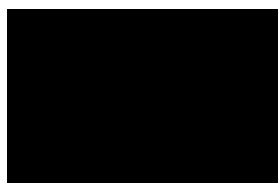




**LIVMARLI® (MARALIKSYBAT 9,5 MG/ML,
ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU ŚWIĄDU
W PRZEBIEGU CHOLESTAZY U PACJENTÓW
Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A W WIEKU 6 MIESIĘCY
I STARSZYCH**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, styczeń 2024 (aktualizacja: kwiecień 2025)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZESPOŁU ALAGILLE'A	15
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG ZESPOŁU ALAGILLE'A	16
2.4. DIAGNOSTYKA ZESPOŁU ALAGILLE'A	16
2.5. EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE W ZESPOLE ALAGILLE'A	17
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	20
2.7. METODY LECZENIA ZESPOŁU ALAGILLE'A	24
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	27
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A	35
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	38
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	43
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	43
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	46
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU ZESPOŁU ALAGILLE'A	47
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	47
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	48
7. BIBLIOGRAFIA	50
8. SPIS TABEL	55
9. SPIS RYSUNKÓW	55
10. ANEKS	56
10.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZESPOŁU ALAGILLE'A	56
10.2. OBJAWY I PRZEBIEG ZESPOŁU ALAGILLE'A	57
10.3. DIAGNOSTYKA ZESPOŁU ALAGILLE'A	64
10.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI®	67
10.5. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	71

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ALGS	ang. <i>Alagille Syndrome</i> ; Zespół Alagille'a
ALT	ang. <i>Alanine aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
ALP	ang. <i>Alkaline phosphatase</i> ; Fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASP	ang. <i>Aspartate aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Dermatologicznego
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza terapia podtrzymująca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>Chromosomal Microarray</i> ; Mikromacierz chromosomowa
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 kepek żółtych (żółtaków)
DALY	ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> ; Lata życia skorygowane niepełnosprawnością
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> ; Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> ; Europejskie Forum Dermatologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGF19	ang. <i>Fibroblast Growth Factor 19</i> ; Czynnik wzrostu fibroblastów 19
FISH	ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> ; Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
FSV	ang. <i>Fat-Soluble Vitamin</i> ; Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach
FXR	ang. <i>Farnesoid X Receptor</i> ; Receptor farnezoidu X
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GABA	ang. <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> ; Kwas gamma-aminomasłowy
GGT	ang. <i>Gamma-glutamyl Transpherase</i> ; Gamma-glutamylotransferaza
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Ocena Technologii Medycznych
IBAT	ang. <i>Ileal Bile Acid Transporter</i> ; Inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
INR	ang. <i>International Normalised Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
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 opiekuna chorego
MLPA	ang. <i>Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification</i> ; Multipleksowa amplifikacja sondy zależnej od ligacji
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>Next Generation Sequencing</i> ; Sekwencjonowanie nowej generacji
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PBC	ang. <i>Primary Biliary Cholangitis</i> ; Pierwotne zapalenie dróg żółciowych
PEBD	ang. <i>Partial External Biliary Diversion</i> ; Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; Inwentarz Jakości Życia Pediatrycznego
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PSC	ang. <i>Primary Sclerosing Cholangitis</i> ; Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RTG	ang. <i>Roentgen</i> ; Badanie rentgenowskie
RWD	ang. <i>Randomised Withdrawal Period</i> ; Randomizowany okres odstawienia
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 do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SSRI	ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> ; Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UDCA	ang. <i>Ursodeoxycholic Acid</i> ; Kwas ursodeoksycholowy
USG	ang. <i>Ultrasonography</i> ; Ultrasonografia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
UV	ang. <i>Ultraviolet</i> ; Promieniowanie ultrafioletowe
UV-A	ang. <i>Ultraviolet Type A</i> ; Promieniowanie ultrafioletowe typu A
UV-B	ang. <i>Ultraviolet Type B</i> ; Promieniowanie ultrafioletowe typu B
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
YLL	ang. <i>Years of Life Lost</i> ; Utracone lata życia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [1]
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 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w rozumieniu art. 2 pkt 21 ustawy, lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 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

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do leku zawierającego maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®; 9,5 mg/mL, roztwór doustny) 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, 9,5 mg/mL, roztwór doustny) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: G44. 7) [6]”.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO 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 [6];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®, roztwór doustny), wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care; BSC*), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Livmarli® [5];

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), zastosowanie placebo (brak aktywnego leczenia przyczynowego), możliwe do stosowania wraz BSC, które uwzględnia zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów - głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna;;

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

- 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-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 opiekunów;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

Zespół Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS) to wielonarządowy, rzadki zespół wad wrodzonych, którego głównym objawem jest zmniejszenie liczby wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, w połączeniu z nieprawidłowościami klinicznymi obejmującymi cholestazę, choroby serca, nieprawidłowości w budowie szkieletu, nieprawidłowości związane z narządem wzroku i charakterystyczny fenotyp twarzy [9]. Cholestaza może powodować dolegliwości związane z utrudnionym przepływem lub znacznym zahamowaniem wytwarzania żółci już w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia. Charakterystyczne dla niej jest zażółcenie skóry i błon śluzowych, słaby przyrost masy ciała i wzrostu, silny świąd skóry, ciemne zabarwienie moczu, jasne stolce, owrzodzenie lub kępki żółte (żółtaki) tuż pod powierzchnią skóry oraz nieprawidłowo powiększona wątroba i/lub śledziona [28]. 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 zbiorczym kodem ICD-10 Q44.7 obejmującym "inne wrodzone wady rozwojowe wątroby" [7].

Od października 2017 roku za pośrednictwem grupy badawczej GALA (ang. *Global Alagille Alliance*) prowadzony jest międzynarodowy rejestr danych od pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a, głównie z ośrodków specjalizujących się w hepatologii dziecięcej, w celu lepszego zrozumienia choroby oraz identyfikowania problemów i potrzeb pacjentów (obejmuje 1 433 pacjentów z 29 krajów) [31].

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Danks i wsp. w 1977 roku [15] podali szacunkową minimalną częstość występowania zespołu Alagille'a na poziomie 1 na 70 000 urodzeń, po stwierdzeniu obecności żółtaczki noworodków w erze diagnostyki przedmolekularnej. Po odkryciu, że mutacje JAG1 są odpowiedzialne za rozwój zespołu Alagille'a wykazano, że szacowana częstość występowania wynosi prawdopodobnie 1 na 30 000 żywych urodzeń [73]. Według danych pochodzących z 2022 roku, ze względu na zmienność objawów klinicznych i trudność w rozpoznaniu, oszacowano częstość występowania tego schorzenia od 1:30 000 do 1:100 000 [18], [31]. Mimo rzadkiego występowania, zespół Alagille'a jest jedną z najczęstszych dziedzicznych chorób wątroby.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), podczas opracowywania materiałów analitycznych na potrzeby decyzji Ministra Zdrowia, zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie liczebności populacji docelowej ze zdiagnozowanym wnioskowanym wskazaniem w Polsce. Szacunki prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy wskazują, 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 [10]. 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 [83].

Zgodnie z obowiązującymi w Polsce regulacjami - Rozporządzeniem (WE) NR 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. [84], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [85], choroby rzadkie definiowane są jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone dane epidemiologiczne, zespół Alagille'a spełnia kryteria wymagane w przypadku chorób rzadkich.

Metody leczenia

Aktualnie w przypadku zdiagnozowania zespołu Alagille'a postępowanie polega głównie na łagodzeniu objawów świądu skóry i opiera się na podawaniu leków wspomagających utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju, zapobieganie lub korygowanie niedoborów żywieniowych i zwiększenie odpływu żółci z wątroby. Samo leczenie świądu jest procesem, w którym brak odpowiedzi na jedną opcję terapeutyczną nakazuje rozpoczęcie leczenia kolejną metodą, jednak poza farmakoterapią, wskazane jest stosowanie miejscowych balsamów łagodzących i nawilżających oraz chłodne kąpiele [20].

Farmakologiczne leczenie „krok po kroku” świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a [51].

Klasa leku	Lek	Profil działań niepożądanych
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, nieprzyjemny smak
II linia leczenia		
Hydroksylacja kwasów żółciowych	Ryfampicyna	Czerwone zabarwienie płynów ustrojowych (pot, łzy), wymioty, zapalenie wątroby, idiosynkratyczna reakcja nadwrażliwości
III linia leczenia		
Antagoniści receptorów opioidowych	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

Inhibitory zależnego od sodu transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym, produkt leczniczy Bylvay® (odewiksiyat) i Livmarli® (maraliksiyat), będące wówczas w fazie badań, przedstawiono w propozycji strategii terapeutycznej w 2018 roku i w 2020 roku jako możliwość leczenia świądu [36], [51].

Leczenie wspomagające rzadko jest wystarczające na dłuższą metę, zwłaszcza u pacjentów doświadczających świądu opornego na farmakoterapię. W takim przypadku należy rozważyć zabiegi chirurgiczne polegające na częściowym zewnętrznym odprowadzeniu żółci (ang. *Partial External Biliary Diversion*, PEBD) lub wykonaniu przeszczepu wątroby, co jest jednocześnie najskuteczniejszym sposobem postępowania w przypadku pogarszającego się stanu wątroby i jedynym lekiem na niekontrolowany świąd i niewyrównaną marskość wątroby.

W wytycznych praktyki klinicznej 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 (naltrekson lub nalmeften) a w czwartej linii leczenia – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego receptora serotoniny (sertralinę) [20], [22], [23], [24], [26]. W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów eksperymentalnych, takich jak drenaż nosowo-żółciowy, plazmferaza, zewnątrzustrojowa dializa albuminowa czy terapia światłem ultrafioletowym, przezskórna elektryczna stymulacja nerwów a w ostateczności przeszczep wątroby [20], [21]. Jedynie w publikacji Menon i wsp. z 2022 roku [25], oprócz zaleceń co do stosowania wyżej wymienionych leków, wskazano korzyści z leczenia pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a maraliksiybatem, objawiające się głównie zmianą poziomów kwasów żółciowych w surowicy i zmniejszonym nasileniem świądu.

Leczenie zespołu Alagille'a, który jest długotrwałą, wyniszczającą i zagrażającą życiu chorobą, nadal stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. Za najbardziej uciążliwy objaw zespołu Alagille'a uznaje się uporczywy świąd, który powoduje intensywnie drapanie skóry, prowadząc do pojawienia się otarć skóry, otwartych ran a w rezultacie rozległych blizn. Takie objawy mogą znacznie obniżać jakość życia pacjentów, prowadząc do bezsenności, problemów z koncentracją, zmniejszonym poczuciem własnej wartości czy odczuciem odrzucenia i stygmatyzacji w społeczeństwie. Aktualnie żaden produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a a jedyny stosowany obecnie

schemat leczenia opiera się na podawaniu kilku leków, poza ich wskazaniem rejestracyjnym, działających jedynie w celu złagodzenia objawów. W związku z powyższym istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie opracowania i wdrażania do terapii skutecznych leków łagodzących świąd, które poprawiałyby jakość życia pacjentów bez obciążających działań niepożądanych.

Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiybat, roztwór doustny), wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*; BSC). Każdy mililitr roztworu zawiera chlorek maraliksiybatu w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksiybatu [5]. Maraliksiybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *Ileal Bile Acid Transporter*; IBAT). Lek ten działa miejscowo w końcowym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi i co za tym idzie, redukuje związane z tym objawy świądu [5].

