe życie świądu, ocenionego na 9,5/10 w intensywności, nieodpowiadającego na początkowe leczenie ryfampicyną i ursodiolem. Chlorek maraliksibatu został odstawiony z powodu wysypki na twarzy. Pacjentka rozpoczęła terapię dupilumabem.	W pojedynczym przypadku terapia maraliksiybatem nie mogła być kontynuowana z powodu wysypki na twarzy.
Lam i wsp. 2024 [59]	
Opis dwóch przypadków pacjentów z ALGS i świądem pomimo stosowania leczenia objawowego, leczonych maraliksiybatem - maraliksiyat podawano początkowo (1-7 dnia) w dawce 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę a następnie w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (od 8. dnia). <u>Wyniki:</u> Pacjent 1: 10-letni mężczyzna z ALGS (JAG1) powikłanym nadciśnieniem wrotnym i świądem leczonym kwasem ursodeoksycholowym i ryfampicyną. Badania laboratoryjne wykazały płytki krwi na poziomie 66 tysięcy/µl, całkowitą bilirubinę 1,2 mg/dl, bezpośrednią bilirubinę 0,6 mg/dl, kwasy żółciowe w surowicy (sBA) 53 µmol/l. Pacjent został przestawiony z ryfampicyny na maraliksiyat w dawce 190 µg/kg doustnie, raz dziennie, zaczynając od dnia 1-7, a następnie dawkę zwiększono do 380 µg /kg doustnie, raz dziennie, zaczynając od dnia 8. Jego świąd ustąpił podczas wizyty kontrolnej 3 miesiące później. W tym czasie wykonano esophagogastroduodenoskopię kontrolną (EGD), która wykazała 4 kolumny żylaków stopnia 1 w dystalnym odcinku przełyku, nie było konieczności podwiązania opaski. W międzyczasie pacjent kontynuował przyjmowanie maraliksibatu. Rok później stan kliniczny pacjenta pozostał stabilny, a wyniki badań laboratoryjnych wykazały: płytki krwi 48 tysięcy/µl, bilirubinę całkowitą 1,2 mg/dl, bilirubinę bezpośrednią 0,2 mg/dl, sBA 18 µmol/l. Wykonano powtórne badanie kontrolne EGD, które nie wykazało żadnych dowodów na obecność żylaków przełyku. Pacjent 2: 2-letnia dziewczynka z ALGS (JAG1), powikłanym świądem (leczona kwasem ursodeoksycholowym i ryfampicyną) i ksantomami skórnymi. Badania laboratoryjne wykazały bilirubinę całkowitą na poziomie 25,7 mg/dl, bilirubinę bezpośrednią 19 mg/dl, sBA 349,5 umol/l, trójglicerydy 382 mg/dl, cholesterol 1041 mg/dl, cholesterol HDL 29 mg/dl, cholesterol LDL >599 mg/dl. Rozpoczęto leczenie chlorkiem maraliksibatu w dawce 190 µg/kg doustnie, raz dziennie, począwszy od dnia 1-7, a następnie zwiększono dawkę do 380 µg /kg doustnie, raz dziennie, począwszy od dnia 8 i później. Nasilenie świądu znacznie się poprawiło, z okresowymi zaostrzeniami. Rok później badanie wykazało prawie całkowite ustąpienie ksantomów. Badania laboratoryjne wykazały: bilirubinę całkowitą na poziomie 20,6 mg/dl, bilitubinę bezpośrednią 16,6 mg/dl, sBA 222,2 umol/l, trójglicerydy 252 mg/dl, cholesterol 303 mg/dl, cholesterol HDL 15 mg/dl, cholesterol LDL 237 mg/dl.	U pacjentów leczonych maraliksiybatem wykazano obniżenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy i poprawę świądu. Ponadto, pierwszy pacjent wykazał ustąpienie żylaków przełyku, a drugi pacjent doświadczył zmniejszenia występowania ksantomów; oba wystąpiły przy braku dodatkowych interwencji terapeutycznych. Obiecujące jest, że maraliksiyat może wpływać na postęp i objawy przewlekłej choroby wątroby, w tym nadciśnienie wrotne i ksantomy, które są często wskazaniami do przeszczepu wątroby.
MERGE [60]-[62]	
<u>Badanie nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na publikację jedynie częściowych wyników w postaci abstraktu konferencyjnego.</u> <u>Metody :</u>	Korzyści ze stosowania maraliksibatu u pacjentów z ALGS, obejmujące zarówno poprawę wyników klinicznych,

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski						
Badanie interwencyjne, otwarte, wielośrodkowe, II fazy, jednoramienne, będące w toku. W opublikowanym abstrakcie [62] przedstawiono wyniki uczestników badań ICONIC, IMAGINE i IMAGINE-II, a więc pacjentów z ALGS, którzy zostali zaproszeni do wzięcia udziału w badaniu MERGE w celu dodatkowej długoterminowej obserwacji (LTFU). Wszyscy uczestnicy z badań ICONIC, IMAGINE i IMAGINE-II zostali uwzględnieni w analizie. Wpływ maraliksiyat oceniano pod kątem świądu [w skali ItchRO(Obs) 0-4, przy czym ≥ 1-punktowa redukcja była uznawana za klinicznie istotną], sBA, wzrostu i masy ciała, poziomu aminotransferazy alaninowej, całkowitej bilirubiny i bezpośredniej bilirubiny. Zmianę od punktu wyjścia określono, porównując wartości mediany (Q1, Q3) od momentu włączenia do początkowego badania (tj. ICONIC, IMAGO lub ITCH) z danymi z wizyty w MERGE, które najlepiej odpowiadały corocznej wizycie. Dane analizowano dla 86 uczestników na początku badania, z okresem obserwacji do 1 roku dla 76 uczestników, 4 lat dla 42 uczestników i 7 lat dla 23 uczestników. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej: Średnie wyjściowe nasilenie świądu w skali (SD) ItchRO(Obs) wynosiło 2,65 (0,75) i zaobserwowano klinicznie istotne redukcje w czasie przy zmianie względem wartości wyjściowej wynoszącej -1,57 (-0,83, -2,14), -2,00 (-1,43, -2,56) i -2,14 (-1,43, -3,00) odpowiednio po 1 roku, 4 latach i 7 latach terapii maraliksiyatem. Podobnie, wyjściowe sBA wynosiło 254 (207) $\mu\text{mol/l}$ i zmniejszyła się przy zmianie mediany względem wartości wyjściowej wynoszącej -57 (8, -150) $\mu\text{mol/l}$, -62 (-32, -152) $\mu\text{mol/l}$ i -105 (-41, -266) $\mu\text{mol/l}$ po 1 roku, 4 latach i 7 latach. Zaobserwowano poprawę wzrostu, z wyjściowym z-score na poziomie -1,7 (1,27) i zmianie względem wartości wyjściowej na poziomie 0,1 (-0,1, 0,3), 0,3 (0,0, 1,0) i 0,7 (0,0, 1,2) po 1 roku, 4 latach i 7 latach, podczas gdy z-score dla masy ciała pozostały w dużej mierze niezmienione. Obserwowano zmniejszenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej po leczeniu maraliksiyatem. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w poziomie aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej po leczeniu maraliksiyatem. Profil bezpieczeństwa : Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii.	jak i sBA, utrzymują się przez 7 lat od rozpoczęcia leczenia.						
NCT05543174 [63]							
<u>Badanie nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na publikację jedynie częściowych wyników w postaci danych z rejestru badań klinicznych.</u> <u>Metodyka :</u> Badanie interwencyjne, otwarte, III fazy, jednoramienne, wielośrodkowe. Kwalifikowano do niego pacjentów (N=7) z Japonii ze zdiagnozowanym zespołem Alagille'a i jednym lub więcej z następujących objawów cholestazy, takich jak: całkowity poziom kwasów żółciowych w surowicy (sBA) większy niż trzykrotność górnej granicy normy dla wieku, poziom bilirubiny bezpośredniej (skoniugowanej) $>1 \text{ mg/dL}$, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach niewytłumaczalny w inny sposób, poziom GGT większy niż trzykrotność górnej granicy normy dla wieku, trudny do opanowania świąd, który można wytłumaczyć jedynie chorobą wątroby. Maraliksiyat w postaci chlorku stosowano w dawce 200 μg na kg, doustnie, raz dziennie przez 1 tydzień, a następnie dawce 400 μg na kg, doustnie, raz dziennie po tygodniu 1. Wyniki przedstawiono populacji zgodnej z intencją leczenia, tj. chorych którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę maraliksiyat. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej: Tabela 71. Skuteczność kliniczna maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a [63]. <table> <tr> <th>Punkt końcowy</th><th>Zmiana względem wartości wyjściowych, N=7</th></tr> <tr> <td>Zmiana poziomu sBA od tygodnia 18 do 22, średnia [95% CI] ($\mu\text{mol/l}$)</td><td>17,643 [-31,6398; 66,9246]</td></tr> <tr> <td>Zmiana poziomu sBA od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] ($\mu\text{mol/l}$)</td><td>8,300 [-37,4100; 54,0110]</td></tr> </table>	Punkt końcowy	Zmiana względem wartości wyjściowych, N=7	Zmiana poziomu sBA od tygodnia 18 do 22, średnia [95% CI] ($\mu\text{mol/l}$)	17,643 [-31,6398; 66,9246]	Zmiana poziomu sBA od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] ($\mu\text{mol/l}$)	8,300 [-37,4100; 54,0110]	Stosowanie maraliksiyat wiąże się ze znaczną redukcją nasilenia świądu.
Punkt końcowy	Zmiana względem wartości wyjściowych, N=7						
Zmiana poziomu sBA od tygodnia 18 do 22, średnia [95% CI] ($\mu\text{mol/l}$)	17,643 [-31,6398; 66,9246]						
Zmiana poziomu sBA od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] ($\mu\text{mol/l}$)	8,300 [-37,4100; 54,0110]						

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Zmiana w średnim tygodniowym stopniu nasilenia świądu w skali ItchRO (Obs) od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI]	-1,531 [-2,3405; -0,7208]	
Zmiana w średnim tygodniowym stopniu nasilenia porannego świądu w skali ItchRO (Obs) od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI]	-1,327 [-2,1071; -0,5460]	
Zmiana w średnim tygodniowym stopniu nasilenia świądu w skali ItchRO (Obs) od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI]	-0,286 [-0,6594; 0,0880]	
Zmiana w średnim tygodniowym stopniu nasilenia porannego świądu w skali ItchRO (Obs) od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI]	-0,280 [-0,6769; 0,1163]	
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (U/l)	17,7 [-52,66; 88,09]	
Zmiana poziomu fosfatazy zasadowej od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (U/l)	76,5 [-186,50; 337,64]	
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (μmol/l)	11,3619 [-20,13472; 42,85861]	
Zmiana poziomu bilirubiny bezpośredniej od wartości wyjściowej do 18 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (μmol/l)	8,6009 [-15,59872; 32,80046]	
Zmiana w średnim tygodniowym stopniu nasilenia świądu w skali ItchRO (Obs) od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI] wyniki obserwowane	N=3, 0,00 [-0,6147; 0,6147]	
Zmiana w średnim tygodniowym stopniu nasilenia porannego świądu w skali ItchRO (Obs) od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI] wyniki obserwowane	N=3, -0,032 [-0,4120; 0,3485]	
Zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (U/l)	7,9 [-22,18; 37,89]	
Zmiana poziomu fosfatazy zasadowej od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (U/l)	-32,3 [-79,12; 14,55]	
Zmiana poziomu bilirubiny całkowitej od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (μmol/l)	0,6842 [-4,6058; 5,9741]	
Zmiana poziomu bilirubiny bezpośredniej od 18 do 22 tygodnia terapii, średnia [95% CI] (μmol/l)	1,2217 [-1,8380; 4,2815]	
Stosowanie maraliksiyat wiąże się z redukcją nasilenia świądu i jest ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów.		
Tabela 72. Profil bezpieczeństwa maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a [63].		
Punkt końcowy	Maraliksiyat, N=7	
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	0 (0%)	

Livmarli® (maralixybat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	1 (14,3%)	
Ciężki niedobór masy ciała, n (%)	1 (14,3%)	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	5 (71,4%)	
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów, n (%)		
Pilna potrzeba defekacji	1 (14,3%)	
COVID-19	1 (14,3%)	
Zapalenie jamy nosowej i gardła	1 (14,3%)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (14,3%)	
Ukąszenie stawonoga	1 (14,3%)	
Uszkodzenie powieki	1 (14,3%)	
Abrazja skóry	1 (14,3%)	
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	1 (14,3%)	
Pieluszkowe zapalenie skóry	1 (14,3%)	

ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); GGT - gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-Glutamyl Transferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); TB - bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); DB - bilirubina bezpośrednia (ang. *Direct Bilirubin*); ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline Phosphatase*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); LDL - o małej gęstości lipoprotein (ang. *Low-Density Lipoprotein*); 7α-C4 - 7α-hydroksy-4-cholesten-3-on; CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. *Clinical Xanthoma Scale*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); EAP - Program rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded Access Program*); GALA - ang. *Global Alagille Alliance*; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

14.5.2. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z ANALIZ ZBIORCZYCH

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych analiz zbiorczych, uwzględniających badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania maraliksibatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.