Efektywność maraliksiybatu w leczeniu zespołu Alagille'a

Skuteczność maraliksiybatu u pacjentów z zespołem Alagille'a oceniano w badaniu klinicznym, prowadzonym w okresie 48. tygodni, które obejmowało: okres wstępny prowadzony metodą otwartej próby (do 18. tygodnia), fazę z randomizowanym okresem odstawienia (od 19. do 22. tygodnia) i okres stabilnego dawkowania z otwartą próbą (od 23. do 48. tygodnia), po której następował opcjonalny, długoterminowy okres przedłużenia badania. Do badania włączono 31 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieżowym, cierpiących na zespół Alagille'a z cholestazą i spowodowanym w konsekwencji świądem, **przy czym 90,3% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden lek (BSC) w celu leczenia świądu w momencie włączenia do badania.**

Wykazano, że w populacji pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy pomimo stosowania BSC, podawanie produktu złożonego Livmarli® zawierającego maraliksiybat (9,5 mg/ml, roztwór doustny) wiąże się z:

- istotnym statystycznie średnim zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi (ang. *Serum Bile Acids*, sBA) w porównaniu z wartościami początkowymi o 88 (SD=120) $\mu\text{mol/L}$ i 96 (SD=166,6) $\mu\text{mol/L}$ w 18. i 48. tygodniu leczenia. Na koniec fazy kontrolowanej placebo wykazano statystycznie znaczącą średnią różnicę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów między maraliksiybatem i placebo w zakresie zmiany stężenia sBA od 18. do 22. tygodnia (-114 $\mu\text{mol/L}$; SD=48,0; $p=0,025$). Gdy pacjenci z grupy placebo ponownie rozpoczęli leczenie maraliksiybatem po zakończeniu fazy typu „withdrawal”, stężenie sBA zmniejszyło się do wartości obserwowanych uprzednio podczas leczenia maraliksiybatem [5];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego przez opiekunów (ang. *Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO[Obs]) od punktu początkowego do 18. i 48. tygodnia badania, odpowiednio -1,7 pkt i 1,6 pkt. Podczas fazy typu „withdrawal” z randomizacją i grupą kontrolną placebo u pacjentów, którym podawano maraliksiybat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się, podczas gdy w przypadku pacjentów z grupy placebo nasilenie świądu wzrosło, uzyskując wynik zbliżony do wartości początkowych. Średnia różnica między pacjentami w grupie badanej oraz kontrolnej w zakresie nasilenia świądu obliczona metodą najmniejszych kwadratów w okresie od 18. do 22. tygodnia była statystycznie istotna (-1,5 pkt; SD=0,3; 95% CI: -2,1; -0,8; $p<0,001$) [5]. Po wznowieniu leczenia maraliksiybatem u pacjentów z grupy placebo nastąpiło zmniejszenie nasilenia świądu oceniane w okresie do 28. tygodnia. U pacjentów, którym podawano maraliksiybat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się do 48. tygodnia leczenia [5];
- różnego stopnia zmniejszeniem stężenia cholesterolu i nasilenia kępek żółtych podczas leczenia [5];
- poprawą jakości życia uczestników badania od punktu początkowego do 18. i 48. tygodnia badania. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych – do 18. tygodnia o 20 pkt (95%CI: 9; 32), do 48. tygodnia o 20 pkt (95%CI: 9; 32) i do 204. tygodnia o 17 pkt (95%CI: 6; 29) [5], [87].

Komparatory dla maraliksiybatu

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, populację docelową, finansowanie ze środków publicznych oraz opcje terapeutyczne stosowane w praktyce w rozpatrywanych wskazaniach w Polsce, na podstawie danych od ekspertów klinicznych, z uwagi na brak alternatywnych opcji leczenia zarejestrowanych i ukierunkowanych na przyczynę zespołu Alagille'a, jako interwencję

alternatywną do porównania z produktem leczniczym Livmarli® (maraliksiybat), możliwym do stosowania wraz BSC (opartej na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych głównie kwasie ursodeoksycholowym i ryfampicynie (lub rzadziej cholestyraminie, naltreksonie czy sertralinie) wybrano zastosowanie placebo (brak aktywnego leczenia przyczynowego), możliwe do podawania wraz BSC.

Rekomendacje finansowe dla maraliksiybatu opublikowane przez wybrane agencje HTA w Europie.

Jak dotychczas (marzec 2025) Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), wydała jedną negatywną opinię w zakresie wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiybat), we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, z uwagi na bardzo wysoki koszt objawowej terapii [81], [82]. Należy zaznaczyć, że ocena dotyczyła importu docelowego maraliksiybatu, przed jego zarejestrowaniem w Unii Europejskiej. Ponadto w 2023 roku AOTMiT przeprowadziła ocenę stosowania maraliksiybatu w rozpatrywanym wskazaniu jako technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego [83], przy czym finalnie nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023, proponowanych do refundacji w ramach tego instrumentu [90]

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje wydaną przez kanadyjską agencję *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [89], francuską agencję *Haute Autorité de Santé* (HAS) [94] i niemiecką *Gemeinsamer Bundesausschuss* [95], w których podkreślono korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiybat) w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a. Z kolei brytyjska agencja *Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [91] i szkocka agencja *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [92] prowadzą aktualnie ocenę zasadności finansowania maraliksiybatu w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a, natomiast walijska agencja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [93] nie prowadzi własnej oceny zasadności stosowania maraliksiybatu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE [91]. Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych (HTA) w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania maraliksiybatu w porównaniu z obecnym standardem leczenia, w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych [96].

Podsumowując, zespół Alagille'a jest wyniszczającą i zagrażającą życiu chorobą, która wiąże się ze znaczną zachorowalnością, obciążającymi objawami i wiążącym się z nimi pogorszeniem jakości życia. Aktualnie, żaden produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a a jedyny stosowany obecnie schemat leczenia opiera się na podawaniu określonych leków poza ich wskazaniem rejestracyjnym, działających objawowo a nie przyczynowo. W związku z powyższym istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca zastosowania w terapii skutecznych leków łagodzących świąd, które poprawiałyby jakość życia pacjentów bez obciążających działań niepożądanych, w szczególności w populacji pacjentów z udokumentowanym brakiem skuteczności standardowych, objawowych form leczenia.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) stosowanego 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, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)” [6].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livmarli®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Livmarli®, maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących terapii maraliksiyatem oraz komparatora w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w Unii Europejskiej, produkt leczniczy Livmarli®, zawierający maraliksiyat (w postaci roztworu doustnego, 9,5 mg/ml) jest przeznaczony do leczenia świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a, w wieku 2 miesięcy i starszych [5].

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Livmarli® w ramach proponowanego uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)” [6] jest zawężone względem zarejestrowanego do pacjentów od 6 miesiąca życia z udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, którzy spełniają określone kryteria w zakresie stężenia kwasów żółciowych w surowicy, nasilenia świądu i cholestazy [5].

Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Livmarli® jest pierwszym i jedynym lekiem dopuszczonym do obrotu specyficznie w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a. Szczegółowe omówienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z proponowanego programu lekowego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)” [6].

Program lekowy „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)”	
Ogólne informacje	
W programie finansuje się leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a: 1) <i>maraliksiybatem</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.	
1. Kryteria kwalifikacji do leczenia	
1) rozpoznany zespół Alagille'a; 2) wiek 6 m. ż. i powyżej; 3) stężenie kwasów żółciowych w surowicy > 70 µmol/l; 4) w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali ItchRO(Obs) ≥ 2,0 oraz wynik w skali Whitingtona ≥ 2, w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu; 5) cholestaza: tj. stężenie bilirubiny bezpośredniej powyżej 1 mg/dl; 6) udokumentowany brak skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po min. 3 miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	
2. Określenie czasu leczenia w programie	
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	

Program lekowy „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)”

W przypadku zajścia w ciążę leczenie maraliksiybatem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli objawów choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) brak skuteczności leczenia po 6 miesiącach terapii, stwierdzony na podstawie oceny głównych wskaźników w efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 3) progresja lub brak poprawy stanu pacjenta pomimo podjętego leczenia;
- 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza prowadzącego;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią – gdy leczenie nie zostaje zawieszone zgodnie z opisem w Określenie czasu leczenia w programie;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
- 9) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu nieskuteczności lub braku odpowiedzi na leczenie nie powinien być ponownie włączany do terapii tą samą substancją czynną.

4. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta, przy spełnieniu przez niego kryteriów kwalifikacji oraz braku spełnienia kryteriów wykluczenia, w sytuacji gdy wstrzymanie leczenia trwało nie dłużej niż 3 miesiące;
- 1) 2) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie z powodu wystąpienia chorób współistniejących i sytuacji niezależnych od pacjenta, po ustąpieniu wyżej wymienionych okoliczności, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta, przy spełnieniu przez niego kryteriów kwalifikacji oraz braku spełnienia kryteriów wykluczenia, w sytuacji gdy wstrzymanie leczenia trwało nie dłużej niż 3 miesiące.

5. Dawkowanie

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną ChPL maraliksibatu.
Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zespołu Alagille'a

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Zespół Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome*, ALGS) to rzadki, wielonarządowy zespół wad wrodzonych, definiowany jako zmniejszenie liczby wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, w połączeniu z nieprawidłowościami klinicznymi obejmującymi cholestazę, choroby serca, nieprawidłowości w budowie szkieletu, nieprawidłowości związane z narządem wzroku i charakterystyczny fenotyp twarzy [9]. Przewody żółciowe transportują żółć z wątroby do światła jelita cienkiego (dwunastnicy). Ze względu na zmniejszoną liczbę przewodów, kwasy żółciowe, niezbędne składniki żółci, gromadzą się w wątrobie i uszkodzają jej tkankę. Cholestaza jest dolegliwością, w której przepływ żółci jest utrudniony lub znacznie zahamowane jest jej wytwarzanie, co może powodować objawy pojawiające się już w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia, obejmujące zażółcenie skóry i błon śluzowych, słaby przyrost masy ciała i wzrostu, silny świąd skóry, ciemne zabarwienie moczu, jasne stolce, owrzodzenie lub kępki żółte (żółtaki) tuż pod powierzchnią skóry oraz nieprawidłowo powiększoną wątrobę i/lub śledzionę [28]. Zespół Alagille'a jest znany również jako dysplazja tętniczko-wątrobową, cholestaza z obwodowym

zweżeniem płuc, zespół Alagille'a-Watsona, niedrożność dróg żółciowych lub zespół niedoboru dróg żółciowych [28].

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 zbiorczym kodem ICD-10 Q44.7, obejmującym „Inne wrodzone wady wątroby” [7].

Tabela 2. Klasyfikacja zespołu Alagille'a wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [7].

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

Od października 2017 roku za pośrednictwem grupy badawczej GALA (ang. *Global Alagille Alliance*), prowadzony jest międzynarodowy rejestr gromadzący prospektywne i retrospektywne dane kliniczne, genetyczne i biologiczne od pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a, głównie z ośrodków specjalizujących się w hepatologii dziecięcej, w celu lepszego zrozumienia choroby oraz zidentyfikowania problemów i potrzeb pacjentów. Dostępne dane pozwalają na opisanie charakterystyki chorych oraz historii naturalnej 1 433 pacjentów z 29 krajów [31].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZESPOŁU ALAGILLE'A

Problemy związane z zespołem Alagille'a na ogół ujawniają się w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Zespół Alagille'a jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Wyróżnia się dwa typy: 1. i 2., z czego typ 1. występuje najczęściej (około 94% przypadków) i jest spowodowany mutacjami w ludzkim homologue JAGGED-1 (JAG1, położonym na krótkim ramieniu chromosomu 20 w regionie 20p12.2), który koduje białko powierzchniowe będące ligandem szlaku sygnalizacji NOTCH1. Natomiast u około 2-4% chorych za objawy choroby odpowiedzialna jest mutacja w genie NOTCH2, który koduje sam receptor i jest zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 1 w regionie 1p12-p11 (zespół Alagille'a typu 2) [10], [11], [31].

Szczegółowe informacje dotyczące etiologii i patogenezy zespołu Alagille'a przedstawiono w aneksie w rozdziale 10.1.

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG ZESPOŁU ALAGILLE'A

Zespół Alagille'a, z uwagi na mutacje w szlaku sygnalizacyjnym JAG/Notch, odpowiedzialnym za prawidłowe różnicowanie się komórek w okresie embriogenezy, jest chorobą zaburzającą pracę kształtującego się układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, nerek, narządu wzroku i słuchu czy ośrodkowego układu nerwowego. Ekspresja objawów w zespole Alagille'a jest różnorodna i niezależna od genotypu a przebieg choroby zróżnicowany, nawet u członków tej samej rodziny, będących nosicielami identycznej mutacji [10], [11]. Pierwszym z objawów pojawiających się w wieku niemowlęcym jest zablokowanie odpływu żółci z wątroby, prowadzące do przedłużającej się żółtaczki. Jest to tak zwana żółtaczka cholestatyczna objawiająca się zażółceniem skóry i błon śluzowych oraz odkładającymi się pod skórą złogami cholesterolu; zgodnie z aktualnymi doniesieniami hipoplazję (zwężenie) dróg żółciowych zgłaszano u około 89% pacjentów z zespołem Alagille'a [14].