Tabela 73. Charakterystyka i wyniki ze zidentyfikowanych analiz zbiorczych uwzględniających badania o niższej wiarygodności dla stosowania maraliksibatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
Shneider i wsp. 2022 [64]/Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66]	
<u>Analiza zbiorcza Shneider i wsp. 2022 [36]/Kamath i wsp. 2022 [37]/Kamath i wsp. 2022 [38] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na uwzględnienie badań, w których stosowano interwencję wnioskowaną w dawce niższej niż rekomendowana w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli®.</u> <u>Metodyka:</u> Analiza zbiorcza łącząca dane z dwóch badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych (badanie o akronimie IMAGO, NCT01903460 i ITCH, NCT02057692) oraz dwóch faz przedłużonych (IMAGINE, NCT02047318 i IMAGINE II, NCT02117713). Dane ze wszystkich czterech badań zostały połączone, aby przedstawić analizę długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa maraliksibatu. Kryteria włączenia i wykluczenia do wszystkich czterech badań oraz oceniane w nich punkty końcowe opisano powyżej. Analiza skupiała się na długoterminowym wpływie maraliksibatu na skuteczność i bezpieczeństwo podczas badań przedłużonych i w związku z tym w większości podsumowań zebrano dane ze wszystkich czterech badań dla wszystkich dawek maraliksibatu (w zakresie od 140 do 560 µg/kg masy ciała/raz na dobę) bez uwzględnienia pierwotnego randomizowanego leczenia podczas 13-tygodniowych badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą. Zmiany w wynikach skuteczności podsumowano od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. i 72. tygodniu i do końca leczenia. Wybrano te 3 punkty czasowe, ponieważ: (1) tydzień 48. odzwierciedla około roczne doświadczenie w stosowaniu maraliksibatu, co pozwala uniknąć przerw w podawaniu leku z powodu opóźnień administracyjnych w protokole badania, które dotknęły 18 uczestników oraz umożliwia wystarczającą ekspozycję na lek uczestnikom pierwotnie przydzielonym losowo do grupy otrzymującej placebo w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie; (2) tydzień 72. odzwierciedla koniec pierwotnego okresu obserwacji w badaniu IMAGINE, po którym pewna liczba uczestników odmówiła dalszego udziału oraz środek drugiego okresu obserwacji w badaniu IMAGINE II. Aby oszacować istotność zmiany od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu, dopasowano liniowe modele efektów mieszanych z losowymi punktami przecięcia i nachyleniami specyficznymi dla zmian od wartości początkowej (ITCH/IMAGINE II lub IMAGO/IMAGINE). Dla każdego wyniku podano średnią mierzoną metodą najmniejszych kwadratów (skorygowaną), SEM, 95% przedział ufności i wartość p. Na potrzeby analizy bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do wcześniejszego przerwania leczenia oraz będące przedmiotem szczególnego zainteresowania podsumowano jako liczbę zdarzeń, liczbę uczestników z co najmniej 1 zdarzeniem oraz częstość (na osobo-rok obserwacji).	Podawanie maraliksibatu wiązało się z wyraźną poprawą nasilenia świądu i jakości życia.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa		Wnioski	
<u>Skuteczność kliniczna:</u> W wyniku zastosowania maraliksiyat zaobserwowano: - jednopunktowe lub większe zmniejszenie wyniku w skali ItchRO u 73% pacjentów w 48. tygodniu leczenia, wiążąc się z istotnym statystycznie i klinicznie złagodzeniem nasilenia świądu i poprawą jakości życia w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej, przy zastosowaniu wielokrotnych imputacji; - jednopunktowe lub większe zmniejszenie wyniku w skali CSS u 68% pacjentów w 48. tygodniu leczenia, wiążąc się z istotną statystycznie i klinicznie redukcją nasilenia świądu ocenianego w skali CSS w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej. Co więcej, 5/13 pacjentów z okaleczeniami skóry (CSS=4) na początku badania doświadczyło całkowitego ustąpienia świądu (CSS=0) w 48. tygodniu leczenia; - istotne statystycznie obniżenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy oraz poziomu cholesterolu całkowitego oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i wzrostu w skali z-score w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - klinicznie istotny wzrost o 10 punktów lub więcej w kwestionariuszu PedsQL oraz wielowymiarowej skali zmęczenia i modułu do oceny wpływu na rodzinę odpowiednio u 45%, 52% i 56% uczestników; - istotny statystycznie spadek liczby płytek krwi w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - brak istotnych statystycznie różnic w poziomie bilirubiny całkowitej, albuminy i masy ciała w skali z-score w 48. tygodniu leczenia w stosunku do wartości początkowej; - brak korelacji między zmianą poziomu sBA a zmianą wyniku w skali ItchRO lub CSS; - brak istotnych statystycznie zmian w średnim poziomie witamin A, D i E.			
Tabela 74. Zmiana kluczowych wyników od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu stosowania maraliksiyat [64]*.			
Punkt końcowy	Wartość początkowa	Skorygowana zmiana ^a od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu (wielokrotne imputacje) ^b , N=57 ^c	Wartość p
ItchRO(Obs), mediana [IQR]	2,7 [2,4; 3,3]	-1,59 (0,11) [-1,81; -1,36]	<0,0001
CSS, mediana [IQR]	3,0 [2,0; 4,0]	-1,36 (0,16) [-1,67; -1,05]	<0,0001
Kwasy żółciowe w surowicy, mediana [IQR] (umol/L)	181,1 [83,4; 329,0]	-79,88 (17,60) [-114,57; -45,19]	<0,0001
Suma wyniku w kwestionariuszu PedsQL, w ocenie rodzica, mediana [IQR]	63,5 [47,8; 78,2]	10,17 (2,88) [4,48; 15,86]	0,0006
Wielowymiarowa skala zmęczenia, mediana [IQR]	58,6 [45,8; 72,2]	13,97 (3,09) [7,85; 20,08]	<0,0001
Bilirubina całkowita (mg/dL), mediana [IQR]	2,1 [0,9; 7,4]	0,26 (0,58) [-0,89; 1,41]	0,6567
Cholesterol całkowity (mg/dl), mediana [IQR]	309,5 [234,0; 443,0]	-74,78 (30,58) [-135,66; -13,91]	0,0167
Aminotransferaza alaninowa (U/L), mediana [IQR]	130,0 [91,0; 189,0]	38,13 (10,69) [17,08; 59,18]	0,0004
Albumina (g/dl), mediana [IQR]	4,5 [4,3; 4,7]	0,04 (0,05) [-0,06; 0,14]	0,423
Płytki krwi (10 ³ /μl), mediana [IQR]	267,0 [217,0; 382,0]	-38,53 (14,88) [-68,82; -8,23]	0,0143

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
Wzrost w skali z-score, mediana [IQR]	-1,6 [-2,5; -1,0]	0,34 (0,16) [0,01; 0,67]	0,0463	
Masa ciała w skali z-score, mediana [IQR]	-1,3 [-2,0; -0,6]	0,20 (0,13) [-0,06; 0,46]	0,1245	
* dane przedstawione w referencji; ^a Średnia metodą najmniejszych kwadratów, SEM, 95% CI i wartość <i>p</i> na podstawie oddzielnych liniowych modeli mieszanych (losowy punkt przecięcia i nachylenie dla każdego badanego) dla każdej cechy, ze zmienną zależną jako zmianą w stosunku do kontroli wyjściowej dla badania (ITCH/IMAGINE II lub IMAGO/IMAGINE), tydzień (0, 2, 4, 8, 12, 24, 36 i 48), wiek na początku badania i poziom wyjściowy zmiennej zależnej jako współzmiennie; ^b Dziesięć zestawów danych imputowanych zostało wygenerowanych przy użyciu metody wielowymiarowego rozkładu normalnego dla miar ciągłych oraz metody w pełni warunkowej specyfikacji dla metod kategoriowych. Model wielokrotnej imputacji obejmował wszystkie cechy w tygodniach -13, 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36 i 48, badanie (ITCH/IMAGINE II lub IMAGO/IMAGINE), wiek wyjściowy (lata) i płeć; ^c Średnia (SEM) [95% CI]. ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i>); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>). - zmiany obserwowane w 48. tygodniu leczenia zasadniczo utrzymywały się w 72. tygodniu lub pod koniec leczenia; - wśród zaobserwowanych przypadków średnie zmniejszenie wyniku w skali ItchRO(Obs) trwało od 48. tygodnia do 72. tygodnia leczenia [ItchRO[Obs]: -1,61 w 48. tygodniu, -2,00 w 72. tygodniu]; - pod koniec każdego z badań, większość (34/45) uczestników otrzymujących maralixybat w stałej dawce po 48. tygodniu otrzymywała 280 µg/kg masy ciała/raz na dobę, podczas gdy odpowiednio 6 i 5 uczestników otrzymywało mniejsze lub większe dawki.				
Tabela 75. Zmiana od punktu początkowego do wartości mierzonej w 48. tygodniu leczenia, do wartości mierzonej w 72. tygodniu leczenia i do końca leczenia w kluczowych wynikach (badania połączone i obserwowane przypadki) [64]*.				
Punkt końcowy	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu (obserwowane przypadki), N=45	Zmiana od wartości początkowej do wartości mierzonej w 72. tygodniu ^a (obserwowane przypadki), N=41	Zmiana od wartości początkowej do końca badania ^b (obserwowane przypadki), N=45	
	Średnia (SEM) [95% CI]			
ItchRO(Obs)	-1,61 (0,16) [-1,92; -1,30] N=42	-2,00 (0,25) [-2,48; -1,52] N=16	-1,88 (0,15) [-2,18; -1,58] N=45	
CSS	-1,48 (0,23) [-1,93; -1,02] N=44	-1,43 (0,25) [-1,91; -0,94] N=40	-1,64 (0,21) [-2,06; -1,23] N=45	
Kwasy żółciowe w surowicy, (µmol/L)	-62,43 (15,82) [-93,43; -31,43] N=43	-57,61 (16,50) [-89,95; -25,27] N=37	-74,68 (15,05) [-104,18; -45,18] N=45	
Suma wyniku w kwestionariuszu PedsQL, w ocenie rodzica	10,15 (2,57) [5,10; 15,19] N=42	10,69 (2,63) [5,54; 15,85] N=30	8,31 (2,61) [3,21; 13,42] N=44	
Wielowymiarowa skala zmęczenia	14,33 (3,16) [8,14; 20,51] N=35	12,97 (2,70) [7,69; 18,26] N=25	11,27 (3,07) [5,25; 17,29] N=39	

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa				Wnioski
Bilirubina całkowita (mg/dL)	0,18 (0,33) [-0,46; 0,83] N=44	-0,30 (0,25) [-0,79; 0,19] N=37	-0,05 (0,47) [-0,98; 0,87] N=45	
Cholesterol całkowity (mg/dl)	-31,19 (14,82) [-60,23; -2,15] N=42	-38,57 (21,14) [-80,00; 2,86] N=35	-64,58 (17,76) [-99,39; -29,77] N=43	
Aminotransferaza alaninowa (U/L)	49,57 (11,34) [27,35; 71,79] N=44	50,19 (10,18) [30,23; 70,15] N=37	42,22 (14,20) [14,40; 70,05] N=45	
Albumina (g/dl)	-0,04 (0,05) [-0,14; 0,06] N=44	-0,02 (0,05) [-0,11; 0,07] N=37	-0,10 (0,06) [-0,21; 0,02] N=45	
Płytki krwi (10³/μl)	-32,24 (10,59) [-53,00; -11,47] N=42	-37,28 (9,80) [-56,49; -18,07] N=36	-62,53 (13,85) [-89,68; -35,38] N=45	
Wzrost w skali z-score	0,22 (0,06) [0,11; 0,34] N=44	0,29 (0,08) [0,13; 0,44] N=39	0,29 (0,09) [0,11; 0,47] N=45	
Masa ciała w skali z-score	0,13 (0,08) [-0,02; 0,28] N=44	0,17 (0,10) [-0,02; 0,37] N=39	0,13 (0,13) [-0,12; 0,38] N=45	
* dane przedstawione w referencji; ^a Średnia metodą najmniejszych kwadratów, SEM, 95% CI i wartość <i>p</i> na podstawie oddzielnych liniowych modeli mieszanych (losowy punkt przecięcia i nachylenie dla każdego badanego) dla każdej cechy, ze zmienną zależną jako zmianą w stosunku do kontroli wyjściowej dla badania (ITCH/IMAGINE II lub IMAGO/IMAGINE), tydzień (0, 2, 4, 8, 12, 24, 36 i 48), wiek na początku badania i poziom wyjściowy zmiennej zależnej jako współzmiennie; ^b Dziesięć zestawów danych imputowanych zostało wygenerowanych przy użyciu metody wielowymiarowego rozkładu normalnego dla miar ciągłych oraz metody w pełni warunkowej specyfikacji dla metod kategorycznych. Model wielokrotnej imputacji obejmował wszystkie cechy w tygodniach -13, 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36 i 48, badanie (ITCH/IMAGINE II lub IMAGO/IMAGINE), wiek wyjściowy (lata) i płeć; ^c Średnia (SEM) [95% CI]. ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. <i>Itch Reported Outcome Observer</i>); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>). <u>Profil bezpieczeństwa:</u> - podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku, w czterech badaniach nie odnotowano zgonów i wykonano dwa przeszczepy wątroby; - pięćdziesięciu dwóch uczestników (91%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; a w badaniu IMAGINE i IMAGINE II uczestnicy mieli średnio siedem zdarzeń niepożądanych na rok; - zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego wystąpiły u 42 uczestników (74%); 90% zdarzeń niepożądanych miało łagodny stopień nasilenia a odsetek w randomizowanej fazie badań był identyczny u uczestników otrzymujących placebo lub maraliksiyat; - w badaniach rozszerzonej fazy wystąpiły łącznie 33 ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Maraliksiyat odstawiono w odpowiedzi na pojawienie się 10 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia u 9 uczestników we wszystkich badaniach. W przypadku 8/10 zdarzeń niepożądanych badacz stwierdził, że zdarzenie niepożądane było co najmniej prawdopodobnie związane z badanym leczeniem; - nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych doprowadziły do przerwania leczenia u 6 z 9 uczestników.				