Ponadto w zespole Alagille'a obserwuje się wady serca, kręgosłupa i narządu wzroku, cechy dysmorficzne twarzy, wyniszczenie organizmu, zaburzone wchłanianie tłuszczów czy opóźniony rozwój [10]. Jednak jednym z najbardziej dokuczliwych objawów klinicznych towarzyszących cholestazie wątrobowej u dzieci jest świąd skóry, który może mieć nasilenie od niewielkiego po niezwykle uporczywy i utrudniający prawidłowe funkcjonowanie [10]. Według badań świąd dotyka od 74% do 88% dzieci z zespołem Alagille'a [31], [32], [37]. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle od 3. miesiąca życia, kiedy rozwój motoryczny dziecka pozwala mu na drapanie, które prowadzić może do wystąpienia krwawienia skórniego, otwartych ran i rozległego bliznowacenia. Ponadto zmiany te mogą być źródłem infekcji skóry. **Świąd jest główną przyczyną przeszczepu wątroby w zespole Alagille'a, nawet przy braku marskości i niewydolności wątroby i bardzo często jest jedynym wskazaniem do przeszczepienia wątroby, gdy okaże się oporny na farmakoterapię** [31], [41].

Szczegółowe informacje dotyczące objawów i przebiegu zespołu Alagille'a przedstawiono w aneksie w rozdziale 10.2.

2.4. DIAGNOSTYKA ZESPOŁU ALAGILLE'A

Rozpoznanie zespołu Alagille'a stawia się na podstawie identyfikacji charakterystycznych objawów, szczegółowego wywiadu, dokładnej oceny klinicznej oraz szeregu specjalistycznych badań. Ponieważ objawy zespołu Alagille'a są bardzo zmienne, postawienie diagnozy może być trudne. Podstawowym kryterium rozpoznania zespołu Alagille'a są towarzyszące niedoborom dróg żółciowych co najmniej trzy z siedmiu głównych cech klinicznych: objawy wątrobowe a zwłaszcza przewlekła cholestaza, wrodzona wada serca, nieprawidłowości w pracy nerek, anomalie szkieletowe, anomalie okulistyczne, nieprawidłowości naczyniowe i charakterystyczne dysmorfie twarzy [14], [18]. Wstępna diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym i biopsji wątroby. Warto również przeprowadzić badania przesiewowe w celu zidentyfikowania ewentualnych zaburzeń ze strony narządu wzroku, słuchu, układu kostnego,

hormonalnego czy naczyniowego a także sekwencjonowania DNA, które może ostatecznie potwierdzić diagnozę [10].

Szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki zespołu Alagille'a przedstawiono w aneksie w rozdziale 10.3.

2.5. EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE W ZESPOLE ALAGILLE'A

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU ALAGILLE'A W POLSCE I NA ŚWIECIE

Danks i wsp. w 1977 roku podali szacunkową minimalną częstość występowania zespołu Alagille'a na poziomie 1 na 70 000 urodzeń, po stwierdzeniu obecności żółtaczki noworodków w erze diagnostyki przedmolekularnej [15]. 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. Po odkryciu, że mutacje w JAGGED1 (JAG1) są odpowiedzialne za rozwój zespołu Alagille'a, poprzez badania przesiewowe krewnych probandów z mutacją wykazano, że szacowana częstość występowania wynosi prawdopodobnie 1 na 30 000 żywych urodzeń [73]. 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 [18], [31]. Mimo rzadkiego występowania jest to jedna z najczęstszych dziedzicznych chorób wątroby.

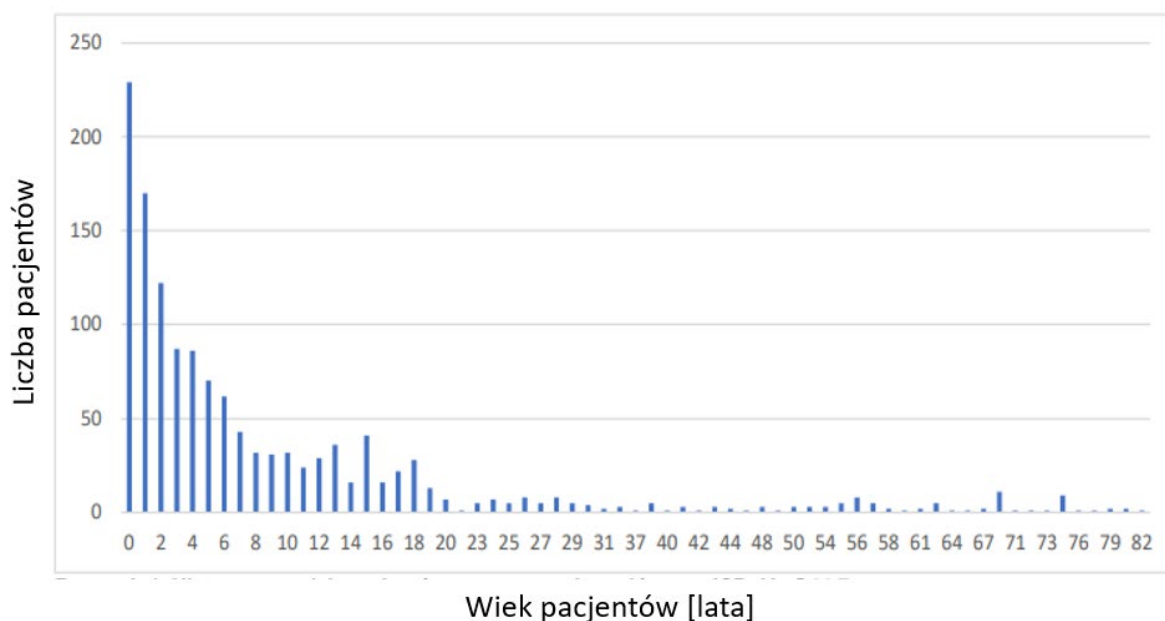
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), podczas opracowywania materiałów analitycznych na potrzeby decyzji Ministra Zdrowia w sprawie zgody na refundację produktu leczniczego Livmarli®, przedstawiła częstość występowania zespołu Alagille'a na poziomie około 1:50-70 000 żywo urodziny dzieci. Ponadto, Agencja uzyskała dane pochodzące z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2018-2021, dotyczące liczebności populacji oraz ilości wykonywanych świadczeń lub kosztów ponoszonych na wykonywanie świadczeń u pacjentów z głównym lub współistniejącym rozpoznaniem kodu ICD-10: Q44.7 – Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby, do których zalicza się między innymi zespół Alagille'a. Tym samym uzyskane dane pochodziły z szerszej populacji pacjentów, uwzględnionych łącznie pod kodem ICD-10, niż populacja wnioskowana.

Tabela 3. Liczebność populacji z rozpoznaniem głównym lub towarzyszącym kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10].

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

Parametry	2018	2019	2020	2021
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

Dodatkowo uzyskano histogram obrazujący częstość występowania określonego wieku wśród pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7 pomiędzy 2018 a 2021 rokiem. Wyniki przedstawione na histogramie wskazują, że najliczniejszą grupą pacjentów z głównym rozpoznaniem kodu ICD-10: Q44.7 stanowią dzieci w wieku do 12. miesięcy [10].



Rysunek 1. Histogram przedstawiający wiek pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10].

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce ze zdiagnozowanym wnioskowanym wskazaniem. Szacunki prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy wskazują, 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 [10]. 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. Liczebność populacji co roku zwiększa się o 5 nowych zachorowań [83].

Zgodnie z obowiązującymi w Polsce regulacjami - Rozporządzeniem (WE) numer 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Europy z dnia 16 grudnia 1999 r. [84], załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 roku [85], choroby rzadkie definiowane są jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób. Biorąc pod uwagę przytoczone dane epidemiologiczne, zespół Alagille'a spełnia definicję choroby rzadkiej. Co istotne, choroby rzadkie mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych a osoby na nie cierpiące powinny być uprawnione do takiej samej jakości i dostępności świadczeń zdrowotnych jak pozostali pacjenci [86].

2.5.2. ROKOWANIE W ZESPOLE ALAGILLE'A

Rokowanie w głównej mierze zależy od objawów klinicznych towarzyszących chorobie. Śmiertelność związana z zespołem Alagille'a waha się w zależności od stopnia nasilenia i ilości wad narządowych u chorującej osoby. Obecność wad serca znacznie skraca przeżycie i niekorzystnie wpływa na rokowanie potransplantacyjne w przypadku przeszczepu wątroby [16].

W badaniu przeprowadzonym przez Lykavieris i wsp. w 2001 roku stwierdzono, że rokowanie jest gorsze u dzieci, które doświadczyły żółtaczk cholestatycznej w okresie noworodkowym, chociaż poważne powikłania są możliwe nawet po późniejszym początku choroby [13]. Szacuje się, że 20–50% z nich będzie wymagać przeszczepienia wątroby lub dojdzie u nich do zgonu z powodu choroby serca lub nerek przed ukończeniem 20. roku życia, z kolei u ponad połowy może dojść do rozwoju marskości wątroby wymagającej przeszczepu przed ukończeniem 10. roku życia. U chorych cierpiących na zespół Alagille'a odnotowano także występowanie raka wątrobowokomórkowego, krwotoku z żyłaków, opornego wodobrzusza czy bakteryjnego zapalenia otrzewnej [10], [38]. Raka wątrobowokomórkowego opisywano u dzieci z zespołem Alagille'a [56] oraz u osoby dorosłej z zespołem Alagille'a bez marskości wątroby [57]. Legius i wsp. w 1990 roku spekulowali, że wyjaśnieniem wystąpienia raka wątroby może być utrata heterozygotyczności genu regulującego cykl komórkowy, a nie leżąca u podstaw przewlekła choroba wątroby [58].

Choroba zwykle stabilizuje się między 4. a 10. rokiem życia. Co istotne, wraz ze wzrostem możliwości leczenia, pacjenci żyją dłużej a jakość ich życia jest lepsza, zwłaszcza jeśli schorzenie zostanie wcześniej wykryte. Szacuje się, że około 75% osób, u których zdiagnozowano zespół Alagille'a w dzieciństwie

dożywa co najmniej 20. lat, natomiast u około 15% pacjentów postępująca choroba wątroby powoduje marskość i niewydolność wątroby [28].

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

Obraz kliniczny i nasilenie objawów różnią się w zależności od pacjenta i narządu, który obejmuje. Objawy towarzyszące zespołowi Alagille'a mają duży wpływ na życie codzienne i szkolne oraz powodują znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów i ich rodzin [44].

2.6.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

Głównym i najpoważniejszym obciążeniem związanym z rozwojem zespołu Alagille'a, a jednocześnie mocno wpływającym na wszystkie aspekty codziennego życia dziecka, jest świąd. Zeznania pacjentów są bardzo sugestywne i przerażające: „inni uczniowie pytali mnie: ale ty masz pchły?”, „członek mojej rodziny porównał mnie nawet do psa bo ciągle się drapię” [46]. Świąd jest uważany za główny czynnik upośledzający samopoczucie fizyczne i emocjonalne. Dzieci z zespołem Alagille'a odczuwają znaczne pogorszenie jakości życia w porównaniu ze zdrową populacją pediatryczną w tym samym wieku [48]. Zaburzenia snu, także związane ze świądem cholestatycznym, ograniczają aktywność w szkole oraz upośledzają rozwój psychospołeczny i poznawczy [44], [45]. Jedna pacjentka zeznała, że „nie może dłużej żyć w ten sposób, drapiąc się do tego stopnia, że nie jest nawet w stanie skoncentrować się na zajęciach” [46]. Dodatkowo, na jakość życia pacjentów ma wpływ ich wygląd zewnętrzny. Uporczywy świąd, którego rozdrapywanie prowadzi do pojawienia się krwistych ran a następnie blizn a także podskórne złogi lipidowe znajdujące się głównie na szyi, łokciach, dłoniach, okolicy pachwinowej, pośladkach, kostkach i kolanach u niektórych pacjentów szpecą i w zależności od lokalizacji mogą przeszkadzać w noszeniu obuwia (kostka) lub uniemożliwiać chwytanie przedmiotów (palce) [31]. Inne charakterystyczne objawy zespołu Alagille'a obejmują opóźnienie wzrostu i dysmorfie twarzy. Niektóre dzieci wymagają również przyjmowania żywienia dojelitowego przez sondę nosowo-żołądkową, czego nie sposób nie zauważyć. Te objawy fizyczne mogą prowadzić do wyśmiewania przez rówieśników lub wręcz wykluczenia z grupy, zwłaszcza w dzieciństwie. Tak duże obciążenie psychiczne od najmłodszych lat może doprowadzić do alienacji, unikania kontaktów z innymi ludźmi a nawet może wiązać się z rozwojem depresji [45]. Powoduje to spadek integracji społecznej, co może znacząco wpłynąć na niezależność, samoocenę i rozwój chorych. Oprócz świądu i innych objawów klinicznych powodujących niepełnosprawność, powtarzające się hospitalizacje i konsultacje lekarskie są źródłami nieobecności w szkole i obciążenia organizacyjnego rodzin.