Tabela 76. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i zdarzenia niepożądane według grupy leczenia (analiza zbiorcza) [64]*.

Punkt końcowy	Badanie ITCH/IMAGO		Badanie IMAGINE/IMAGINE II		Badania IMAGINE/IMAGINE II łącznie
	Maraliksiyat	Placebo	Maraliksiyat - Maraliksiyat	Placebo - Maraliksiyat	Maraliksiyat
SAE, n/N	1/39	0/18	13/37	20/16	33/53
Średnie SAE w przeliczeniu na pacjenta	0,0	0,0	0,04	1,3	0,6
Wskaźnik SAE (na osobę-rok obserwacji)	0,1	0,0	0,1	0,4	0,2
Uczestnicy z >1 SAE, n (%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	8 (21,6%)	4 (25,0%)	12 (22,6%)
Zdarzenia niepożądane, n	175	71	846	353	1199
Średnia liczba zdarzeń niepożądanych na pacjenta	4,5	3,9	22,9	22,1	22,6
Wskaźnik zdarzeń niepożądanych (na osobę-rok obserwacji)	15,8	14,8	7,7	7,2	7,5
Uczestnicy z >1 zdarzeniem niepożadnym, n (%)^a	35 (89,7)	16 (88,9)	36 (97,3)	16 (100,0)	52 (98,1)

* dane przedstawione w referencji; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*); AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Events*). ^a Jeśli uczestnik doświadczył AE/SAE podczas badania ITCH lub IMAGO, które trwało w okresie przedłużenia, AE/SAE jest liczone tylko w badaniu ITCH lub IMAGO. Uwzględniono wszystkie AE/SAE w badaniach przedłużonych, nawet te po 48. tygodniach.

Analiza Kamath i wsp. 2022 [65]/Kamath i wsp. 2022 [66]

Pacjenci z zespołem Alagille'a mają wyraźnie upośledzony wzrost i dlatego oceniono wpływ długotrwałego leczenia maraliksiybatem na stan odżywienia pacjentów. Wzrost i masę ciała w skali z-score oceniono u pacjentów, którzy uczestniczyli w 3 badaniach klinicznych i ich długoterminowych, otwartych kontynuacjach dotyczących leczenia cholestatycznego świądu w zespole Alagille'a. Uwzględniono tylko pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące wzrostu i masy ciała na początku badania i w 204. tygodniu obserwacji.

Dane były dostępne dla 34 pacjentów ze średnią wyjściową wieku 6,7 (SD=3,8) roku, wzrostem w skali z-score na poziomie -1,66 (1,17) i masą ciała w skali z-score na poziomie -1,46 (0,95). Ogólnie średni wskaźnik wzrostu w skali z-score wzrósł do 1,29 (1,03) w 204. tygodniu ($\Delta=0,37$; $p=0,0004$). Największy przyrost wysokości zaobserwowano wśród osób z najniższym wyjściowym kwartylem z-score, zwiększając się od -3,1 (0,71) na początku badania do 2,38

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
(0,82) w 204. tygodniu ($\Delta=0,72$; $p=0,018$), i wykazano istotną korelację między zmianą wysokości a wysokością początkową ($r=-0,48$; $p=0,004$). Podobnie, większy przyrost masy ciała zaobserwowano przy niższych początkowych wynikach masy w skali z-score, z istotną korelacją między zmianą masy ciała a masą początkową ($r=-0,39$; $p=0,02$). Zmiana w wynikach z-score dla wysokości ciała korelowała ze zmianą w wynikach z-score dla masy ciała; u pacjentów z większym przyrostem masy ciała ($r=0,73$; $p<0,0001$) zaobserwowano większy liniowy wzrost wysokości. Nie było wyraźnych zmian poziomu witaminy D ani albuminy w trakcie leczenia. Wśród pacjentów z sBA <200 mmol/l w 48. tygodniu wzrost w skali z-score wzrósł z -1,58 (1,23) na początku badania do -1,16 (1,00) w 204. tygodniu ($\Delta=0,42$; $p=0,001$), podczas gdy nie odnotowano istotnej statystycznie zmiany wysokości w skali z-score wśród pacjentów z sBA >200 mmol/l.	
Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69]	
<u>Analiza zbiorcza Sokol i wsp. 2021-2023 [67]-[69] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na różne dwkowanie maraliksibaru we włączonych badaniach.</u> <u>Metodyka:</u> Analiza zbiorcza łącząca dane z trzech badań klinicznych wraz z fazami przedłużonymi (ICONIC, ITCH+IMAGINE II, IMAGO+IMAGINE), z okresem obserwacji do 6 lat, mająca na celu zbadanie czynników predykcyjnych długoterminowego przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>, EFS) i przeżycia wolnego od przeszczepu wątroby lub zgonu (ang. <i>Transplant-Free Survival</i>, TFS) u pacjentów z zespołem Alagille'a, N=76. <u>Skuteczność kliniczna:</u> - w ciągu 6 lat leczenia maraliksibatem, 16 pacjentów doświadczyło klinicznie istotnych zdarzeń (10 (13%) pacjentów miało przeszczep wątroby, 3 (4%) – dekomensację czynności wątroby, 2 (3%) - zmarło i 1 (1%) miał chirurgiczne odprowadzenie żółci), a u 60 nie wystąpiło żadne z powyższych zdarzeń; - w okresie 6 lat od rozpoczęcia terapii maraliksibatem EFS został oszacowany na 76% a TFS na 79% ; - zmienne, które najsilniejszymi predyktorami EFS obejmowały: bilirubinę całkowitą (0,82), poziom kwasów żółciowych w surowicy (sBA; 0,74), , zmiana nasilenia świądu od wartości początkowej do 48. tygodnia oraz wiek w chwili rozpoczęcia badania (0,72); podobnie wymienione czynniki były silnymi predyktorami dla TFS; - u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej na poziomie $<6,5$ mg/dl w 48. tygodniu 6-letni wskaźnik EFS wynosił 90% a u tych, którzy mieli bilirubinę całkowitą na poziomie $\geq 6,5$ mg/dl, był istotnie niższy i wynosił 43% ($p<0,0001$); podobnie 6-letni wskaźnik TFS wynosił 94% a u tych, którzy mieli bilirubinę całkowitą na poziomie $\geq 6,5$ mg/dl, był istotnie niższy i wynosił 43% ($p<0,0001$); - u pacjentów ze stężeniem kwasów żółciowych w surowicy (sBA) na poziomie <200 μmol/l w 48. tygodniu 6-letni wskaźnik EFS wynosił 85% a u tych, z poziomem sBA ≥ 200 μmol/l był istotnie niższy i wynosił 49% ($p=0,001$); podobnie 6-letni TFS wynosił 90% u pacjentów ze stężeniem kwasów żółciowych w surowicy (sBA) na poziomie <200 μmol/l w porównaniu z 49% u tych, z poziomem sBA ≥ 200 μmol/l ($p<0,0001$); - u pacjentów z redukcją stężenia kwasów żółciowych w surowicy (sBA) wynoszącą 50% względem wartości wyjściowych, 6-letni wskaźnik EFS wynosił 86% a u tych, z redukcją $<50\%$ był istotnie niższy i wynosił 39% ($p=0,0001$); podobnie 6-letni TFS wynosił 90% u pacjentów z redukcją stężenia kwasów żółciowych o $>50\%$ w porównaniu z 39% u tych, z redukcją $<50\%$ ($p<0,0001$); - redukcja >1 pkt w skali ItchRO(Obs) od wartości początkowej do 48. tygodnia była istotnym predyktorem EFS. Osoby z redukcją o >1 pkt w skali ItchRO(Obs) miały 6-letni istotnie statystycznie wyższy wskaźnik EFS na poziomie 88% w porównaniu z 57% u osób z redukcją o ≤ 1 pkt ($p=0,0046$); - wiek został zidentyfikowany jako predyktor, osoby w wieku poniżej 36. miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia miały istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia ($p=0,0059$); - te same cztery ww. parametry parametry po 48. tygodniach (poziom bilirubiny całkowitej, sBA, zmiana nasilenia świądu w porównaniu z wartością początkową i wiek) były również czynnikami predykcyjnymi dla długoterminowego TFS. Zmiany wyników w skali ItchRO(Obs), bilirubiny i sBA od 48. tygodnia do > 250 tygodnia utrzymywały się stale na poziomie $>0,7$, co sugeruje, że zdolność predykcyjna tych zmiennych była stabilna przez kilka lat, podczas terapii maraliksibatem. W dodatkowych analizach wrażliwości oceniano, czy pacjenci stale	Stężenia bilirubiny całkowitej i poziom kwasów żółciowych w surowicy w 48. tygodniu, a także poprawa w zakresie nasilenia świądu i starszy wiek rozpoczęcia leczenia maraliksibatem były związane z niższym długoterminowym odsetkiem klinicznie istotnych zdarzeń i transplantacji.

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa		Wnioski
utrzymywali się powyżej lub poniżej progu odpowiedzi w 12., 24. i 48. tygodniu, a analizy te wykazały, że zgodność pomiędzy wszystkimi 3 punktami czasowymi była bardzo wysoka dla bilirubiny (92,2%; 95% CI, 84,5; 99,8; $p < 0,0001$), dobra dla świądu (62,1%; 95% CI, 47,3; 76,9; $p < 0,0001$) i umiarkowana dla sBA (46,5 %; 95% CI: 31,0; 62,1; $p < 0,0001$). <u>Ocena związku pomiędzy predyktorami wyników leczenia</u> Stężenie bilirubiny log10 w 48. tygodniu, zmiana wyniku w skali ItchRO(Obs) i sBA w 48. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych były ze sobą skorelowane, przy czym najsilniejszą korelację zaobserwowano pomiędzy bilirubiną log10 w 48. tygodniu a sBA w 48. tygodniu ($r = 0,72$; $p < 0,0001$). Pełne dane dla powyższych 3 zmiennych były dostępne dla 74 dzieci. Agregowanie zmiennych pomogło ponadto przewidzieć EFS. Osoby u których stwierdzono czynniki ochronne (tj. mieszczące się w zakresie progu przewidyującego lepsze wyniki) dla wszystkich 3 zmiennych ($n = 35$) lub 2 zmiennych ($n = 19$) miały 6-letni EFS wynoszący odpowiednio 91% i 87%. Osoby, które miały czynniki protekcyjne dla 1 zmiennej ($n = 10$) lub nie miały żadnych zmiennych ($n = 10$), miały 6-letni EFS wynoszący odpowiednio 51% i 33%. Podobnie, wpływ 1-punktowego zmniejszenia nasilenia świądu w skali ItchRO (Obs) zaobserwowano również w obecności wysokiego poziomu bilirubiny (tj. $> 6,5$ mg/dl) przy 6-letnim EFS wynoszącym 69% w przypadku osób, które osiągnęły w 48. tygodniu 1-punktową redukcję wyniku ItchRO(Obs) w porównaniu z 31% w przypadku tych, którzy nie osiągnęli tej redukcji. Podobne zależności stwierdzono w przypadku TFS.		
Tabela 77. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej dla pacjentów leczonych maraliksibatem z analizy zbiorczej wyników 3 badań klinicznych, wyjściowo i po 48 tygodniach terapii [68].		
	Pacjenci leczeni maraliksibatem, N=76 – dane wyjściowe	Pacjenci leczeni maraliksibatem, N=76 – wyniki po 48 tygodniach
Nasilenia świądu w skali ItchRO(Obs), mediana (IQR)	2,7 (2,1; 3,1)	1,14 (0,24; 1,86)
Z-score dla masy ciała, mediana (IQR)	-1,41 (-2,15; -0,67)	-1,40 (-2,05; -0,63)
Z-score dla wzrostu, mediana (IQR)	-1,50 (-2,29; -0,95)	-1,45 (-2,35; -0,81)
Bilirubina całkowita, mediana (IQR) [mg/dl]	2,3 (0,9; 8,4)	2,0 (0,9; 8,1)
Bilirubina bezpośrednia, mediana (IQR) [mg/dl]	1,7 (0,6; 7,0)	1,7 (0,6; 6,8)
Kwasy żółciowe w surowicy, mediana (IQR) [μmol/l]	184 (78; 361)	100 (43; 194)
Albumina, mediana (IQR) [g/dl]	4,6 (4,3; 4,7)	4,6 (4,3; 4,7)
Aminotransferaza alaninowa, mediana (IQR) [U/l]	134 (95; 193)	181 (125; 237)
Aminotransferaza asparaginianowa, mediana (IQR) [U/l]	130 (96; 185)	155 (110; 209)
Gamma-glutamylotransferaza, mediana (IQR) [U/l]	392 (188; 751)	418 (285; 663)

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa			Wnioski
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany, mediana (IQR)	1,00 (1,00; 1,10)	1,00 (1,00; 1,10)	
Liczba płytek krwi, mediana (IQR) [x10 ⁹ /l]	293 (223; 383)	252 (195; 346)	
Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72]			
Analiza zbiorcza Raman i wsp. 2021 [70]/ Kamath i wsp. 2021 [71]/Kamath i wsp. 2021 [72] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na szczątkowe informacje na temat metodyki oraz zróżnicowane dawkowanie maraliksiyat.			Długoterminowa analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w całej zintegrowanej populacji z zespołem Alagille’a wykazała, że większość TEAE miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Biegunka i ból brzucha były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w większości miały charakter przejściowy i ustępowały bez podejmowania działań.
Metodyka: Analiza zbiorcza danych dotyczących bezpieczeństwa łącząca dane z trzech badań klinicznych fazy II oraz ich faz rozszerzonych, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa klinicznego w zintegrowanej populacji pacjentów z zespołem Alagille’a leczonych maraliksiybatem, N=86. Przeprowadzono analizę danych dotyczących bezpieczeństwa, która obejmowała przegląd zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) oraz dane laboratoryjne, w zintegrowanej populacji dotyczącej bezpieczeństwa, obejmującej 3 badania kliniczne fazy 2 i ich badania rozszerzone z udziałem uczestników leczonych maraliksiybatem w dawce od 66,5 µg/kg masy ciała/raz na dobę do 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę i do 380 µg/kg masy ciała/dwa razy na dobę. Przeprowadzono analizę częściową badań kontrolowanych placebo w celu dalszego zilustrowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Spośród 86 uczestników w zintegrowanej populacji mediana czasu ekspozycji na leczenie wyniosła 32,3 miesiąca (zakres 0,03 - 60,9 miesiąca), co obejmowało uczestników, którzy otrzymywali leczenie przez ≥5 lat. Przeprowadzono również zintegrowaną analizę 13-tygodniowych danych z dwóch badań randomizowanych, kontrolowanych placebo. Profil bezpieczeństwa: - większość TEAE miało nasilenie łagodne do umiarkowanego; - łącznie 22 uczestników miało ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 3 były związane z leczeniem maraliksiybatem; - dziesięciu uczestników miało zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia leczenia, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka i ból brzucha. Zdarzenia te były w większości przemijające (mediana czasu trwania odpowiednio 2 dni i 1 dzień) i ustępowały bez podejmowania dodatkowych działań; - we wszystkich badaniach i dawkach, przerwy w podawaniu maraliksiyat zgłoszono łącznie u 2 pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia żołądkowo-jelitowe (1 z powodu biegunki i 1 z powodu bólu brzucha); - łącznie u 49 (57%) pacjentów wystąpiła biegunka, a u 46 (53%) pacjentów wystąpił ból brzucha. U 33 (38%) pacjentów wystąpiły oba zdarzenia, z czego u 20 (23%) pacjentów oba zdarzenia wystąpiły jednocześnie. Częstość występowania była najwyższa w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie malała w miarę upływu czasu; - dane dotyczące bezpieczeństwa z 13-tygodniowych badań kontrolowanych placebo w zintegrowanej populacji bezpieczeństwa wykazały ogólnie podobną częstość występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowych między grupami. W przypadku odpowiednio grupy przyjmującej maraliksiyat i placebo, przypadki biegunki zgłoszono u 17 (44%) i 9 (50%) pacjentów, natomiast przypadki bólu brzucha zgłoszono u 15 (38%) i 5 (28%) pacjentów; - przegląd danych laboratoryjnych wykazał bezobjawowe samoistne zwiększenie aktywności ALT w surowicy u niektórych uczestników, jednak wzrost ten wydawał się być zgodny z naturalną historią choroby i nie był zależny od dawki. Zwiększenia nie były związane z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny ani następstwami klinicznymi. W przeglądzie danych laboratoryjnych nie zaobserwowano żadnych innych istotnych klinicznie tendencji, w tym zmiany stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.			
Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75]			

Ocena skuteczności klinicznej/profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<u>Analiza zbiorcza Hoskins i wsp. 2023/2024 [73]-[75] nie została uwzględniona w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na szczątkowe informacje na temat metodyki oraz brak danych na temat dawkowania maraliksibatu.</u> <u>Metody:</u> Analiza zbiorcza danych z dwóch badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksibatem, N=63. Kępki żółte oceniano za pomocą Clinician Xanthoma Scale (CXS), a odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie nasilenia żółtaków w skali CXS o ≥ 1 punkt (u pacjentów z obecnymi żółtakami na początku badania) w porównaniu z brakiem odpowiedzi definiowanym jako brak zmian/pogorszenie wyniku w skali CXS. <u>Skuteczność kliniczna:</u> Ogółem 27 z 63 (43%) pacjentów miało kępki żółte na początku badania. Na początku badania wyższy wynik w skali CXS był związany z niższym wiekiem ($p=0,0284$), wyższą bilirubiną całkowitą/bezpośrednią ($p<0,0001$; $p<0,0001$), wyższym sBA ($p=0,0004$), wyższym cholesterolem całkowitym i LDL ($p<0,0001$; $p=0,0556$), niższym HDL ($p=0,0005$), gorszym funkcjonowaniem społecznym w kwestionariuszu PedsQL (PedsQL-SF; $p=0,0193$) i gorszym funkcjonowaniem fizycznym w kwestionariuszu PedsQL (PedsQL-PF, $p=0,0367$). W wyniku zastosowania maraliksibatu odsetek osób bez żółtaków (CXS=0) wzrósł w ciągu 96 tygodni z 60% do 86%, natomiast odsetek z umiarkowanymi żółtakami (CXS 1-2) spadł z 33% do 9%, a odsetek pacjentów z ciężkimi żółtakami (CXS 3-4) obniżył się z 9% do 6% ($p=0,0039$). Dane z obserwacji do 96. tygodnia były dostępne dla 35 osób, z których 14 (40%) miało żółtaki na początku badania. Od wartości początkowej do 96. tygodnia nastąpiło zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (-57 mg/dl, $p=0,0009$) i LDL (-22 mg/dl, $p=0,0041$) oraz zwiększenie stężenia HDL (14 mg/dl, $p<0,0001$). Spośród pacjentów z dostępnymi danymi z 96. tygodnia, u 10/14 (71%) wystąpiła odpowiedź na leczenie w postaci redukcji nasilenia żółtaków. Osoby odpowiadające na leczenie z dostępną oceną QoL ($n=9$) doświadczyły poprawy jakości życia, ocenianej w kwestionariuszu PedsQL-SF (20) i PedsQL-PF (15,4), podczas gdy osoby niereagujące miały niewielką zmianę w PedsQL-SF (1,2) i PedsQL-PF (3,1). W 48. tygodniu u osób odpowiadających na leczenie w porównaniu z osobami nieodpowiadającymi na leczenie stwierdzono obniżony poziom cholesterolu całkowitego (-189 mg/dl w porównaniu z -11 mg/dl; $p=0,0045$).	Nasilenie żółtaków uległo redukcji w wyniku terapii maraliksibatem, a obserwowana redukcja była związana z poprawą jakości życia i cholesterolu całkowitego.

ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); PedsQL - modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*); AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Events*); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*); EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *Event-Free Survival*); TFS - przeżycie wolne od przeszczepu (ang. *Transplant-Free Survival*); sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*).

14.6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA MARALIKSYBATU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania maraliksibatu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa maraliksibatu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);
- Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess).

14.6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli® [76]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponad 280 pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby w wieku od jednego miesiąca do 24 lat było leczonych maraliksibatem w prowadzonych metodą ślepej próby i otwartych badaniach klinicznych, w tym 94 pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) leczonych przez okres do 5 lat i 134 pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) leczonych przez okres do 7 lat.

Profil bezpieczeństwa maraliksibatu jest spójny we wszystkich wskazaniach i grupach wiekowych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z ALGS w wieku powyżej 12 miesięcy były: biegunka (36,0%), a następnie ból brzucha (29,1%). Biegunka (27,7%) i ból brzucha (6,4%) również były najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PFIC w wieku powyżej 12 miesięcy. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym u pacjentów z ALGS w wieku poniżej 12 miesięcy była biegunka (20,0%). U pacjentów z PFIC w wieku poniżej 12 miesięcy również biegunka (23,5%) była najczęstszą reakcją niepożądaną. W przypadku pacjentów z ALGS profil bezpieczeństwa stosowania maraliksibatu jest oparty na zbiorczej analizie danych z przeglądu 5 badań klinicznych z udziałem pacjentów (n=86) w wieku od 1 do 17 lat (mediana 5 lat), mediana czasu ekspozycji wynosiła 2,5 roku (zakres: od 1 dnia do 5,5 roku).

W przypadku pacjentów z PFIC profil bezpieczeństwa opiera się głównie na analizie danych z badania zasadniczego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z PFIC i z dodatkowego badania otwartego (n=93, z 88 pacjentami leczonymi

zalecaną dawką maraliksiyat). Pacjenci leczeni maraliksiybatem byli w wieku od jednego roku do 17 lat (mediana 4 lata); mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 83,5 tygodnia (zakres: od 1,7 do 177,1 tygodnia). Dodatkowe dowody dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa zostały zebrane w przypadku stosowania mniejszej dawki maraliksiyat ($\geq 266 \mu\text{g/kg mc./dobę}$) w badaniu klinicznym II fazy (LUM001-501) i w otwartym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (MRX-800; całkowity czas ekspozycji wynosił do 7 lat).

W grupie wiekowej poniżej pierwszego roku życia 17 pacjentów z ALGS i 10 pacjentów z PFIC było leczonych zalecanymi dawkami maraliksiyat.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłoszone na podstawie tych analiz. Działania niepożądane u pacjentów leczonych maraliksiybatem zestawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstość jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 78. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii maraliksiybatem (produkt leczniczy Livmarli®) u pacjentów z zespołem Alagille'a i pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową [76].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

Wszystkie zgłoszone przypadki biegunki miały nasilenie łagodne do umiarkowanego; u 1 pacjenta z ALGS zgłoszono ciężkie działanie niepożądane w postaci bólu brzucha. Żadne działania niepożądane związane z biegunką lub bólem brzucha nie miały poważnego nasilenia. Biegunka i ból brzucha w większości przypadków występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Zarówno w przypadku pacjentów z ALGS, jak i pacjentów z PFIC mediana czasu trwania biegunki i bólu brzucha wynosiła mniej niż 1 tydzień. Nie obserwowano związku pomiędzy dawką a odpowiedzią w zakresie częstości występowania biegunki lub bólu brzucha. Leczenie przerwano lub zmniejszono dawkę z powodu działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit u 4 (4,7%) pacjentów z ALGS i 3 (6,4%) pacjentów z PFIC i prowadziło do złagodzenia lub ustąpienia działań niepożądanych. Jeden pacjent z PFIC (2,1%) z łagodną biegunką przerwał leczenie; poza tym nie żaden pacjent nie przerwał stosowania produktu leczniczego Livmarli z powodu żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

Jeśli biegunka i (lub) ból brzucha utrzymują się i nie znaleziono żadnej innej przyczyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Należy monitorować stan pacjenta pod kątem odwodnienia i natychmiast leczyć. W przypadku przerwania podawania produktu leczniczego Livmarli®, stosowanie produktu leczniczego Livmarli® można ponownie rozpocząć w zależności od tolerancji, gdy biegunka lub

ból brzucha ulegną złagodzeniu. Zwiększenia aktywności AlAT i AspAT, którym częściowo towarzyszyło zwiększenie stężenia bilirubiny, miały w większości charakter przejściowy i były łagodne lub umiarkowane.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z PFIC, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek w związku z możliwym ryzykiem działań toksycznych powodowanych przez substancję pomocniczą – glikol propylenowy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maraliksiyat działa poprzez hamowanie transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT) i przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych. Z tego powodu stany chorobowe, produkty lecznicze lub procedury chirurgiczne, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego lub krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych, w tym transport soli kwasów żółciowych do kanalików żółciowych, mogą zmniejszać skuteczność maraliksiyat. Z tego powodu nie oczekuje się, aby pacjenci z PFIC2, u których występuje całkowity brak lub brak czynności białka BSEP (ang. Bile Salt Export Pump, pompa eksportująca sole kwasów żółciowych) (tj. u pacjentów z podtypem BSEP3 PFIC2) reagowali na maraliksiyat.