Zeznania rodziców pokazują z jakim dramatem musi mierzyć się cała rodzina chorego: „to bolesne. Kiedy jest naprawdę źle, stoi na szczycie schodów i krzyczy „Mamo, pomóż mi”, a krew kapie mu z nóg, uszu lub innych miejsc” [47]. Badanie Quadrado i wsp. z 2022 roku wykazało wyższy poziom lęku i

depresji u opiekunów pacjentów z zespołem Alagille'a w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto 25% opiekunów zgłosiło, że świąd ich dziecka miał „bardzo silny” wpływ na ich sen. Jeśli chodzi o życie zawodowe rodziców, 60% twierdzi z nich, że zmienili/ograniczyli lub zaprzestali pracy w związku z chorobą dziecka, a u około 80% choroba ma negatywny wpływ na finanse [49].

W celu zobiektywizowania tych trudności *Association Maladies Foie Enfants* (AMFE) przeprowadziło w marcu 2022 roku badanie wpływu choroby na życie codzienne dziecka i jego rodziny. W badaniu wzięło udział łącznie 27 rodziców reprezentujących 29 dzieci z zespołem Alagille'a (dwie rodziny z dwiema siostrami dotkniętymi chorobą). U 75% dzieci rozpoznanie postawiono w ciągu pierwszych 3. miesięcy życia; spośród 29 pacjentów, 22 miało mutację w genie JAG1, 2 miało mutację w genach JAG1 i NOTCH2, a 5 nie zostało zbadanych pod kątem mutacji genetycznych. Spośród wszystkich dzieci, 8 przeszło przeszczep wątroby a 2 z nich w momencie przeprowadzenia ankiety czekało na przeszczep [50].

Tabela 4. Upośledzenie kliniczne pacjentów z zespołem Alagille'a w badaniu jakości życia przeprowadzonym przez *Association Maladies Foie Enfants* w marcu 2022 roku [50].

	Liczba pacjentów (%), N=29
Uszkodzenie wątroby	28 (96,6%)
Wady serca	23 (79,3%)
Wady nerek	17 (58,6%)
Wady okulistyczne	15 (51,7%)
Wady szkieletowe	13 (44,8%)
Zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego	9 (31,0%)
Zajęcie płuc	1 (3,4%)

Najczęstszymi objawami, które odczuwali pacjenci biorący udział w tym badaniu, było zahamowanie wzrostu i świąd (prawie 80% pacjentów), raportowano również uporczywą żółtaczkę (62%) i zmęczenie fizyczne (48%). Około jedna trzecia pacjentów zgłaszała nadwrażliwość sensoryczną, hipercholesterolemię, żółtaki i trudności z koncentracją, a w przypadku 24% pacjentów stwierdzono opóźnienie rozwoju i złamania kości [50].

Tabela 5. Wpływ choroby na jakość życia w badaniu jakości życia *Association Maladies Foie Enfants*, przeprowadzonym wśród rodziców dzieci z zespołem Alagille'a w marcu 2022 roku [50].

Dotknięty chorobą wymiar jakości życia	N (%)
Choroba ma wpływ na naukę w szkole	15/26 (57,7%)
Jakie są przyczyny negatywnego wpływu choroby na szkolnictwo?	
- świąd;	6/18 (33,3%)
- zmęczenie/zaburzenia koncentracji.	14/18 (77,8%)
Powtarzające się choroby związane z opieką lub hospitalizacją:	8/18 (44,4%)
- charakterystyczne cechy fizyczne zespołu Alagille'a;	8/18 (44,4%)
- poczucie braku integracji i wykluczenia w szkole;	4/18 (22,2%)
- zrozumienie choroby przez zespół dydaktyczny.	6/18 (33,3%)
Upośledzenie słuchu:	1/18 (5,6%)
- kruchość kości.	1/18 (5,6%)
Choroba ma wpływ na życie społeczne dziecka	15/28 (53,6%)
Choroba ma wpływ na codzienne życie rodziny	21/28 (75%)
Choroba dziecka ma wpływ na życie rodziców jako pary	13/29 (44,8%)
Choroba ma wpływ na rodzeństwo dziecka	16/29 (55,2%)
Choroba odbija się negatywnie na finansach	13/28 (45,7%)
Z jakimi wydatkami wiążą się trudności finansowe?	
- koszty opieki zdrowotnej nie są refundowane;	45%
- spadek dochodów gospodarstw domowych;	85%
- nieodłączne trudności w hospitalizacji.	55%
Choroba ma wpływ na życie zawodowe rodziców	27/53 (51,0%)
- na życie zawodowe ojca;	5/25 (20%)
- na życie zawodowe matki.	22/28 (78,6%)
Choroba ma wpływ na zatrudnienie rodziców	31/50 (62%)
Jaki wpływ miała choroba na życie zawodowe rodziców?	
- tymczasowe zaprzestanie zatrudnienia;	12/50 (24%)
- skrócenie czasu pracy tymczasowej;	10/50 (20%)
- zrównoważone skrócenie czasu pracy;	8/50 (16%)
- trwałe zaprzestanie zatrudnienia;	5/50 (10%)
- trudności w miejscu pracy;	4/50 (8%)
- utrata pracy;	3/50 (6%)
- rozwój kariery zwolnił;	3/50 (6%)
- rozwój pozazawodowy;	6/50 (12%)
- urlop rodzicielski orzeczony z powodu choroby;	1/50 (2%)
- urlop związany z chorobą;	11/50 (22%)
- trudność w znalezieniu pracy.	1/50 (2%)

Świąd miał wpływ na jakość życia w przypadku prawie 80% dzieci, wpływając na zaburzenia snu (92%), drażliwość (56%), interakcje społeczne (24%) i wyniki w nauce (20%). Badanie to ujawniło również poważne obawy rodziców w kwestiach związanych z leczeniem, takie jak pojawiające się u dzieci działania niepożądane (60,7%) i konieczność przeszczepu wątroby (53,6%) [50].

Zgodnie z badaniem prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* przy Uniwersytecie Waszyngtońskim, produkt leczniczy Livmarli® stosowany w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2. miesięcy i starszych klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „Świąd” (L29, L29.0, L29.1, L29.2, L29.3, L29.8, L29.9). W Polsce

w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 843,1 nowych przypadków na 100 tysięcy ludności a chorobowość związana z świądem (L29-L29.9) wynosiła odpowiednio 1 107,9 u obu płci [83].

Według danych przedstawionych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ocenie analitycznej z 2023 roku, obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat życia z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku:

- na podstawie wskaźnika łącznej utraty zdrowia (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *Disability Adjusted Life-Years, DALY*), współczynnik wynosił:
 - ogółem: 11,6 (5,5 – 21,0) na 100 tysięcy ludności;
 - u kobiet: 13,4 (6,3 – 24,3) na 100 tysięcy ludności;
 - u mężczyzn: 9,7 (4,6 – 17,4) na 100 tysięcy ludności;
- na podstawie utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia, ang. *Years of Life Lost, YLL*) współczynnik wynosił 0,00 na 100 tysięcy ludności, zarówno dla populacji ogółem, jak i oddzielnie dla kobiet i mężczyzn [83].

Tabela 6. Bezwzględne wartości YLL i DALY szacowane dla pacjentów ze świądem na rok 2019 [83], [98].

Współczynnik	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
YLL	0,00	0,00	0,00
DALY	4 459,2	2 657,0	1 802,2

YLL - utracone lata życia (ang. *Years of Life Lost*); DALY - lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *Disability Adjusted Life-Years*).

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Z danych pochodzących z baz danych Narodowego Funduszu Zdrowia, uzyskanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wynika, że koszty poniesione na wykonywanie świadczeń medycznych u pacjentów z głównym lub współistniejącym rozpoznaniem kodu ICD-10: Q44.7 – Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby, zwiększyły się z 94,1 tys. w 2018 roku do 703,6 tys. w 2021 roku [10], co prawdopodobnie może wynikać z poprawy diagnostyki takich schorzeń oraz lepszego dostępu do leczenia.

Tabela 7. Suma świadczeń rozliczonych i sprawozdanych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub towarzyszącym kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10].

Parametry	2018	2019	2020	2021
Rozliczona suma świadczeń dla kodu Q44.7, tys. PLN	94,1	261,1	255,6	703,6
Sprawozdana suma świadczeń dla kodu Q44.7, tys. PLN	94,1	261,2	248,7	703,2

2.7. METODY LECZENIA ZESPOŁU ALAGILLE'A

W przypadku nieprawidłowości w pracy wątroby leczenie jest głównie objawowe i opiera się na podawaniu leków wspomagających utrzymanie prawidłowego wzrostu i rozwoju dziecka, zapobieganiu lub korygowaniu wszelkich specyficznych niedoborów żywieniowych, które często mogą się rozwijać, zwiększeniu 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.

Pacjenci z zespołem Alagille'a, w związku z cholestazą wątrobową (czyli zastojem żółci w drogach żółciowych), cierpią na niedożywienie, które może rozpocząć się z powodu zaburzonej pracy wątroby i złego trawienia już w wieku niemowlęcym. Są również niedożywieni z powodu powiększenia narządów wewnętrznych lub wodobrzusza, enteropatii nadciśnieniowej wrotnej, powodującej złe wchłanianie, insulinooporności i zaburzeń hormonalnych (dotyczących działania hormonu wzrostu) [69]. Pacjentów należy zachęcać do spożywania specjalistycznej diety wysokowęglowodanowej, pokarmów bogatych w triglicerydy o średniej długości łańcucha oraz wprowadzenia suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach (A, D, E i K) i preparatami zawierającymi enzymy trzustkowe. Suplementacja powinna być dostosowywana do aktualnych potrzeb pacjentów ocenianych dzięki regularnemu oznaczaniu poziomu witamin i protrombiny w surowicy krwi; u niektórych pacjentów może zajść konieczność podawania pozajelitowego przez wstrzyknięcie domięśniowe [32], [51]. U części pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć doustnie wystarczającej liczby kalorii należy rozważyć wspomaganie żywieniowe poprzez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię [10].

2.7.1. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Samo leczenie świądu jest procesem, w którym brak odpowiedzi na jedną opcję terapeutyczną wiąże się z koniecznością rozpoczęcia leczenia kolejną metodą; poza farmakoterapią, wskazane jest stosowanie miejscowych balsamów łagodzących i nawilżających oraz chłodne kąpiele a paznokcie należy przycinać, aby uniknąć uszkodzenia skóry podczas drapania spowodowanego swędzeniem [20].

Wśród leków stosowanych w łagodzeniu objawów zespołu Alagille'a (leczenie objawowe) wyróżnia się:

- leczenie przeciwhistaminowe – stosuje się w łagodnych przypadkach, czasami w celu ułatwienia zasypiania u dzieci, które nie mogą zasnąć z powodu silnego i uporczywego świądu [50];
- kwas ursodeoksycholowy - sprzyja wydalaniu żółci i czyni ją bardziej hydrofilową, jest stosowany u większości dzieci z zespołem Alagille'a jako niespecyficzne leczenie cholestazy. Do tej pory nie wykazano skuteczności w zmniejszaniu świądu cholestatycznego a europejskie zalecenia dotyczące

leczenia cholestatycznej choroby wątroby wskazują nawet, że paradoksalnie odnotowano pojedyncze przypadki nasilenia świądu skóry [52];

- cholestyraminę - zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe i zmniejsza całkowite stężenie kwasów żółciowych w organizmie, zapobiegając ich ponownemu wychwytowi w końcowym odcinku jelita krętego. Jednak ze względu na nieprzyjemny smak, zakłócenie wchłaniania pokarmu i leków, ograniczoną skuteczność i słabą tolerancję, zwłaszcza u dzieci, odchodzi się od jej stosowania [50];
- ryfampicynę - jest uważana za 6-hydroksylazę kwasów żółciowych, czyniąc świąd mniej dokuczliwym. Stosowana w leczeniu świądu, przy mało wiarygodnych dowodach odnośnie skuteczności i zgłaszanych przypadkach upośledzenia funkcji wątroby po jej długotrwałym stosowaniu [53];
- naltrekson - antagonistą opioidowy, dający co najmniej minimalną poprawę u większości dzieci z zespołem Alagille'a. Jednak objawy zespołu odstawienia opioidów, takie jak biegunka i drażliwość, występują u prawie 30% pacjentów [41];
- sertralina - selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) mimo, że okazał się skuteczny w leczeniu dorosłych ze świądem cholestatycznym, mechanizm działania jest nieznany. Dostępne są ograniczone dane kliniczne, potwierdzające zastosowanie sertraliny w leczeniu świądu w przypadku pacjentów pediatrycznych [78].

Tabela 8. Farmakologiczne leczenie świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a, w ramach poszczególnych linii terapii [51].

Klasa leku / mechanizm działania	Lek	Profil działań niepożądanych
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, nieatrakcyjny smak
II linia leczenia		
Hydroksylacja kwasów żółciowych	Ryfampicina	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 pęcherzowe, wymioty, nadciśnienie

Inhibitory zależnego od sodu transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym, produkt leczniczy Bylvay® (odewiksiyat) i Livmarli® (maraliksiyat), będące wówczas w fazie badań, przedstawiono w propozycji strategii terapeutycznej w 2018 i w 2020 roku jako opcje farmakoterapii świądu [36], [51].

2.7.2. LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie wspomagające rzadko jest wystarczające w dłuższym okresie, zwłaszcza u pacjentów doświadczających świądu opornego na farmakoterapię. Należy wówczas rozważyć zabiegi chirurgiczne mające na celu przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego, ale ponieważ hipoplazja dróg żółciowych związana z zespołem Alagille'a może skutkować mniejszym przedostawaniem się żółci do jelita, procedury te są na ogół mniej skuteczne niż w przypadku innych przyczyn cholestazy [51]. W takim przypadku może dojść do konieczności wykonania przeszczepu wątroby, co jest jednocześnie najskuteczniejszym sposobem postępowania w przypadku pogarszającego się stanu wątroby i jedynym lekarstwem na niekontrolowany świąd i niewyrównaną marskość wątroby. Przeszczep wątroby w przypadku schyłkowej niewydolności wątroby wiąże się z pięcioletnim wskaźnikiem przeżycia na poziomie 80% [19]. Wskazania do przeszczepienia wątroby są wieloczynnikowe, ale można ogólnie sklasyfikować je jako schyłkową chorobę wątroby spowodowaną postępującą cholestazą (niedożywienie oporne na leczenie żywieniowe, nieuleczalny świąd i złamania kości) i/lub schyłkową chorobę wątroby z nadciśnieniem wrotnym i powikłania, takie jak wodobrzusze i krwawienie z żyłaków. W kohorcie GALA, 70% przeszczepów było spowodowanych objawami cholestatycznymi a 30% progresją do niewydolności wątroby i jej powikłaniami często związanymi z objawami cholestatycznymi (wśród pacjentów, którzy przeszli przeszczep z powodu progresji do niewydolności wątroby, 39% zgłaszało świąd jako wskazanie do przeszczepu) [31], [41], [51]. Przeszczep obejmował znaczną liczbę pacjentów z cholestazą rozpoznaną w wieku noworodkowym, 43% z nich miało przeszczep wątroby w wieku 10 lat, a 59% w wieku 18 lat [54]. W badaniu przeprowadzonym na grupie 55 pacjentów po przeszczepie wątroby we Francji, główne wskazania do przeszczepu wątroby u pacjentów z zespołem Alagille'a obejmowały świąd (89%), obecność żółtaków (65%), opóźnienia wzrostu (49%) i niewydolności wątroby (31%) [55].

Jeśli zwężenia w drogach żółciowych w wątrobie są niewielkie można rozważyć protezowanie dróg żółciowych a u pacjentów, dla których leczenie świądu skóry nie okazało się skuteczne bądź mają oni nasilone żółtaki a nie rozwinęła się u nich marskość wątroby – alternatywnym leczeniem może być częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (ang. *Partial External Biliary Diversion*, PEBD) [10]. Ta procedura chirurgiczna jest stosowana w celu przerwania lub przekierowania recyrkulacji kwasów żółciowych między wątrobą a przewodem pokarmowym. Wang i wsp. w 2017 roku zgłosili poprawę całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy, zmniejszenie nasilenia świądu i żółtaków u 20 pacjentów z zespołem Alagille'a, którzy przeszli zabieg chirurgiczny obejmujący częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci [79].

Aby zapobiec wtórnym powikłaniom, należy unikać sportów kontaktowych, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów ze splenomegalią, przewlekłą chorobą wątroby i zajęciem naczyń. Wady serca, występujące w przebiegu zespołu Alagille'a poddaje się leczeniu operacyjnemu, w zależności od stopnia zaawansowania wady i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Wady układu kostnego zwykle nie wymagają interwencji, czasem jedynie rehabilitacji. Nieskuteczna jest u tych pacjentów suplementacja hormonu wzrostu, celem uniknięcia niskorosłości. Niestety czasami liczne wielonarządowe wady, w wysokim stopniu zaawansowania i uciążliwości, mogą spowodować, że jedyną opcją terapeutyczną będzie konieczne leczenie paliatywne pacjenta, by poprawić jedynie komfort życia chorego.

2.7.3. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W LECZENIU ZESPOŁU ALAGILLE'A

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 [4], w Polsce, w analizowanym wskazaniu (w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych) nie ma leków refundowanych. Terapie wchodzące w skład najlepszej terapii wspomagającej (ang. *Best Supportive Care*, BSC) wymienione w wytycznych praktyki klinicznej, takie jak: cholestyramina, kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna, naltrekson oraz sertralina nie są refundowane we wskazaniach obejmujących leczenie świądu skóry lub innych stanów towarzyszących zespołowi Alagille'a w ramach wykazu leków refundowanych.

Maraliksiyat nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a, jak również w jakichkolwiek innych wskazaniach [4]. Ponadto, Ministerstwo Zdrowia wydało zgodę na sprowadzenie produktu leczniczego Livmarli® w ramach importu docelowego oraz zgody na sprowadzenie z zagranicy oraz refundację produktów leczniczych: Lipocol®, Quantalan®, Questran®, Vasosan P® i Vasosan S® we wskazaniu zespół Alagille'a [83].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (<https://ptg-e.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (<https://ptghizd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (<http://www.pasl.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (<https://ptp.edu.pl/>);
- Brytyjskie Towarzystwo Dermatologicznego (<https://www.bad.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- Europejskie Forum Dermatologiczne (<https://www.guidelines.edf.one/>);
- Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<https://www.eadv.org/>);
- Europejska Akademia Pediatrii (<https://www.eapaediatrics.eu/>);
- Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (<https://easl.eu/>);
- Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii i Gastroenterologii (<https://www.espgan.org/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/>);
- Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (<https://gastro.org/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Rare Diseases Clinical Research Network (<https://www.rarediseasesnetwork.org/>);
- Światowa Organizacja Gastroenterologii (<https://www.worldgastroenterology.org/>);
- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation, WHO*).

Odnaleziono jedynie trzy dokumenty będące wytycznymi klinicznymi wydanymi przez wymienione wyżej towarzystwa naukowe dotyczące leczenia świądu skóry w przebiegu chorób wątroby. Żadne z nich nie odnosiło się bezpośrednio do leczenia wnioskowanego wskazania i w związku z tym przeprowadzono dodatkowe, niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono prace, w których wskazano opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w omawianym problemie zdrowotnym a cztery z nich odnosiły się bezpośrednio do leczenia zespołu Alagille'a.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia zespołu Alagille'a, w szczególności świądu skóry.

Tabela 9. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby (oraz wyszczególniono informacje dla leczenia zespołu Alagille'a) (marzec 2025).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska	Postępowanie w cholestatycznych chorobach wątroby – opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) [99]	2025	<u>Dokument stanowi opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver, EASL) opublikowanych w czerwcu 2024 r. Omówiono zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia chorób cholestatycznych ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki molekularnej i leczenia świądu u dzieci.</u> Leczenie świądu u dzieci: - I rzut: - kwas urodeoksychoowy, - ryfampicyna, - inhibitory IBAT (u pacjentów z zespołem Alagille'a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową) - II rzut: - cholestyramina, laki antyhistaminowe, sertralina, antagoniści receptorów opioidowych (naltrekson), chaperony Uporczywy świąd: chirurgiczne przerwanie jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych; przeszczepienie wątroby. Świąd jest objawem, który znacząco obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin. Jego leczenie stanowi duże wyzwanie. 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). Cholestyramina, leki antyhistaminowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i antagonistów receptorów opioidowych zaliczono do leków o niewielkiej skuteczności. Jeżeli to możliwe, u pacjentów z zespołem Alagille'a należy włączyć inhibitory IBAT. Skuteczność tych leków (maraliksibatu i odewiksibatu) w redukcji świądu i obniżaniu stężenia kwasów żółciowych w surowicy poprzez przerwanie jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych została potwierdzona odpowiednio w badaniach ICONIC i ASSERT. U pacjentów z zespołem Alagille'a stwierdza się podwyższone stężenie cholesterolu, triglicerydów i fosfolipidów w surowicy, jak również podwyższone stężenie lipoprotein cholesterolu o bardzo niskiej i niskiej gęstości. Nieaterogenna lipoproteina X stanowi znaczną część lipidów w osoczu pacjentów, z tego powodu leczenie statynami nie jest zalecane.
Polska	PTG-E [20]	2018	<u>Wytyczne Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych pacjentów (nie wyszczególniono postępowania w zespole Alagille'a).</u> Leczenie świądu: Świąd skóry jest charakterystycznym, lecz nieobligatoryjnym objawem przewlekłej cholestazy, typowym zwłaszcza w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (ang. <i>Primary Biliary Cholangitis</i>, PBC) i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (ang. <i>Primary Sclerosing Cholangitis</i>, PSC), ale też w rzadko występujących chorobach wątroby uwarunkowanych genetycznie (np. zespół Alagille'a).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			Leczenie świądu skóry jest procesem, w którym brak odpowiedzi na jeden sposób leczenia nakazuje przejście do kolejnego. Na każdym etapie poza farmakoterapią można stosować metody fizyczne (chłodne kąpiele, balsamy nawilżające skórę). Leki antyhistaminowe wykazują nieswoiste działanie przeciwświądowe i mogą być stosowane jako uzupełnienie innych terapii. Przed przystąpieniem do leczenia świądu należy mieć pewność co do rozpoznania, a przede wszystkim wykluczyć cholestazę zewnątrzwątrobową. W ramach leczenia I rzutu stosuje się niewchłanianie z przewodu pokarmowego żywe jonowymienne, których przedstawicielem jest cholestyramina (obecnie niedostępna w Polsce) w pojedynczej dawce 4 g, stosowana maksymalnie 4 razy na dobę. Nowszym preparatem i lepiej tolerowanym niż cholestyramina jest kolesewelam, który mimo 7-krotnie większej zdolności wiązania kwasów żółciowych nie posiada nad cholestyraminą zdecydowanej przewagi w działaniu przeciwświądowym. II rzut terapii, stosowany w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji cholestyraminy, obejmuje podawanie ryfampicy. Skuteczność ryfampicy w łagodzeniu świądu sięga 70%. Ryfampicynę podaje się w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalnie 600 mg), rozpoczynając leczenie od 150 mg/dobę. Leczenie III rzutu obejmuje doustne lub dożylne leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmeften. Leczenie naltreksonem jest dobrze tolerowane, ale może indukować zespół objawów odstawienia opioidów (jadłowstręt, ból kolkowy brzucha, zblednięcie skóry, wzrost ciśnienia krwi, tachykardia). W celu uniknięcia wystąpienia tego zespołu leczenie rozpoczyna się od małej dawki (12,5 mg = 1/4 tabletki), zwiększając ją co 3-7 dni do 50 mg. U chorych nieodpowiadających na powyższe formy terapii można podjąć próbę z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego receptora serotoniny – sertralina lub analogiem GABA – gabapentyną - leczenie IV rzutu. Pozostałe formy terapii silnie wyrażonego i opornego na farmakoterapię świądu skóry obejmują endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmaferezę, zewnątrzwątrobową dializę albuminową oraz terapię światłem ultrafioletowym. Techniki te mają jednak wciąż charakter eksperymentalny i mogą być stosowane wyłącznie jako leczenie ratunkowe w specjalistycznych ośrodkach. Jeśli wszystkie dostępne metody leczenia uporczywego świądu zawodzą, należy rozważyć przeszczepienie wątroby. Rekomendacje: • U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestyramina stosowana w dawce dobowej 4-16 g. Przewlekłe stosowanie cholestyraminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. • Leczeniem drugiej linii jest ryfampicina stosowana w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalna dawka 600 mg). Podczas stosowania leku należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny oraz morfologię krwi. • Leczeniem trzeciej linii są antagoniści receptora opioidowego – naltrekson lub nalmeften. W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, naltrekson 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę. • U niektórych chorych skuteczna w zwalczaniu świądu skóry może być sertralina – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego receptora serotoniny. Lek ten jest polecany u chorych z towarzyszącą depresją. • U chorych ze świądem skóry o dużym nasileniu, niereagującym na farmakoterapię, można rozważyć metody inwazyjne (endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmafereza, dializa albuminowa).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Wielka Brytania	British Association of Dermatologists [21]	2018	• Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby. <u>Wytyczne British Association of Dermatologists' (BAD) dotyczą leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy (brak wyszczególnienia postępowania w zespole Alagille'a).</u> Świąd związany z chorobą wątroby. • w świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć ryfampicynę jako leczenie pierwszego rzutu (siła zalecenia A); • w świądzie związanym z chorobą wątroby nie stosować gabapentyny (siła zalecenia D - GPP); • w świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako leczenie drugiego rzutu (siła zalecenia D - GPP); • w świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć sertralinę jako leczenie trzeciego rzutu przed naltreksonem lub nalmeffenem (siła zalecenia D - GPP); • u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby w piątej linii leczenia należy rozważyć: • ogólnoustrojowo podawany dronabinol, fenobarbital, propofol lub miejscową maść z takrolimusem (siła zalecenia D - GPP); • nowe specyficzne środki oparte na blokadzie transportu kwasów żółciowych, autotaksyny i blokadzie metabolizmu kwasu lizofosfatydowego (siła zalecenia D - GPP); • techniki dializy pozaustrojowej, drenaż nosowo-żółciowy i przeszczepienie wątroby (siła zalecenia D - GPP); • w świądzie cholestatycznym skuteczne może być naświetlanie BB-UVB lub kombinacją UVA i UVB w celu złagodzenia świądu (siła rekomendacji D - GPP); • pacjenci ze świądem związanym z chorobą wątroby mogą odnieść korzyść z przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów (siła zalecenia D - GPP). Siła rekomendacji oparta na adaptacji metodologii GRADE 2016. GPP – zalecenie dotyczące najlepszej praktyki klinicznej oparte na doświadczeniach grupy opracowującej wytyczne.
Europa	European Dermatology Forum /European Academy of Dermatology and Venereology [22]	2019	<u>Wytyczne powstałe przy współpracy European Dermatology Forum (EDF) i European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) dotyczą postępowania w przewlekłym świądzie (brak wyszczególnienia postępowania w zespole Alagille'a).</u> Świąd w chorobach wątroby i dróg żółciowych (świąd cholestatyczny): Wszelkie schorzenia pierwotne, takie jak choroby wątroby i dróg żółciowych lub nowotwory złośliwe, należy leczyć w pierwszej kolejności. Terapie przeciwświądowe określone na podstawie badań kontrolowanych: • cholestyramina 4–16 g/dzień (nie w przypadku pierwotnej marskości żółciowej); • kwas ursodeoksycholowy 13–15 mg/kg/dzień; • ryfampicyna 300–600 mg/dzień; • naltrekson 50 mg/dobę; • nalokson 0,2 µg/kg KG/min; • nalmeffen 20 mg 2x/dzień; • sertralina 75–100 mg/dobę; • talidomid 100 mg/dobę.