Podczas przyjmowania maraliksiyat jako bardzo częste działanie niepożądane zgłaszano biegunkę. Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Pacjentów należy regularnie monitorować w celu zapewnienia odpowiedniego nawodnienia podczas epizodów biegunki. Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą biegunką wymagających podawania płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej.

U niektórych pacjentów otrzymujących maraliksiyat obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT. U pacjentów należy kontrolować wyniki testów czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem i podczas leczenia maraliksiyatem.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Livmarli® zaleca się oznaczenie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ang. fat-soluble vitamin, FSV) (witaminy A, D, E) i międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR), z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. W przypadku zdiagnozowania niedoboru FSV należy zalecić leczenie suplementacyjne.

Pacjenci z PFIC z zaburzeniami zdolności metabolizowania i (lub) eliminacji glikolu propylenowego (np. pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek, pacjenci w wieku poniżej 5 lat) są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań toksycznych glikolu propylenowego podczas przyjmowania dużych dawek produktu Livmarli. U takich pacjentów zaleca się zmniejszenie dawki produktu Livmarli®; nie należy stosować produktu Livmarli w leczeniu pacjentów z PFIC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Glikol propylenowy i potencjalne ryzyko działań toksycznych

Ten produkt leczniczy zawiera 364,5 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdym mL roztworu doustnego.

ALGS: podanie dawki 380 µg/kg mc. raz na dobę produktu Livmarli spowoduje narażenie na działanie glikolu propylenowego w dawce do 17 mg/kg mc./dobę.

PFIC: Podanie dawki 285 µg/kg mc. dwa razy na dobę produktu Livmarli spowoduje narażenie na działanie glikolu propylenowego w dawce do 26 mg/kg mc./dobę, a podanie dawki 570 µg/kg mc. dwa razy na dobę produktu Livmarli spowoduje narażenie na działanie glikolu propylenowego w dawce do 50 mg/kg mc./dobę.

Przy ocenie potencjalnego ryzyka działań toksycznych glikolu propylenowego, zwłaszcza u pacjentów z ograniczoną zdolnością metabolizowania lub wydalania glikolu propylenowego, należy wziąć pod uwagę całkowite ilości glikolu propylenowego ze wszystkich leków i suplementów diety, w tym roztworu doustnego Livmarli (np. u pacjentów w wieku poniżej 5 lat lub osób ze zmniejszoną czynnością nerek lub wątroby). Jednoczesne podawanie z jakimkolwiek substratem dehydrogenazy alkoholowej, takim jak etanol, może zwiększać ryzyko działań toksycznych glikolu propylenowego.

Zdarzenia niepożądane związane z potencjalnym działaniem toksycznym glikolu propylenowego to np. hiperosmolalność (z kwasicą mleczanową lub bez kwasicy mleczanowej), zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostrą niewydolność nerek; kardiotoxyczność (arytmia, niedociśnienie); depresję ośrodkowego układu nerwowego (depresja, śpiączka, drgawki), depresję oddechową, duszność; zaburzenia czynności wątroby; reakcję hemolityczną (hemoliza wewnątrznaczyniowa) i hemoglobinurię; lub zaburzenia wielonarządowe. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych możliwego działania toksycznego glikolu propylenowego.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o badania in vitro maraliksibat jest inhibitorem OATP2B1. Nie można wykluczyć zmniejszenia wchłaniania substratów OATP2B1 (np. fluwastatyna lub rozuwastatyna) po podaniu doustnym w wyniku hamowania OATP2B1 w żołądku i jelitach. W razie konieczności należy rozważyć kontrolowanie działania substratów OATP2B1.

W oparciu o badania in vitro maraliksibat jest również inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu nie można wykluczyć zwiększenia stężenia substratów CYP3A4 w osoczu (np. midazolam, symwastatyna) i zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania takich związków.

Maraliksiyat, będący inhibitorem wchłaniania kwasów żółciowych, nie był w pełni oceniany w zakresie możliwych interakcji z kwasem żółciowym o nazwie kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA).

Maraliksiyat jest wchłaniany w minimalnym stopniu, nie ulega znacznemu metabolizmowi i nie jest substratem transporterów substancji czynnych. Z tego względu nie wiadomo, czy inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze mają wpływ na dyspozycję maraliksiyat. Maraliksiyat nie hamuje ani nie indukuje cytochromu P450 u pacjentów. Z tego powodu nie przewiduje się, aby maraliksiyat wpływał na dyspozycję jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na drodze tych mechanizmów. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Brak danych dotyczących stosowania maraliksiyat u kobiet podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały ani bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Nie przewiduje się wpływu na płód w okresie ciąży, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na maraliksiyat jest minimalna. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Livmarli® w okresie ciąży.

Karmienie piersią:

Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na maraliksiyat u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Ze względu na zawartość glikolu polipropylenowego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Livmarli® w okresie karmienia piersią..

Płodność: Brak danych klinicznych dotyczących wpływu maraliksiyat na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego wpływu na płodność lub reprodukcję.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Livmarli® nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przedawkowanie

Maraliksiyat jest wchłaniany z przewodu pokarmowego w minimalnych ilościach i nie oczekuje się przedawkowania w przypadku dużych stężeń substancji czynnej w osoczu. Pojedyncze dawki do 500 mg, które są około 18-krotnie większe niż zalecana dawka, były podawane zdrowym dorosłym uczestnikom i nie powodowały żadnych działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych.

Produkt leczniczy Livmarli zawiera glikol propylenowy; przedawkowanie produktu może spowodować przedawkowanie glikolu propylenowego. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych objawów

toksyczności spowodowanej przez glikol propylenowy. W przypadku przedawkowania glikol propylenowy można usunąć z organizmu poprzez dializę.

Streszczenie (ang. *European Public Assessment Report, EPAR*). Przegląd wiedzy na temat leku Livmarli® i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej [77]

Produkt leczniczy Livmarli® jest lekiem stosowanym w leczeniu pacjentów w wieku od 2 miesięcy ze świądem cholestatycznym (intensywnym świądem spowodowanym odkładaniem się żółci) wywołanym przez zespół Alagille'a. Stosuje się go także w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej u pacjentów w wieku 3 miesięcy i starszych.

Stosowanie leku Livmarli należy rozpoczynać i prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobami wątroby, takimi jak zespół Alagille'a i postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową. Lek wydawany na receptę.

Lek Livmarli jest dostępny w postaci roztworu doustnego. Dawka zależy od leczonej choroby. W przypadku wystąpienia u pacjenta niektórych działań niepożądanych może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono poprawy po 3 miesiącach, lekarz powinien rozważyć inne leczenie.

U pacjentów z zespołem Alagille'a najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Livmarli (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów) to biegunka i ból brzucha. U pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową biegunka może wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów, a ból brzucha u 1 na 10 pacjentów. Zespół Alagille'a i postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową to choroby zagrażające życiu, w przypadku których możliwości leczenia są ograniczone. Ponieważ obie choroby są bardzo rzadkie, badania były niewielkie i podlegały ograniczeniom, jednak wykazano, że lek Livmarli skutecznie zmniejsza ilość kwasu żółciowego we krwi pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową i łagodzi objawy, takie jak intensywne swędzenie, u pacjentów cierpiących na którąkolwiek z tych chorób. Chociaż dane na temat bezpieczeństwa stosowania leku Livmarli są ograniczone i konieczne jest zebranie dalszych informacji, obserwowane do tej pory działania niepożądane uznaje się za możliwe do zaakceptowania. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Livmarli przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Lek Livmarli dopuszczono do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Wynika to z faktu, że nie można było uzyskać pełnych informacji o leku Livmarli z uwagi na rzadkie występowanie choroby. Co roku Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie potrzeby uaktualni niniejsze ogólne informacje. Ponieważ lek Livmarli został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach, firma wprowadzająca lek Livmarli do obrotu dostarczy coroczne aktualizacje zawierające nowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Livmarli. Ponadto firma przeprowadzi badanie w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa

stosowania i skuteczności leku w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową oraz przedłoży wyniki takiego badania.

Pan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla chlorku maraliksiyat [78]

Firma Mirum Pharmaceuticals dokonała przeglądu i analizy danych dotyczących zdarzeń niepożądanych pochodzących z badań klinicznych zawartych we wniosku o dopuszczenie do obrotu, oceniających maraliksiyat w leczeniu pacjentów z cholestatyczną chorobą wątroby (N=280). Dokonano przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa (zintegrowana analiza danych dotyczących bezpieczeństwa) z połączonej populacji pacjentów uczestniczących w 14 badaniach (spośród których ponad 200 uczestników stanowiły dzieci i noworodki).

Ważne zidentyfikowane ryzyka: nie zidentyfikowano.

Istotne potencjalne ryzyka związane ze stosowaniem maraliksiyat:

- Hepatotoksyczność - obecnie nie jest znany żaden mechanizm działania maraliksiyat, który mógłby potencjalnie powodować hepatotoksyczne skutki. Obecnie nie ma dowodów na to, że maraliksiyat powoduje podwyższenie poziomu bilirubiny u pacjentów z ALGS lub PFIC;
- błędy w podawaniu leków wynikające z błędnego dawkowania (pacjenci z PFIC).

Brakujące dane:

- długoterminowe bezpieczeństwo;
- długoterminowe bezpieczeństwo przewlekłej ekspozycji na glikol propylenowy u pacjentów z PFIC w wieku od 3 miesięcy do 5 lat.

Zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym obserwowane w przypadku maraliksiyat – biegunka i ból brzucha - mają podłoże mechaniczne i są związane ze zwiększonym stężeniem kwasów żółciowych w jelicie grubym, a zatem nie są nieoczekiwane. Uważa się, że mają one minimalny wpływ kliniczny na pacjentów w stosunku do ciężkości leczonych wskazań. Zgodnie z poprzednim programem klinicznym dotyczącym hipercholesterolemii u dorosłych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w programie klinicznym dotyczącym cholestatycznych chorób wątroby są skurcze/ból brzucha i biegunka/luźne stolce. Żadne związane z leczeniem biegunki lub bóle brzucha nie były ciężkie (tj. ≥ 3 stopnia nasilenia), a tylko jeden pacjent (1,2% populacji, którą poddano analizie bezpieczeństwa, N=86) otrzymał leczenie zwalczające ból brzucha ≥ 3 stopnia nasilenia. Na podstawie danych z okresu do 4 lat leczenia nie wykazano, aby zdarzenia te nasilały się wraz ze zwiększaniem dawki lub czasem ekspozycji na leczenie. Ponadto zdarzenia te ustępowały w czasie krótszym niż tydzień co wskazuje, że mają charakter przejściowy (mediana czasu trwania biegunki wynosiła 2 dni a ból brzucha - 1 dzień) i

u większości uczestników ustępują już w trakcie leczenia. Żadne zdarzenia związane z bólem brzucha lub biegunką nie spowodowały przerwania stosowania maraliksiyat, co sprawia, że nie są obecnie uważane za ważny problem dotyczący bezpieczeństwa.

Powyższe zagrożenia dla przewodu pokarmowego nie wymagają dalszej charakterystyki i będą monitorowane w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii — poprzez wykrywanie sygnałów i zgłaszanie działań niepożądanych. Środki minimalizacji ryzyka zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli® są uważane za część standardowej praktyki klinicznej i obejmują:

- punkt 4.4: „Podczas przyjmowania maraliksiyat jako bardzo częste działanie niepożądane zgłaszano biegunkę (patrz punkt 4.8). Biegunka może prowadzić do odwodnienia. Pacjentów należy regularnie monitorować w celu zapewnienia odpowiedniego nawodnienia podczas epizodów biegunki”;
- punkt 4.8: „Jeśli biegunka i (lub) ból brzucha utrzymują się i nie znaleziono żadnej innej przyczyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Należy monitorować stan pacjenta pod kątem odwodnienia i natychmiast leczyć. W przypadku przerwania podawania produktu leczniczego Livmarli®, stosowanie produktu leczniczego Livmarli® można ponownie rozpocząć w zależności od tolerancji, gdy biegunka lub ból brzucha ulegną złagodzeniu (patrz punkt 4.2)”.

Ponadto w ulotce dołączonej do opakowania znajdują się następujące wskazówki dla pacjentów i opiekunów (część 2):

- „Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli biegunka nasili się podczas przyjmowania leku Livmarli®. Jeśli wystąpi biegunka, pij dużo płynów, aby się nie odwodnić”.

Obecnie nie jest znany żaden mechanizm działania maraliksiyat, który mógłby potencjalnie powodować działania hepatotoksyczne. Z kolei dane z długoterminowych badań rozszerzonych u uczestników z zespołem Alagille'a wskazują, że najczęściej zgłaszanym zdarzeniem prowadzącym do przerwania leczenia maraliksiyatem było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (6 uczestników, 7,1%). Zdarzenia uznano za związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem maraliksiyatem, jednakże duża zmienność aktywności aminotransferazy alaninowej, obserwowana w naturalnej historii przebiegu choroby, może być alternatywnym wytłumaczeniem wystąpienia tego typu zdarzeń. Biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko hepatotoksyczności, w informacji o produkcie zaleca się ciągły nadzór nad bezpieczeństwem wątroby i planuje się ocenę za pomocą dodatkowych środków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Co istotne, dane laboratoryjne wykazały podwyższenie poziomu transaminaz u niektórych uczestników cierpiących na zespół Alagille'a podczas leczenia, ale większość wartości uznano za nieistotne. Zgłoszono poważne zdarzenia niepożądane lub autoimmunologiczne zapalenie wątroby (u jednego uczestnika) i przewlekłą niewydolność wątroby (u jednego uczestnika). Podczas długoterminowych badań

rozszerzonych, 6 (7,1%) uczestników przerwało badanie z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, które oceniono jako związane lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Porównanie historii naturalnej przeprowadzone przez Kamath i wsp. 2020 wykazało, że podwyższenie poziomu ALT jest powszechne w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a i nie było istotnej różnicy w poziomie ALT bez względu na to czy pacjenci przyjmowali leczenie maraliksiybatem czy nie ani w zależności od zwiększającej się dawki maraliksiybatu. Nie są znane żadne efekty addytywne ani synergistyczne z innymi lekami po wprowadzeniu leczenia maraliksiybatem.

Obecnie nie ma danych dotyczących przewidywalności hepatotoksyczności lub czynników, które mogłyby zwiększać jej ryzyko po podaniu maraliksiybatu. Jednak wczesne wykrycie podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych może złagodzić występowanie hepatotoksyczności i w związku z tym należy monitorować czynność wątroby u pacjentów przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia maraliksiybatem. Ponadto zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby lub (postępującą) dekompensacją.

Jednak ze względu na ogólnie małą liczebność próby w badaniach klinicznych oraz chorobę podstawową, która może również wpływać na parametry czynności wątroby, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków i potrzeba więcej danych, aby stwierdzić, czy maraliksiyat wiąże się z ryzykiem hepatotoksyczności. W przypadku potwierdzenia, hepatotoksyczność będzie miała wpływ na stosunek korzyści do ryzyka. W związku z tym hepatotoksyczność została uwzględniona w Planie Zarządzania Ryzykiem jako ważne potencjalne ryzyko.

Ponadto, w Planie Zarządzania Ryzykiem wykazano brak wystarczających informacji, pozwalających powiązać leczenie maraliksiybatem z potencjałem rakotwórczym. Częstość występowania gruczolaka i raka oskrzelikowo-pęcherzykowego była większa u samców myszy RasTG, którym podawano maraliksiyat w dawce 25 mg/kg masy ciała/dobę w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki maraliksiybatu szczurom, obserwowano zmiany nabłonka błony śluzowej przewodu pokarmowego, które teoretycznie mogły wskazywać na ryzyko przyszłej transformacji rakotwórczej. Jednak częstość występowania tych wyników nadal mieściła się w zakresie częstości obserwowanych w historycznych grupach kontrolnych tego szczepu myszy i chociaż implikacje tego odkrycia dla oceny ryzyka dla ludzi są nieznane, nie można wykluczyć, że te wyniki są związane z leczeniem maraliksiybatem. Od 5 lat nie zaobserwowano u ludzi żadnych nowotworów przewodu pokarmowego. W oparciu o tę sytuację „potencjał rakotwórczy” uznaje się za brakujące informacje.

Przedstawiono rutynowe środki minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem leku Livmarli® wraz z proponowanymi badaniami mającymi na celu zdobycie większej wiedzy na temat zagrożeń:

- konkretne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania, zawarte w ulotce dołączonej do opakowania i w Charakterystyce Produktu Leczniczego skierowane do pacjentów i pracowników służby zdrowia;
- ważne porady dotyczące opakowania leku, w tym ulotki dołączonej do opakowania;
- dozwolona wielkość opakowania — ilość leku w opakowaniu jest dobrana tak, aby zapewnić prawidłowe stosowanie leku;
- status prawny leku — sposób, w jaki lek jest dostarczany pacjentowi (np. na receptę lub bez) może pomóc zminimalizować związane z nim ryzyko;
- informacje o działaniach niepożądanych zbierane w sposób ciągły i regularnie analizowane, w tym ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie, aby w razie potrzeby można było podjąć odpowiednie działania na czas.

Podsumowując, w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) nie zidentyfikowano żadnego ważnego zagrożenia, jako ważne potencjalne zagrożenie uznano hepatotoksyczność a dla oceny potencjału rakotwórczego brakuje informacji.

Ulotka informacyjna wydana przez Amerykańską Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) [79]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje aktualizowane były w listopadzie 2024 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Livmarli® ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują:

- leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 3 miesięcy i starszych;
- leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC)

Przeciwwskazania – pacjenci z wcześniejszymi lub czynnymi zdarzeniami dekompensacji wątroby (np. krwotok z żyłaków, wodobrzusze, encefalopatia wątrobową).

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Hepatotoksyczność – należy wykonać podstawowe testy wątrobowe i często monitorować pacjentów przez pierwsze 6 do 8 miesięcy po rozpoczęciu terapii oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w trakcie leczenia. Jeśli wystąpią nieprawidłowości w testach wątrobowych lub objawy klinicznego zapalenia wątroby, rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W przypadku utrzymujących się lub nawracających nieprawidłowości w testach wątrobowych w stosunku do wartości wyjściowych, należy przerwać stosowanie leku LIVMARLI. Często monitorować pacjentów

z wyrównaną marskością wątroby. Trwale odstawić lek LIVMARLI, jeśli wystąpi zdarzenie dekompensacji wątroby;

- Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: Rozważ zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia LIVMARLI, jeśli u pacjenta występuje uporczywa biegunka lub ból brzucha, lub biegunka z krwawymi stolcami, wymioty, odwodnienie wymagające leczenia lub gorączka. Rozważ przerwanie leczenia LIVMARLI, jeśli biegunka lub ból brzucha utrzymują się i nie zidentyfikowano żadnej alternatywnej etiologii.
- Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (FSV): Określ poziomy wyjściowy i monitoruj je w trakcie leczenia. Suplementuj, jeśli zaobserwowano niedobór. Jeśli niedobór FSV utrzymuje się lub pogarsza pomimo suplementacji FSV, rozważ przerwanie leczenia LIVMARLI.
- Złamania: Rozważ przerwanie leczenia LIVMARLI i suplementację FSV. LIVMARLI można wznowić po skorygowaniu niedoboru FSV i utrzymaniu skorygowanych poziomów.
- Krwawienie: Przerwij leczenie LIVMARLI. Leczenie można wznowić, jeśli niedobór FSV zostanie skorygowany i krwawienie ustąpi.
- Ryzyko toksyczności glikolu propylenowego (pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 5 lat): Całkowite dzienne spożycie glikolu propylenowego należy wziąć pod uwagę w celu kontrolowania ryzyka toksyczności glikolu propylenowego. Monitoruj pacjentów pod kątem objawów toksyczności glikolu propylenowego. Przerwij stosowanie maraliksiyat, jeśli podejrzewasz toksyczność.

Działania/zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) są:

- u pacjentów z ALGS: biegunka, ból brzucha, wymioty, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych, krwawienia z przewodu pokarmowego i złamanie kości;
- u pacjentów z PFIC: biegunka, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, bóle brzucha, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, krwimocz i złamanie kości.

Interakcje maraliksiyat z innymi lekami

- żywice wiążące kwasy żółciowe mogą wiązać się z maraliksiyatem w jelicie. Żywice wiążące kwasy żółciowe (np. cholestyraminę, kolesewelam lub kolestypol) należy podawać co najmniej 4 godziny przed lub 4 godziny po podaniu produktu Livmarli®;
- maraliksiyat jest inhibitorem OATP2B1 na podstawie badań *in vitro*. Nie można wykluczyć zmniejszenia wchłaniania substratów OATP2B1 po podaniu doustnym (np. statyn) z powodu hamowania OATP2B1 w przewodzie pokarmowym.

Zastosowanie produktu leczniczego Livmarli® w specyficznych populacjach

- ciąża: nie oczekuje się, aby stosowanie produktu Livmarli® przez matkę w zalecanej dawce klinicznej powodowało wymierną ekspozycję płodu, ponieważ wchłanianie ogólnoustrojowe po podaniu

doustnym jest niskie. Maraliksiyat może hamować wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Należy monitorować poziomy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i uzupełniać ich spożycie. W badaniach reprodukcji na zwierzętach nie zaobserwowano wpływu na rozwój. Szacunkowe podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych we wskazanej populacji jest wyższe niż w populacji ogólnej, ponieważ zespół Alagille'a jest chorobą autosomalną dominującą. Szacunkowe podstawowe ryzyko poronienia we wskazanej populacji nie jest znane. W populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%;

- karmienie piersią: Livmarli® wchłania się słabo po podaniu doustnym i nie oczekuje się, aby karmienie piersią powodowało narażenie niemowlęcia na maraliksiyat w zalecanej dawce. Brak danych dotyczących obecności leku Livmarli® w mleku kobiecym, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wpływu na laktację. Należy wziąć pod uwagę korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także zapotrzebowanie matki na produkt Livmarli® oraz wszelkie potencjalne działania niepożądane produktu Livmarli® na dziecko karmione piersią lub choroby podstawowej matki;
- zastosowanie pediatryczne: bezpieczeństwo i skuteczność produktu Livmarli® w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a zostały ustalone u dzieci i młodzieży w wieku 3 miesięcy i starszych. Stosowanie leku Livmarli® w tej populacji jest poparte dowodami z badania pacjentów w wieku od 1 do 15 lat (N=31), które obejmowało 18 tygodni otwartego leczenia, po którym nastąpił 4-tygodniowy kontrolowany placebo okres karencji i kolejne 26 tygodni. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z czterech badań z udziałem pacjentów w wieku do 21 lat (N=55). Stosowanie produktu Livmarli® u pacjentów w wieku od 3 do <12 miesięcy jest poparte otwartym, wieloośrodkowym badaniem produktu Livmarli®, które wykazało podobny profil bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki jak u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku >12 miesięcy. Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Livmarli® nie zostały określone u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy;
- zastosowanie geriatryczne: nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Livmarli® w leczeniu świądu w zespole Alagille'a u dorosłych pacjentów w wieku 65 lat i starszych;
- zaburzenia czynności wątroby: badania kliniczne produktu Livmarli® obejmowały pacjentów z zespołem Alagille'a lub PFIC z początkowymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Livmarli® u pacjentów z klinicznie istotnym nadciśnieniem wrotnym oraz u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. Lek LIVMARLI jest przeciwwskazany u pacjentów z wcześniejszymi lub czynnymi zdarzeniami dekompensacji wątroby.

Dodatkowo, na stronie Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w dokumencie dotyczącym najważniejszych informacji o leku Livmarli® (ang. *Highlights of Prescribing Information*, HPI) jako najczęstsze działania niepożądane, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych produktem leczniczym Livmarli® zgłaszano biegunkę (55,8%), ból

brzucha, w tym dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu (53,5%), wymioty (40,7%), mdłości (8,1%), niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, nieprawidłowy/podwyższony poziom transaminaz (18,6%), krwawienie z przewodu pokarmowego, w tym hematochezja, krwotok z przewodu pokarmowego, smoliste stolce (10,4%), pęknięcie kości, złamanie żebra, złamanie ręki, kości ramiennej, złamanie przedramienia, obojczyka (9,3%) [15].

Sygnały o zdarzeniach niepożądanych zgłoszona na stronie FDA [80]

Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) w przypadku maraliksiyat to krwotoki. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.

Baza WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) [81]

Do bazy WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) do marca 2025 roku zgłoszono łącznie 683 raporty dotyczące podejrzewanych działań niepożądanych u osób stosujących maraliksiyat. Najwięcej zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (w tym najczęściej świąd, n=226), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (N=190), nieprawidłowości w wynikach badań (N=155) oraz urazy, zatrucia i reakcje w miejscu podania leku (N=178).

Tabela 79. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących maraliksiyat raportowane do bazy WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) [81].