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			Niejednoznaczne działanie przeciwświądowe określone na podstawie badań kontrolowanych: • ondansetron 4 mg lub 8 mg doustnie lub 8 mg doustnie; • w pierwotnej marskości żółciowej: bezafibrat 400 mg/dobę w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym. Działanie przeciwświądowe określone na podstawie opisów przypadków: • w pierwotnej marskości żółciowej – nalfurafina; • fenobarbital 2–5 mg/kg KG/dzień; • stanozolol 5 mg/dobę; • paroksetyna; • fototerapia: UVA, UVB; • terapia jasnym światłem (10 000 luksów) odbita w kierunku oczu do 60 min dwa razy dziennie; • etanercept 25 mg podkórnie 2x/tydzień; • drenaż nosowo-żółciowy; • perfuzja osocza; • pozaustrojowa dializa albuminowa z systemem recyrkulacji adsorbentu molekularnego (MARS); • przeszczepienie wątroby. Rekomendacje: Eksperti sugerują zastosowanie antagonistów receptora opioidowego w opornym na leczenie przewlekłym świądzie, zwłaszcza w świądzie cholestatycznym oraz wybrane leki przeciwdepresyjne (np. paroksetyna, mirtazapina, doksepina, amitryptylina) w psychogennym świądzie przewlekłym i opornym na leczenie świądzie przewlekłym, zwłaszcza w złośliwej cholestazie i przewlekłej chorobie nerek. Nie zalecają stosowania antagonistów receptora serotoninowego w leczeniu przewlekłego świądu. Proponują fototerapię UVA i UVB w opornym na leczenie przewlekłym świądzie w chorobach zapalnych skóry, chłoniaku skóry, przewlekłej świerzbicze oraz wybranych przypadkach świądu układowego (np. świąd cholestatyczny, świąd wodny). Proponują fototerapię UV w połączeniu z leczeniem miejscowym i/lub systemowym, z wyjątkiem inhibitorów kalcyneuryny i leków immunosupresyjnych.
Polska	Choroby Rzadkie [23]	2020	<u>W podręczniku „Choroby rzadkie” z 2020 roku odnaleziono opis postępowania terapeutycznego w przypadku wystąpienia zespołu Alagille’a.</u> Leczenie zachowawcze zespołu Alagille’a opiera się na podawaniu kwasu ursodeoksycholowego, suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, a w razie nasilonego świądu – na stosowaniu dodatkowych leków przeciwświądowych. Biorąc pod uwagę tendencję do poprawy klinicznej następującej z wiekiem u znacznej części pacjentów cierpiących na zespół Alagille’a, skuteczne leczenie zachowawcze powikłań cholestazy jest szczególnie ważne. U części pacjentów (ok. 20%) nieuniknione okazuje się przeszczepienie wątroby. Według najnowszych doniesień czas przeżycia pacjentów i narządów po przeszczepie powinien być podobny do wyników uzyskiwanych w innych grupach biorców, pod warunkiem dokładnej oceny czynności nerek i układu sercowonaczyniowego oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją do przeszczepienia. U pacjentów z opornym na leki świądem skóry lub nasilonymi żółtakami, u których nie rozwinęły się objawy marskości wątroby, alternatywą dla przeszczepu może być zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci.

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
-	National Organization for Rare Disorders [24]	2020	<u>Na stronie internetowej <i>National Organization for Rare Disorders</i> odnaleziono artykuł dotyczący leczenia pacjentów z zespołem Alagille'a – portal pacjenci „NORD” dot. chorób rzadkich.</u> Leczenie zespołu Alagille'a jest ukierunkowane na specyficzne objawy, które są widoczne u każdej osoby. Osoby z zespołem Alagille'a powinny mieć podstawowe badanie echokardiograficzne w celu wykrycia zęczenia serca, ultrasonografię jamy brzusznej w celu wykrycia nieprawidłowości wątroby i nerek, przesiewowe badanie oczu, przesiewowe badanie obrazowe naczyń krwionośnych głowy. Uzupełniające leczenie witaminami i składnikami odżywczymi jest niezbędne dla osób z zespołem złego wchłaniania. Takie leczenie może obejmować przywrócenie witamin A, D, E i K. Małym dzieciom można podawać preparaty z trójglicerydami o średniej długości łańcucha, ponieważ ta forma tłuszczu jest lepiej wchłaniana przez osoby z zespołem Alagille'a, które mają cholestazę. Specyficzne leczenie może być wskazane u osób z cholestatyczną chorobą wątroby. Kwas ursodeoksycholowy podaje się w celu poprawy przepływu żółci, co może prowadzić do zmniejszenia niektórych objawów, takich jak swędzenie (świąd) lub złogi cholesterolu (żółtaki). Jednak świąd związany z zespołem Alagille'a często jest oporny na leczenie. Dodatkowe leki stosowane w leczeniu świądu obejmują leki przeciwhistaminowe, ryfampicynę, cholestyraminę i naltrekson. Zaleca się również odpowiednie nawilżenie skóry za pomocą środków nawilżających. Cholestyramina może być również wskazana dla osób z podwyższonym poziomem cholesterolu lub żółtakami. Niektóre dotknięte chorobą niemowlęta i dzieci z zespołem Alagille'a, które nie reagują na terapie lekowe i dietetyczne, można leczyć za pomocą zabiegu chirurgicznego znanego jako częściowe odprowadzenie żółci.
-	Menon [25]	2022	<u>Odnaleziono publikację dotyczącą multidyscyplinarnego leczenia zespołu Alagille'a.</u> Leczenie cholestazy jest początkowo leczeniem objawowym z użyciem leków przeciwświądowych. Często stosowany jest kwas ursodeoksycholowy, cholestyramina, ryfampicyna, ondansetron i naltrekson. Niedawno opublikowane badanie dotyczące roli inhibitorów transporterów soli żółciowych (maraliksibatu) u pacjentów z zespołem Alagille'a wykazało znaczną poprawę cholestazy, o czym świadczą zmiany poziomów kwasów żółciowych w surowicy i wyniki nasilenia świądu. Chociaż obserwuje się poprawę objawów choroby, żaden z tych leków nie wpływa na naturalny przebieg zespołu Alagille'a. W trudnych przypadkach plazmafereza wykazała tymczasowe złagodzenie świądu. U pacjentów z zespołem Alagille'a, u których występuje izolowany świąd oporny na leczenie farmakologiczne, proponuje się częściowe odprowadzenie żółci, zewnętrzne lub wewnętrzne. Ten zabieg chirurgiczny powinien być oferowany wyłącznie pacjentom bez marskości wątroby. Stwierdzono również, że odwraca hipercholesterolemię i potencjalnie odwraca powstawanie żółtaków. Pacjenci z trwałym poziomem bilirubiny powyżej 6,5 mg/dl i poziomem cholesterolu powyżej 225 mg/dl mają większą skłonność do progresji do schyłkowej niewydolności wątroby. Przeszczepienie wątroby w zespole Alagille'a jest wskazane przede wszystkim w schyłkowej niewydolności wątroby prowadzącej do nadciśnienia wrotnego. Inne wskazania do zabiegu obejmują wykrytego raka wątrobowokomórkowego podczas rutynowych badań przesiewowych. Utrzymujący się podwyższony poziom alfa fetoproteiny stanowi wskazówkę dotyczącą występowania raka wątrobowokomórkowego. Pacjenci wymagają również przeszczepienia wątroby, gdy mają nieustający świąd, nawracające złamania lub żółtaki w miejscach powodujących unieruchomienie. Przeszczepienie u tych pacjentów daje doskonałe odległe wyniki. W publikacji zaprezentowano wyniki trzech prac, w których przedstawiono 5-letnie przeżycie po przeszczepieniu wątroby u pacjentów z zespołem Alagille'a, odpowiednio: 78,4% (N=461); 80,4% (N=20); 87,9% (N=55).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
-	Dull [26]	2018	<u>Odnaleziono publikację dotyczącą postępowania w przewlekłym świądzie związanym z chorobami wątroby (nie wyszczególniono postępowania w zespole Alagille'a).</u> Rekomendacje: • w pierwszej linii leczenia: cholestyramina w dawce 4–16 g/d (po) [II-2/B1]*; • w drugiej linii leczenia: ryfampicyna w dawce 150–600 mg/d (po) [I/A1]*; • w trzeciej linii leczenia: naltrekson w dawce 25–50 mg/d (po) [I/B1]*; • w czwartej linii leczenia: sertralina w dawce 75–100 mg/d (po) [II-2/C2]*; • w piątej linii leczenia: terapie eksperymentalne. Z wyjątkiem cholestyraminy, wszystkie zalecane leki stosowane w leczeniu świądu cholestatycznego mają zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi. Terapie eksperymentalne: Pacjenci z przewlekłym świądem wątroby powinni być leczeni zgodnie ze wskazanymi powyżej liniami leczenia. W przypadku ciężkiego świądu opornego na leczenie pacjenci mogą przyjmować fototerapię ultrafioletem B, stosuje się również: system recyrkulacji adsorbentu molekularnego lub terapię Prometheus, plazmaferezę, separację osocza i absorpcję anionów lub drenaż nosowo-żółciowy. Tylko jeśli wszystkie zarówno zarejestrowane terapie, jak i terapie w fazie badań zawiodły, przeszczepienie wątroby może być uważane za ostatni etap dostępnego leczenia. W dokumencie wskazano, że maraliksiyat nie był lepszy od placebo w 3-miesięcznym badaniu fazy II, chociaż zaobserwowano porównywalne zmniejszenie poziomu soli żółciowych w osoczu krwi. *Kategorie dowodów zgodnie z systemem Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Na podstawie, za zgodą: Kremer AE, Beuers U, Oude Elferink RP, et al. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. <i>Drugs</i> 2008;68(15):2172.