Rodzaj podejrzanego działania niepożądanego	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie, N (%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 (0 %)
Zaburzenia pracy serca	3 (0%)
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	3 (%)
Zaburzenia narządu wzroku	4 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	190 (15%)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	143 (11%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	41 (3%)
Zaburzenia układu immunologicznego	4 (0%)
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	93 (7%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	178 (14%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	155 (12%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	42 (3%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14 (1%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	3 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego	24 (2%)
Problemy z produktem	9 (1%)
Zaburzenia psychiczne	27 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 (0%)

Rodzaj podejrzanego działania niepożądanego	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie, N (%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	39 (3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	226 (18%)
Okoliczności społeczne	4 (0%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	42 (3%)
Choroby naczyniowe	5 (0%)

14.7. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne z meta-analizą: Munhata i wsp. 2022 oraz Imran i wsp. 2025, których wyniki zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

Zidentyfikowano wszystkie badania pierwotne uwzględnione w ww. opracowaniach, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Tabela 80. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie maraliksibatu w populacji pacjentów z zespołem Alagille'a.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z meta-analizą			
Munhata i wsp. 2022 [82]	<u>Cel przeglądu:</u> zestawienie nowych terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjentów pediatryczni w wieku 18 lat lub młodszy, dowolnej płci, z zespołem Alagille'a, którzy przeszli interwencje blokerami transporterów kwasów żółciowych w jelicie krętym z powodu cholestatycznej choroby wątroby.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science i Cochrane Library systematycznie przeszukiwane od momentu powstania do 23 października 2022 roku; - strategia wyszukiwania łączyła hasła „Alagille syndrome”, „therapeutics”, „treatment” lub „therapy”. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania kliniczne obejmujące populację pediatryczną z zespołem Alagille'a, która przeszła interwencje blokerami transporterów kwasów żółciowych w jelicie krętym; - nie zastosowano żadnych ograniczeń językowych; badania w języku innym niż angielski zostały przetłumaczone na język angielski za pomocą Tłumacza Google. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	Zidentyfikowano łącznie 1621 badań, z których przed selekcją usunięto 329 duplikatów. W fazie selekcji przejrano łącznie 1292 tytuły i streszczenia. Spośród nich 1245 badań zostało wykluczonych przed przeglądem pełnych tekstów, ponieważ tytuły i streszczenia nie uzasadniały włączenia. Po analizie 47 pełnotekstowych opracowań, ostatecznie włączono cztery badania, w których badano skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych środków farmakologicznych u pacjentów z zespołem Alagille'a - 3 badań dla maraliksibatu: badania ICONIC oraz badań ITCH i IMAGO, wraz z ich fazami przedłużonymi oraz jednego badania dla odewiksibatu. <u>Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla stosowania maraliksibatu.</u> <u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u> - Gonzales i wsp. 2021 stwierdzili, że w randomizowanym okresie odstawienia, pomiędzy 19. a 22. tygodniem badania, grupa pacjentów otrzymujących placebo wykazała znaczny wzrost poziomu sBA o 94 µmol/l (95% CI: 23; 164) i wyniku w skali nasilenia świądu o 1,7 punktu (95% CI: 1,2; 2,2). Wśród pacjentów z ramienia placebo lub interwencji wnioskowanej, u których sBA ≥50% od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18. tygodniu, średnia różnica w sBA wynosiła 117 µmol/l (95% CI: 232; -2) w randomizowanym okresie odstawienia. Łącznie u 20 z 27 pacjentów (74%), w wyniku leczenia maraliksibatem nastąpiła poprawa w odpowiedzi na leczenie o ≥1 punkt w skali oceny objawów świądu. Średnia zmiana wyniku w wielowymiarowej skali zmęczenia była istotnie wyższa o +25,8 punktów u osób odpowiadających na leczenie w porównaniu do -

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- badania kohortowe (retrospektywne lub prospektywne), serie przypadków, opisy przypadków, przeglądy systematyczne, meta-analizy, krótkie doniesienia i listy do redaktorów. <u>Oceniane interwencje:</u> - maraliksiyat; - odewiksiyat.	3,1 u osób nieodpowiadających na leczenie. U pacjentów, którzy kontynuowali doustne przyjmowanie maraliksiyat, poprawa utrzymywała się do 204. tygodnia; - Shneidera i wsp. 2022 odnotowali istotne zmniejszenie zgłaszanej przez obserwatorów punktacji w skali ItchRO o -1,59 (95% CI: -1,81; -1,36) i skali <i>Clinical Scratch Score</i> (CSS) o -1,36 (95% CI: -1,67; -1,05) od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu badania. Poziom sBA również uległ znacznemu zmniejszeniu od wartości początkowej do wartości mierzonej w 48. tygodniu o -78,88 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -114,57; -45,19). Wyniki w skali PedsQL wykazały znaczną poprawę +10,17 punktów (95% CI: 4,48; 15,86). Wynik wielowymiarowej skali zmęczenia również uległ znacznej poprawie o 13,97 pkt (95% CI: 7,85; 20,08). Podobne tendencje odnotowano w przypadku długotrwałego podawania w 72. tygodniu; - Gonzales i wsp. 2021 stwierdzili głównie objawy żołądkowo-jelitowe po doustnym podawaniu maraliksiyat. Leczenie maraliksiyatem prowadziło jedynie do samoograniczających się działań niepożądanych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W analizie zbiorczej Shneider i wsp. 2022 odnotowali 15,8% częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (9/57 pacjentów); spośród nich sześciu pacjentów wykazało wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) lub bilirubiny całkowitej (TB). W przeglądzie uwzględniono także wyniki dla stosowania odewiksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a – Baumann i wsp. 2021. Wyniki wykazały, że średni poziom sBA w całej kohorcie pacjentów pod koniec 4-tygodniowej terapii wyniósł $-123 \pm 118 \mu\text{mol/l}$ (95%: -394; -15). U 5/6 pacjentów z zespołem Alagille'a odnotowano zmniejszenie średniego poziomu sBA. Ponadto, zaobserwowano poprawę w zakresie nasilenia świądu i zaburzeń snu po doustnym podaniu odewiksiyat. Dwóch pacjentów (33,33%), którzy otrzymali odewiksiyat w dawce 200 $\mu\text{g/kg}$, miało podwyższone poziomy ALT/AST, które były obecne już na początku badania i utrzymywały się do końca 4-tygodniowego okresu leczenia. <u>W meta-analizie uwzględniono 3 badania dla maraliksiyat i jedno badanie dla odewiksiyat. Meta-analizowano zmianę wartości parametrów dotyczących skuteczności w momencie zakończenia danego badania względem wartości wyjściowych.</u> <u>Wyniki meta-analizy:</u> - <u>kwasy żółciowe w surowicy</u>: wykazano istotne statystycznie obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy w wyniku zastosowania rozpatrywanych interwencji (MD=-75,804; 95% CI: -104,726; -46,881; $p<0,0001$) a uzyskane wyniki nie były heterogenne ($\tau^2=0$, $I^2=0\%$); - <u>skala swędzenia ItchRO (Obs)</u>: wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia swędzenia ocenianego w skali ItchRO(Obs) w wyniku zastosowania rozpatrywanych interwencji (MD=-1,873; 95% CI: -2,161; -1,585, $p<0,0001$) a uzyskane wyniki nie były heterogenne ($\tau^2=0$, $I^2=0\%$); - <u>wielowymiarowa skala zmęczenia</u>: wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku w wielowymiarowej skali zmęczenia, co sugeruje redukcję odczuwanego przez pacjentów

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			zmęczenia w wyniku zastosowania rozpatrywanych interwencji (MD=11,41; 95% CI: 5,43; 17,38; p=0,002), a uzyskane wyniki nie były heterogenne ($\tau^2=0$, $I^2=0\%$); - <u>jakość życia w skali PedsQL</u>: wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w skali PedsQL w wyniku zastosowania rozpatrywanych interwencji (MD=8,321; 95% CI: 3,255; 13,388; p=0,0013), a uzyskane wyniki nie były heterogenne ($Z=3,22$, $\tau^2=0$, $I^2=0\%$); - <u>ALT</u>: wykazano istotną statystycznie zmianę w poziomie ALT w wyniku zastosowania rozpatrywanych interwencji ale wyniki ALT były nadal wysokie wśród osób, które przeszły leczenie stąd trudno wyciągnąć wnioski (MD=40,306; 95% CI: 13,241; 67,37; p=0,0035). Występowała umiarkowana niejednorodność uzyskanych wyników ($Z=2,92$, $\tau^2=0$, $I^2=41,1\%$); - <u>bilirubina całkowita</u>: wykazano brak istotnych statystycznie różnic w poziomie bilirubiny całkowitej w wyniku zastosowania rozpatrywanych interwencji (MD=-0,083; 95% CI: -0,935; 0,769; p=0,849), a uzyskane wyniki nie były heterogenne ($\tau^2=0$, $I^2=0\%$). Wnioski: Podczas stosowania rozpatrywanych interwencji, nastąpiła znaczna poprawa nasilenia świądu, ocenianego w skali ItchRO(Obs) o 1,8 punktu. Poprawa ta wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) o -75,8 $\mu\text{mol/l}$ oraz poprawą wszystkich wskaźników jakości życia. Dalsze badania mogą odpowiedzieć na pytanie czy rozłożenie leczenia na dwie dawki w ciągu doby zamiast jednej, pomoże zmniejszyć skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego, przy jednoczesnym zachowaniu pozytywnego wpływu na zmniejszenie nasilenia świądu i poziomu sBA.
Imran i wsp. 2025 [83]	<u>Cel przeglądu:</u> podsumowanie istniejących danych dotyczących skuteczności inhibitorów transportu kwasów żółciowych do jelita krętego (IBATI), w leczeniu dziedzicznych cholestatycznych chorób wątroby u pacjentów w wieku dziecięcym. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjentów pediatryczni z zespołem Alagille'a lub postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC), którzy przeszli interwencje blokerami transporterów kwasów żółciowych w jelicie krętym z powodu cholestatycznej choroby wątroby.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Web of Science, PubMed, Cochrane Library systematycznie przeszukiwane od momentu powstania do 30 maja 2024 roku; - strategia wyszukiwania z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> randomizowane badania kliniczne (RCT) z następującymi kryteriami PICO: - populacja (P): wiek pacjentów <18 lat, obie płcie, z dziedzicznymi zaburzeniami wątroby cholestatycznymi, w tym PFIC i zespołem Alagille'a; - interwencja (I): inhibitory transportu kwasów żółciowych do jelita krętego,	Finalnie do przeglądu systematycznego i meta-analizy włączono 4 badania RCT, uwzględniające 215 dzieci, w tym 2 badania dla maraliksiyat (w tym badanie ICONIC, stanowiące podstawę analizy klinicznej) oraz 2 badania dla odeviksiyat. Okres leczenia w ww. badaniach wynosił od 13 do 26 tygodni. <u>Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla stosowania maraliksiyat i ogólne wnioski z przeglądu.</u> <u>Kluczowe wyniki meta-analizy:</u> - meta-analiza wykazała istotną redukcję wyniku ItchRo (ObsRo) (średnia różnica [MD]: -0,90, 95% CI [-1,17, -0,63], $P < 0,01$) i istotnie większy odsetek pacjentów osiągających redukcję wyniku ItchRo o 1 punkt (RR: 2,54, 95% CI [3,83, 1,69], $P < 0,01$) w przypadku IBATI w porównaniu z placebo. Podobne wyniki uzyskano w podgrupach wyodrębnionych w oparciu o rodzaj dziedzicznej cholestatycznej choroby wątroby; - meta-analiza wykazała, że IBATI wiązały się z istotnym zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy (MD: -119,06, 95% CI [-152,37, -85,74], $P < 0,01$) i istotnie większym osób reagujących na zmiany stężenia kwasów żółciowych (RR: 8,76, 95% CI [2,46, 31,23], $P < 0,01$) w porównaniu z placebo. Ponadto istotne było zmniejszenie całkowitej bilirubiny (MD: -0,73, 95% CI [-1,32, -0,15], $P = 0,01$) i cholesterolu w surowicy (MD: -1,97, 95% CI [-3,64, -0,31], $P = 0,02$) w przypadku IBATI w porównaniu

Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		takie jak maraliksiyat i odeviksiyat, niezależnie od dawki, częstości i czasu trwania; - komparator (C); placebo; - punkty końcowe (O); głównym wynikiem tego przeglądu była zmiana w stosunku do wartości początkowej w punktacji Itch(ObsRo)) i odsetek pacjentów, którzy osiągnęli równą lub większą niż jeden punkt redukcję w punktacji Itch (ObsRo) (osoby reagujące na leczenie świądu). Do drugorzędnych wyników należały wyniki dotyczące skuteczności, w tym zmiana w stosunku do wartości wyjściowych stężenia kwasów żółciowych w surowicy, całkowitej bilirubiny, cholesterolu, aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, odpowiedź w zakresie stężenia kwasów żółciowych oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa, w tym wszelkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE), wszelkie poważne TEAE, TEAE prowadzące do przerwania stosowania leku oraz TEAE związane z wątrobą. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> - maraliksiyat; - odeviksiyat.	z placebo. Nie było jednak różnic w zmianie ALT (MD: 17,99, 95% CI [-19,32, 55,30], P = 0,34) i AST (MD: 9,27, 95% CI [-44,17, 62,71], P = 0,73] między obiema grupami; - test analizy podgrup w oparciu o rodzaj dziedzicznej cholestatycznej choroby wątroby nie był istotny dla zmiany stężenia kwasów żółciowych (P = 0,08), całkowitej bilirubiny (P = 0,31) i ALT (P = 0,06); - nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka jakichkolwiek zdarzeniach niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE) (RR: 1,02, 95% CI [1,12, 0,93], P = 0,71), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (1,03, 95% CI [5,56, 0,19], P = 0,97), żadnych poważnych zdarzeniach niepożądanych (RR: 0,82, 95% CI [0,39, 1,71], P = 0,30) ani zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą (RR: 1,03, 95% CI [0,70, 1,54], P = 0,54) między dwiema grupami. Wnioski: IBATI wykazały znaczącą poprawę różnych parametrów cholestazy przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa; jednak konieczne są dalsze badania nad optymalnym dawkowaniem i długoterminowymi wynikami.