ALGS – zespół Alagille'a (ang. *Alagille syndrome*); PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *Primary Biliary Cholangitis*); PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *Primary Sclerosing Cholangitis*); PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; UV – promieniowanie ultrafioletowe (ang. *Ultraviolet*); UVA - promieniowanie ultrafioletowe typu A (ang. *Ultraviolet type A*); UVB - promieniowanie ultrafioletowe typu B (ang. *Ultraviolet type B*).

Podsumowując, w odnalezionych referencjach i wytycznych, w pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie takiego leczenia, które w największym stopniu złagodzi objawy. Samo leczenie świądu skóry jest procesem, w którym brak odpowiedzi na jedną opcję terapeutyczną wiąże się z koniecznością zastosowania kolejnej metody terapii, jednak na każdym etapie leczenia, poza farmakoterapią, wskazane są metody fizykalne, takie jak miejscowe balsamy łagodzące i nawilżające czy chłodne kąpiele. Jeśli chodzi o farmakoterapię, zgodnie z wytycznymi wydanymi przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne 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 nalmefen a w czwartej linii leczenia – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego receptora serotoniny – sertralinę [20], [22], [23], [24], [26]. Z kolei wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego (ang. *British Association of Dermatologists*) w pierwszej linii leczenia zalecają ryfampicynę a następnie cholestyraminę, naltrekson lub nalmefen. W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów eksperymentalnych, takich jak: drenaż nosowo-żółciowy, plazmeferaza, zewnątrzustrojowa dializa albuminowa czy terapia światłem ultrafioletowym, przezskórna elektryczna stymulacja nerwów a w ostateczności przeszczep wątroby [20], [21].

Ponadto w publikacji Menon i wsp. z 2022 roku [25], oprócz zaleceń co do stosowania wyżej wymienionych leków, wskazano korzyści z leczenia pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a maraliksibatem, objawiające się głównie zmianą poziomów kwasów żółciowych w surowicy i zmniejszonym nasileniem świądu.

W najnowszym dokumencie polskim [99], stanowiącym opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver, EASL) opublikowanych w czerwcu 2024 roku do leków pierwszego rzutu należą kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i ryfampicina. 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) - maraliksibatu i odewiksibatu. Cholestyraminę, leki antyhistaminowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i antagonistów receptorów opioidowych zaliczono do leków o niewielkiej skuteczności, możliwych do zastosowania w dalszych liniach leczenia [99].

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A

Zespół Alagille'a jest wrodzoną chorobą genetyczną, która objawia się jako wieloukładowe i złożone zaburzenie o zmiennej ekspresji fenotypowej już u noworodków i charakteryzuje się wystąpieniem uszkodzenia wątroby spowodowanego przez niedobór międzyrzazikowych dróg żółciowych,

prowadzącego do cholestazy. Zespół ten łączy uszkodzenia serca, nerek i naczyń krwionośnych o różnym nasileniu oraz nieprawidłowości kostne, okulistyczne. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce regulacjami zespół Alagille'a uznawany jest za chorobę rzadką, którą definiuje się jako występującą w populacji z częstością nie większą niż 5 przypadków na 10 000 osób [84], [85].

Zespół Alagille'a to postępująca i zagrażająca życiu choroba. Odpowiada za 10-15% przyczyn cholestazy noworodków, która powoduje zatrzymanie kwasów żółciowych a klinicznie objawia się hipercholesterolemią, żółtakami, opóźnieniem wzrostu, chronicznym zmęczeniem i łamliwością kości [50]. Najbardziej uciążliwym objawem cholestazy w przebiegu zespołu Alagille'a jest intensywny świąd, choć do dziś nie wyjaśniono w pełni jego patogenety. Świąd powoduje intensywnie drapanie, które doprowadzić może do zdercia naskórka, w następstwie czego na skórze mogą pojawić się otwarte rany i rozległe blizny. Takie objawy powodują znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów, poprzez bezsenność, zaburzenia emocjonalne, stany lękowe i depresyjne, ograniczenie możliwości uczestniczenia w zajęciach szkolnych i rekreacyjnych związane z zaburzeniami rozwoju psychospołecznego i poznawczego (stygmatyzacja, utrata poczucia własnej wartości, poczucie wykluczenia z grupy, poczucie wstydu). Wpływa to na stan emocjonalny nie tylko dzieci ale również rodziców (powodując niepokój, depresję), zaburza ich życie zawodowe i generuje dodatkowe obciążenie finansowe [50].

Objawy rozwijające się podczas zespołu Alagille'a mogą spowodować marskość wątroby i nadciśnienie wrotne wiążące się z zagrażającymi życiu powikłaniami, takimi jak krwotok z żyłaków, zespół wątrobowo-płucny, zespół wątrobowo-nerkowy, wodobrzusze czy samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej [38].

Aktualnie, żaden produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w cholestatycznej chorobie wątroby nie wymieniają konkretnych leków stosowanych w leczeniu zespołu Alagille'a. Zgodnie z odnalezionymi dowodami, w ocenianym wskazaniu można zastosować schemat leczenia oparty na przyjmowaniu kwasu ursodeoksycholowego lub cholestyraminy w I linii leczenia oraz ryfampicyny, naltreksonu i sertraliny w kolejnych liniach leczenia. **Wymienione substancje czynne stosowane są jako najlepsze leczenie podtrzymujące** (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w celu optymalizacji spożycia składników odżywczych i opanowania objawów związanych z cholestazą, bez ingerencji w naturalny przebieg choroby. Dotychczas w przypadku niepowodzenia terapii lekowych stosowanych w zwalczaniu intensywnego świądu skóry wskazuje się na możliwość przeprowadzenia częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci, a ostatecznie do przeszczepienia wątroby.

Podsumowując, zespół Alagille'a jest długotrwałą, wyniszczającą i zagrażającą życiu chorobą, która wiąże się ze znaczną zachorowalnością i pogorszeniem jakości życia.

Aktualnie, żaden produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a a jedyny stosowany obecnie schemat leczenia opiera się na podawaniu kilku leków, poza ich wskazaniem rejestracyjnym, działających jedynie w celu złagodzenia objawów. W związku z powyższym istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca opracowywania i wdrażania do terapii skutecznych leków łagodzących świąd, które poprawiałyby jakość życia pacjentów bez obciążających działań niepożądanych.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, roztwór doustny), wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*; BSC). Każdy mililitr roztworu zawiera chlorek maraliksiyat w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksiyat [5].

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, w Unii Europejskiej, produkt leczniczy Livmarli®, zawierający maraliksiyat (w postaci roztworu doustnego, 9,5 mg/ml) jest przeznaczony do leczenia świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a, w wieku 2 miesięcy i starszych [5]. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Livmarli® jest zawężone względem zarejestrowanego do pacjentów od 6 miesiąca życia z udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, którzy spełniają określone kryteria w zakresie stężenia kwasów żółciowych w surowicy, nasilenia świądu i cholestazy.

Produkt leczniczy Livmarli® jest pierwszym i jedynym lekiem specjalnie zatwierdzonym do leczenia świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a. Wobec braku dostępnego leczenia produkt leczniczy Livmarli® ma status leku sierociego w Unii Europejskiej od 16 stycznia 2014 roku w zespole Alagille'a. Europejskie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej uzyskał 9 grudnia 2022 roku [30]. Produkt leczniczy Livmarli® został również zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) we wskazaniu obejmującym leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 1 roku i starszych (data pierwszej rejestracji produktu leczniczego, FDA: 29.09.2021 r.) [8].

Dawkowanie

Dawka początkowa to 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę, którą po tygodniu należy zwiększyć do zalecanej dawki dobowej 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę. W przypadku słabej tolerancji produktu leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki z zalecanej dawki docelowej do 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub przerwanie leczenia. Można podejmować próby ponownego zwiększenia dawki, w zależności od tolerancji. Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów o masie ciała powyżej 70 kg to 3 mL (28,5 mg) [5].

Tabela 10. Dawka produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, roztwór doustny) w mL roztworu, jaką należy podać dla poszczególnych zakresów masy ciała [5].

Masa ciała pacjenta [kg]	1-7 dzień leczenia (190µg/kg masy ciała/raz na dobę)		8 dzień leczenia i później (380µg/kg masy ciała/raz na dobę)	
	Objętość raz na dobę [mL]	Rozmiar strzykawki doustnej [mL]	Objętość raz na dobę [mL]	Rozmiar strzykawki doustnej [mL]
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25	3	2,5	
70 i więcej	1,5		3	

Mechanizm działania

Maraliksiyat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, 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 kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi [5].

Kwasy żółciowe podlegają cyklowi jelitowo-wątrobowemu poprzez wchłanianie na poziomie enterocytów i transportowanie przez krążenie wrotne do wątroby, gdzie są ponownie wychwytywane przez hepatocyty. W enterocytach kwasy żółciowe wiążą się z receptorem jądrowym FXR (receptor farnesoidu X, zwany też receptorem kwasu żółciowego, ang. *Farnesoid X Receptor*), w wyniku czego powstaje czynnik wzrostu fibroblastów 19 (ang. *Fibroblast Growth Factor 19*, FGF19). W hepatocytach FGF-19 hamuje transkrypcję enzymu CYP7A1, kodującego 7-hydroksylazę cholesterolu i ograniczającego szlak syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu. W ten sposób kwasy żółciowe negatywnie regulują własną syntezę [5].

Hamując farmakologicznie wnikanie kwasów żółciowych do enterocytów, inhibitory transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (IBAT) hamują wychwyt zwrotny kwasów żółciowych, zwiększają ich wydalanie, a tym samym zmniejszają poziom krążących kwasów żółciowych i związany z tym świąd.

Ponadto hamowanie wnikania kwasu żółciowego do enterocytów prowadzi do zmniejszenia aktywacji receptorów jądrowych FXR, a zatem do zmniejszenia w krążeniu wrotnym stężenia FGF-19. Powoduje to wzrost wątrobowej syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu, co pozwala na zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy i redukcji związanych z nim żółtaków podskórnych [5].

Skuteczność kliniczna wnioskowanej interwencji

Skuteczność maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a oceniano w badaniu klinicznym, prowadzonym w okresie 48. tygodni, które obejmowało:

- okres wstępny, w ramach metody otwartej próby, który trwał od momentu rozpoczęcia do 18. tygodnia badania. Pacjenci przyjmowali maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała raz na dobę;
- fazę typu „withdrawal” prowadzoną metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją (ang. *Randomised Withdrawal Period, RWD*), trwającą od 19. do 22. tygodnia badania. Wszyscy pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej leczenie maraliksiyatem w dawce 380 µg/kg masy ciała lub otrzymującej placebo raz dziennie;
- okres stabilnego dawkowania z otwartą próbą, który trwał od 23. do 48. tygodnia badania i obejmował podawanie maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała raz dziennie metodą otwartej próby wszystkim pacjentom włączonym do badania (w tym początkowy 6-tygodniowy okres zwiększania dawki dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo) [87].

Po 49. tygodniu rozpoczynał się kolejny okres badania tzw. faza przedłużonego leczenia (ang. *Long-term extension period*). Po 100. tygodniu trwania badania, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wyższych dawek maraliksiyat, pacjenci z podwyższonym poziomem kwasów żółciowych w surowicy (sBA >8 µmol/l) lub świądem (Itch Reported Outcome Observer, ItchRO(Obs) ≥1,5) otrzymywali maraliksiyat w dawce podwyższonej do maksymalnie 760 µg/kg masy ciała do dwóch razy na dobę [87].