ItchRo - skala oceny nasilenia świądu (ang. *Itch Reported Outcome*); sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); TB – bilirubina całkowita (ang. *Total Bilirubin*); PedsQL - Inwentarz Jakości Życia Pediatrycznego (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*).

14.8. BADANIA W TOKU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 1 badanie nieopublikowane, dotyczące zastosowania maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a. Badanie te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Livmarli® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 81. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania maraliksibatu u pacjentów z zespołem Alagille'a.

Ref.	Identyfikator/Tytuł / Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[84]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT06193928 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-Term Safety and Clinical Outcomes of Livmarli in Patients With Alagille Syndrome (LEAP). <u>Sponsor badania:</u> Mirum Pharmaceuticals, Inc.	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne - rejestr pacjentów. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> Do 5 lat. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - konieczność przeprowadzenia chirurgicznego odprowadzenia żółci, transplantacji wątroby lub zgonu; - objawy klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego; - zmiana masy ciała i wzrostu; - ocena występowania zdarzeń niepożądanych związanych z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.	Rekrutacja w toku	<u>Kryteria włączenia:</u> - klinicznie i/lub genetycznie potwierdzony zespół Alagille'a; - pacjenci leczeni produktem leczniczym Livmarli®. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - odmowa wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu; - wcześniej lub aktualnie stosowanie Livmarli® poprzez udział w badaniu klinicznym lub programie rozszerzonego dostępu; - pacjenci bez transplantacji wątroby lub chirurgicznego odprowadzenia żółci; - każdy stan lub nieprawidłowości, które w opinii badacza mogą utrudniać uczestnikowi udział w badaniu lub jego ukończenie; - uczestnicy, którzy otrzymali lek badany w ciągu 30 dni od pierwszej dawki leku Livmarli®	50 osób	Maraliksiyat w dawce 300 µg/kg, raz na dobę.	21 września 2023 roku 20 września 2028 roku

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); ItchRo[Obs] - skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. *Itch Reported Outcome Observer*); CSS - skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. *Clinician Scratch Scale*); IBAT - transporter kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *Ileal Bile Acid Transporter*); sBA – kwasy żółciowe w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*).

14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ICONIC [1]-[15].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych. W randomizacji wykorzystano algorytm permutowanych bloków ze stratyfikacją według wcześniej zdefiniowanych kryteriów odpowiedzi.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych. W randomizacji wykorzystano algorytm permutowanych bloków stratyfikowanych według wcześniej zdefiniowanych kryteriów odpowiedzi, przez niezależnego statystyka, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania i analizę danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie. Wyniki nie zostały przekazane żadnemu personelowi zespołu badawczego aż do zakończenia analizy w 48. tygodniu. Niezaślepiiony personel badawczy, który oceniał redukcje sBA w celu randomizacji, został odseparowany, a proces został udokumentowany w dokumencie wymagań biznesowych Interactive Web Response System.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie. Wyniki nie zostały przekazane żadnemu personelowi zespołu badawczego aż do zakończenia analizy w 48. tygodniu. Niezaślepiiony personel badawczy, który oceniał redukcje sBA w celu randomizacji, został odseparowany, a proces został udokumentowany w dokumencie wymagań biznesowych Interactive Web Response System.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania z dokładnymi przyczynami wycofania się z leczenia.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ITCH [16]-[22].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pierwotnie uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup leczenia w stosunku randomizacji 2:1. Randomizacja została przeprowadzona przez centralną aptekę przy użyciu harmonogramów (oryginalnych i poprawionych) z użyciem permutowanych bloków o rozmiarze 3 i 9.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pierwotnie uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup leczenia w stosunku randomizacji 2:1. Randomizacja została przeprowadzona przez centralną aptekę przy użyciu harmonogramów (oryginalnych i poprawionych) z użyciem permutowanych bloków o rozmiarze 3 i 9.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie. Opiekunowie, uczestnicy, badacze i sponsor nie byli świadomi przypisania do leczenia, dopóki ostatni uczestnicy nie ukończyli 13. tygodnia, kiedy to baza danych została zablokowana, a ślepa zerwana.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie. Opiekunowie, uczestnicy, badacze i sponsor nie byli świadomi przypisania do leczenia, dopóki ostatni uczestnicy nie ukończyli 13. tygodnia, kiedy to baza danych została zablokowana, a ślepa zerwana.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania z dokładnymi przyczynami wycofania się z leczenia.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Nastąpiła zmiana protokołu w trakcie trwania badania, dodano jedną grupę terapeutyczną i zmieniono liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych grup.

Tabela 84. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie IMAGO [24], [25].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji na temat metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, brak informacji na temat metody randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania bez dokładnych przyczyn wycofania się z leczenia.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

14.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 85. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie			Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [37]-[40]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
		Nie	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik): stosowanie takich samych substancji czynnych	*
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	*

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.11. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 86. Ocena jakości badania o akronimie **IMAGINE II [23]** i **IMAGINE [26]-[29]**.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	IMAGINE II [23]	IMAGINE [26]-[29]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt - to było badanie kliniczne, więc, mimo że nie podano wprost, to można założyć, że dane były zbierane prospektywnie)	TAK (1 punkt - to było badanie kliniczne, więc, mimo że nie podano wprost, to można założyć, że dane były zbierane prospektywnie)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	6 punktów	6 punktów

Tabela 87. Ocena jakości badania z Programu Rozszerzonego Dostępu [30]-[35] oraz Hirschfield i wsp. 2023 [42]-[46], MERGE [60]-[62] oraz NCT05543174 [63].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkt y	Programu Rozszerzonego o Dostępu [30]-[35]	Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025 [42]-[46]	MERGE [60]-[62]	NCT05543174 [63]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt - prawdopodobnie)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja)	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

przypadku) zostały jasno opisane?					
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt – to było badanie kliniczne, więc, mimo że nie podano wprost, to można założyć, że dane były zbierane prospektywnie)	TAK (1 punkt – dane z programu badań klinicznych, więc, mimo że nie podano wprost, to można założyć, że dane były zbierane prospektywnie)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	6 punktów	7 punktów	6 punktów	6 punktów

Tabela 88. Ocena jakości badania RISE [47]-[51], Howard i wsp. 2023 [52]-[53] oraz Matarazzo i wsp. 2023 [54].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	RISE [47]-[51]	Howard i wsp. 2023 [52]-[53]	Matarazzo i wsp. 2023 [54]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów – brak danych)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów – brak danych)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)

do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)?				
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	7 punktów	4 punkty	6 punktów

14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGŁĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 89. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muntaha i wsp. 2022 [82]	Imran i wsp. 2025 [83]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),	TAK NIE	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muntaha i wsp. 2022 [82]	Imran i wsp. 2025 [83]
	- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.			
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje,	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muntaha i wsp. 2022 [82]	Imran i wsp. 2025 [83]
włączonych do przeglądu?	- opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.			
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias, RoB</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u>	TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muntaha i wsp. 2022 [82]	Imran i wsp. 2025 [83]
analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	- uzasadniono synteze danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	Nie przeprowadzono meta-analizy		
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono synteze danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędów publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Muntaha i wsp. 2022 [82]	Imran i wsp. 2025 [83]
prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]				
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	UMIARKOWANA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH

Tabela 90. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Skala/kwestionariusz	Opis
IchRO (ang. <i>Itch Reported Outcome</i>)	Skala ItchRO to zatwierdzone narzędzie przeznaczone do oceny wpływu świądu u dzieci z cholestatyczną chorobą wątroby, w tym z zespołem Alagille'a. Śwędzenie ocenia się za pomocą cyfrowego dzienniczka przez obserwatorów (Obs) i pacjentów (Pt). Wynik ItchRO to skala 0-4, gdzie: 0="w ogóle nie swędzi" w ItchRO(Obs) i „nie czułem swędzenia” w ItchRo(Pt); 1="łagodne"; 2="umiarkowane"; 3="ciężkie"; 4="bardzo swędzące" w ItchRo(Obs) i „czułem, że mnie bardzo bardzo swędzi” w ItchRo(Pt). Wykazano, że zmiany w wyniku ItchRO $\geq 1,0$ mają znaczenie kliniczne. ItchRO(Obs) został wypełniony przez opiekunów i stanowił podstawę dla kluczowego punktu końcowego w postaci świądu. Oceniany przez pacjentów kwestionariusz ItchRO (ItchRO[Pt]) został wypełniony niezależnie przez uczestników w wieku ≥ 9 lat oraz z pomocą opiekuna w przypadku uczestników w wieku 5–8 lat. <u>Źródło:</u> [1] Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. Patient 2018; 11: 69–82. [2] Shneider BL, Spino C, Kamath B, et al. Preliminary analysis of ITCH and IMAGINE II. Outcome of long-term administration of maralixibat in children with Alagille syndrome. The Liver Meeting Digital Experience, 2020; online; Nov 13–16, 2020 (abstr LO5)
CSS (ang. <i>Clinician Scratch Scale</i>)	CSS to skala służąca ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych. Była używana przez klinicystów do oceny nasilenia świądu i opiera się na 5-punktowej skali, od 0 do 4, gdzie: 0="brak"; 1="pocieranie lub lekkie drapanie, gdy nie jest rozproszone" 2="aktywne drapanie bez widocznych otarć skóry"; 3="widoczne otarcia"; 4="okaleczenia skóry, krwotoki i widoczne blizny". <u>Źródło:</u> [1], [2]
CXS - skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków) (ang. <i>Clinical Xanthoma Scale</i>)	CXS to skala służąca ocenie nasilenia kępek żółtych (żółtaków), używana przez klinicystów do oceny liczby obecnych żółtaków i stopnia, w jakim żółtaki przeszkadzają lub ograniczają aktywność. CXS wykorzystuje 5-stopniową skalę (0-4), gdzie: 0="brak dowodów ksantomatozy"; 1="mniej niż 20 rozproszonych pojedynczych zmian"; 2="więcej niż 20 zmian, które nie zakłócają lub nie ograniczają aktywności"; 3="duża liczba zmian, które ze względu na swoją dużą liczbę lub rozmiar powodują zniekształcenie twarzy lub kończyn"; 4="żółtaki, które zakłócają funkcje (takie jak używanie rąk lub zdolność chodzenia) z powodu nadmiernego rozmiaru lub liczby". Wyniki 1, 2, 3 lub 4 są odpowiednio uważane za minimalne, umiarkowane, oszpecające powodujące niepełnosprawność. <u>Źródło:</u> [1], [2]
PedsQL (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)	Zwalidowany, modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem niemowląt, dzieci i nastolatków w czterech domenach funkcjonalnych: fizycznej, emocjonalnej, społecznej i edukacyjnej. Zgodnie z instrukcjami narzędzia, pozycje zostały odwrócone i przekształcone liniowo do skali 0–100, tak aby wyższe wyniki wskazywały na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Aby odwrócić wynik, elementy skali 0–4 są przekształcane na 0–100 w następujący sposób: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. Wyniki skali obliczono jako sumę całkowitej liczby pozycji podzieloną przez liczbę pozycji, na które udzielono odpowiedzi.

Skala/kwestionariusz	Opis
	Moduł wpływu na rodzinę (ang. <i>PedsQL Family Impact Module</i>, FIM) mierzy wpływ przewlekłych schorzeń pediatrycznych na rodziców i rodzinę. Obejmuje zgłaszane przez rodziców funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne i poznawcze; komunikację i codzienne zajęcia rodzinnych. Wielowymiarowa Skala Zmęczenia (MFS) to kolejny moduł PedsQL, który konkretnie mierzy zmęczenie u dzieci i został zatwierdzony w populacjach osób z chorobami przewlekłymi. Źródło: [1] https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1522

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 92. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [86].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 93. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik
	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
	Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik
	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana
	Wybrana z odmiennej populacji
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej
	Ustalenie ekspozycji
	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
	Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
	Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
	Raportowanie przez samego chorego
	Tak
	Nie
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy
	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik):
Wyniki	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
	Brak opisu
	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)
	Tak
	Nie
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić
	Tak
	Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)
	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
	Brak informacji

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 95. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 96. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź / Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 97. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena jakości badania		
Na podstawie skali odpowiedniej dla rodzaju badania		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPowiednika REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> marzec 2025 <u>Analiza kliniczna:</u> marzec 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec 2025) <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych: 25 marca 2025)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3., a bardziej szczegółowe informacje znajdują się w oddzielnym dokumencie pt. <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4.

	• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opracowania (badania) wtórne w rozdz. 8. i 14.5.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5., rozdz. 9. (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 9. (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.; 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 14.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7., rozdz. 14.6.

rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : nie dotyczy. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : nie dotyczy.

14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Livmarli® (maraliksytat 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	marzec 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.14 Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.

• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja), rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.

Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?	Nie dotyczy.
Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie dotyczy.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy.
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Nie dotyczy.
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Nie dotyczy.
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Nie dotyczy.
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Nie dotyczy.
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję.	Nie dotyczy.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić: • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	Nie dotyczy.
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozróżnienie na ciężkie i o jakimkolwiek nasileniu

<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, rozdz. 7 i 14.6
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działania niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie stosowano zawężeń
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	

<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Nie dotyczy.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.