Do badania włączono 31 pacjentów w wieku dziecięcym i młodzieńczym, cierpiących na zespół Alagille'a z cholestazą i spowodowanym w konsekwencji świądem, **przy czym 90,3% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden lek w celu leczenia świądu w momencie włączenia do badania** (74,2% pacjentów otrzymywało ryfampicynę a 80,6% pacjentów - kwas ursodeoksycholowy). Jednoczesne stosowanie tych leków w trakcie badania było dozwolone, jednak modyfikacja dawek była zakazana przez pierwsze 22 tygodnie. U wszystkich pacjentów zespół Alagille'a został potwierdzony obecnością mutacji JAGGED1 [5]. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego, jakiegokolwiek stan chorobowy obecnie lub w przeszłości wpływający na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków oraz przewlekła biegunka wymagająca podawanie płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej [5].

Po początkowym 5-tygodniowym okresie zwiększania dawki pacjentom podawano maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała raz na dobę przez 13 tygodni metodą otwartej próby. Dwóch pacjentów przerwało leczenie podczas pierwszego 18-tygodniowego okresu wstępnego. Dwudziestu dziewięciu pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną, zrandomizowano do kontynuacji leczenia maraliksiyatem lub otrzymywania dopasowanego placebo (n=16 w grupie placebo, n=13 w grupie otrzymującej maraliksiyat) w trakcie 4-tygodniowej fazy typu „withdrawal”, prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją. Wszyscy pacjenci ukończyli fazę typu „withdrawal” a następnie podczas okresu stabilnego dawkowania z otwartą próbą otrzymywali maraliksiyat w dawce 380 µg/kg masy ciała raz na dobę przez okres do 48. tygodni. U pacjentów, którzy zmienili leczenie z placebo, schemat zwiększania dawki był podobny do początkowego schematu zwiększania dawki [5] w grupie leczonem maraliksiyatem.

Mediana wieku zrandomizowanych pacjentów wynosiła 5 lat (zakres: od 1 do 15 lat); 66% populacji włączonej do badania stanowili pacjenci płci męskiej. Średnie wartości (SD) parametrów w testach czynnościowych wątroby w punkcie początkowym przedstawiały się następująco: stężenie kwasów żółciowych w surowicy 280 (213) µmol/L, aktywność aminotransferazy asparaginianowej 158 (68) U/L, aktywność aminotransferazy alaninowej 179 (112) U/L, aktywność gamma-glutamylotransferazy 498 (399) U/L i stężenie bilirubiny całkowitej 5,6 (5,4) mg/dL [5].

Wykazano, że stosowanie produktu złożonego Livmarli® zawierającego maraliksiyat (9,5 mg/ml, roztwór doustny) wiąże się z:

- istotnym statystycznie średnim zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi (ang. *Serum Bile Acids*, sBA) w porównaniu z wartościami początkowymi o 88 (SD=120) µmol/L i 96 (SD=166,6) µmol/L w 18. i 48. tygodniu leczenia. Na koniec fazy kontrolowanej placebo wykazano statystycznie znamiennej średnią różnicę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy maraliksiyatem i placebo w zakresie zmiany stężenia sBA od 18. do 22. tygodnia (-114 µmol/L; SD=48,0; p=0,025). Gdy pacjenci z grupy placebo ponownie rozpoczęli leczenie maraliksiyatem po zakończeniu fazy typu „withdrawal”, stężenie sBA zmniejszyło się do wartości obserwowanych uprzednio podczas leczenia maraliksiyatem [5];
- istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego przez opiekunów (ang. *Itch Reported Outcome Observer*, ItchRO[Obs]) od punktu początkowego do 18. i 48. tygodnia badania, odpowiednio -1,7 pkt i 1,6 pkt. Podczas fazy typu „withdrawal” z randomizacją i grupą kontrolną placebo u pacjentów, którym podawano maraliksiyat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się a u pacjentów z grupy placebo nasilenie świądu wzrosło, uzyskując wynik zbliżony do wartości początkowych. Średnia różnica między grupą leczoną maraliksiyatem a grupą placebo w zakresie nasilenia świądu obliczona metodą najmniejszych kwadratów od 18. do 22. tygodnia była statystycznie istotna (-1,5 pkt; SD=0,3; 95% CI: -2,1; -0,8; p<0,001) [5]. Po wznowieniu leczenia maraliksiyatem u pacjentów z grupy placebo nastąpiło zmniejszenie nasilenia świądu, co zostało

stwierdzone w 28. tygodniu badania. U pacjentów, którym podawano maraliksiyat, zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się do 48. tygodnia leczenia [5];

- różnego stopnia zmniejszeniem stężenia cholesterolu i nasilenia kępek żółtych podczas leczenia [5];
- poprawą jakości życia uczestników badania od punktu początkowego do 18. i 48. tygodnia badania. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych – do 18 tygodnia o 20 pkt (95%CI: 9; 32), do 48 tygodnia o 20 pkt (95%CI: 9; 32) i do 204 tygodnia o 17 pkt (95%CI: 6; 29) [5], [87].

Oczekuje się, że mechanizm działania maraliksiyat w celu zapobiegania wychwytu zwrotnego kwasów żółciowych jest podobny we wszystkich grupach wiekowych. Dowody skuteczności u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku poniżej 12. miesięcy są ograniczone. W badaniu jednoramiennym prowadzonym metodą otwartej próby, u 8 pacjentów w wieku od 2. do 10. miesięcy z zespołem Alagille'a zmiana w zakresie nasilenia świądu oceniona przez klinicystę za pomocą skali *Clinician Scratch Scale* (w przypadku której 0=brak, a 4=uszkodzenie skóry, krwotok i widoczne bliznowacenie) w 13. tygodniu leczenia wynosiła średnio -0,2 pkt (SD; mediana; zakres) (SD=1,91; mediana: -1,0; zakres: -3,0 do 3,0) a w zakresie średniego stężenia sBA wynosiła -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (SD=113,348; mediana: -53,65; zakres: od -306,1 do 14,4). U dwóch pacjentów uzyskano poprawę zarówno w zakresie nasilenia świądu, jak i stężenia sBA [5].

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku powyżej 12. miesięcy (N=86), którzy byli leczeni maraliksiyatem przez 5 lat, była biegunka (36,0%), a następnie ból brzucha (29,1%). U pacjentów w wieku poniżej 12. miesięcy (N=8) najczęstszymi działaniami niepożądanymi były również biegunka i ból brzucha, podobnie jak w przypadku starszych dzieci z zespołem Alagille'a. Żadne z raportowanych działań niepożądanych, tj. ani biegunka ani ból brzucha, nie były ciężkie [5].

Podsumowując, zastosowanie maraliksiyat u pacjentów z zespołem Alagille'a cierpiących z powodu nasilonego świądu pozwala na istotne zmniejszenie nasilenia tego objawu i tym samym wydaje się być przełomem terapeutycznym w działaniu przyczynowym w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, występującego pomimo leczenia innymi terapiami w ramach BSC.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 10.4).

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny), stosowanej wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. *Best Supportive Care*; BSC), w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej);
- zarejestrowane wskazania;
- populację docelową;
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych);
- opinię analityków oraz Prezesa AOTMiT dotyczącą oceny innych złożonych produktów leczniczych w podobnym wskazaniu.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT z 2016 [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej 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.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

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.

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór leków stosowanych u pacjentów cierpiących na świąd skóry związany z cholestazą w zespole Alagille'a powinien opierać się przede wszystkim na złagodzeniu objawów. Eksperci zalecają stosowanie cholestyraminy i kwasu ursodeoksycholowego w pierwszej linii leczenia oraz ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny w kolejnych liniach leczenia. W najnowszym dokumencie polskim [99], stanowiącym opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver, EASL) opublikowanych w czerwcu 2024 roku 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) - maraliksibatu. Cholestyraminę, leki antyhistaminowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i antagonistów receptorów opioidowych zaliczono do leków o niewielkiej skuteczności, możliwych do zastosowania w dalszych liniach leczenia [99]. Poza maraliksiybatem wymienione substancje czynne w ocenianym wskazaniu są stosowane pozarejestacyjnie jako leczenie zachowawcze (najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*, BSC) w celu poprawy objawów choroby ale żaden z leków nie wpływa na naturalny przebieg choroby. W analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego, sprowadzana jest cholestyramina (Lipocol®, Quantalan®, Questran®, Vasosan P®, Vasosan S®) i ryfampicyna (Eremfat Sirup®) [83]. Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie ograniczone jest do pacjentów z udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, **w tym** kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po minimum 3 miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała [6]. Oznacza to, że u pacjentów wymagane jest stosowanie co najmniej dwóch najczęściej stosowanych w Polsce i uznanych za najskuteczniejsze opcji i jednocześnie **nie wyklucza stosowania innych opcji terapeutycznych przeznaczonych do leczenia objawowego (BSC), wymienionych w wytycznych**, np. cholestyraminy, naltreksonu czy sertraliny. Co istotne, żaden z ww. leków nie wpływa na naturalny przebieg choroby a ponadto mogą być stosowane jednocześnie z maraliksiybatem, i nie będą przez niego zastępowane [10]. Należy zaznaczyć, że w przypadku niedostatecznej skuteczności UDCA i ryfampicyny pacjenci wciąż mogą kontynuować ich stosowanie¹.

¹ Co potwierdzają dane z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawione w Analizie Klinicznej.

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. [4], **żadna wymieniona w wytycznych praktyki klinicznej substancja czynna nie jest objęta refundacją w zakresie wnioskowanego wskazania:**

- cholestyramina (Lipocol®, Lipocol-Merz®, Colestyramine®, Colestyramin Hexal®, Quantalan®, Questran®, Questran Light®, Colestyramin-Ratiopharm®, Vasosan P®, Vasosan S®): nie jest objęta w Polsce refundacją w żadnym wskazaniu;
- ryfampicyna (Ermfat Sirup®, Rifampicyna TZF®): produkt leczniczy Rifampicyna TZF® jest objęty refundacją jako „111.1 Leki przeciwpłatkowe – antybiotyki – ryfampicyna” we wskazaniu „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”;
- kwas ursodeoksycholowy (Poursan®, Ursocam®, Ursopol®, Ursoxyn®): jest objęty refundacją jako „245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy” we wskazaniu „Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą”, „Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby” oraz „Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych”;
- naltrekson (Adepend®, Naltex®): nie jest objęty w Polsce refundacją w żadnym wskazaniu;
- sertralina (ApoSerta®, Asentra®, Asertin 50/100®, Miravil®, Sastium®, Sertagen®, Sertralina Krka®, Sertranorm®, Setaloft 50/100®, Stimoluton®, Zoloft®, Zotral 50/100®): jest objęta refundacją jako „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 [10].**

Oznacza to, że w sytuacji udokumentowanego braku skuteczności innych metod leczenia (czyli BSC), pacjenci nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia przyczynowego i jedyną opcją pozostaje ewentualne kontynuowanie niewystarczająco skutecznej terapii objawowej/wspomagającej (BSC).

Podsumowując, z uwagi na brak alternatywnych opcji leczenia zarejestrowanych i ukierunkowanych na przyczynę zespołu Alagille'a jako interwencję alternatywną do porównania z produktem leczniczym Livmarli® (maraliksiyat), możliwym do stosowania wraz BSC (opartej na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach

pozarejestacyjnych głównie na kwasie ursodeoksycholowym i ryfampicynie (lub rzadziej cholestyraminie, naltreksonie czy sertralinie) wybrano zastosowanie placebo (brak aktywnego leczenia przyczynowego), możliwe do stosowania wraz z BSC.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia zespołu Alagille'a jest redukcja objawów choroby i wydłużenie przeżycia pacjenta, zatem do istotnych ocenianych punktów końcowych zaliczono:

a) 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-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;

b) zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;

c) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU ZESPOŁU ALAGILLE'A

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIEŁLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej tj. maraliksibatu w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a.

Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana (maraliksiyat) w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (marzec 2025).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Maraliksiyat (produkt leczniczy Livmarli®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [80]	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku [81] Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli® (maralixibat), roztwór doustny, 9,5 mg/mL, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, z uwagi na bardzo wysoki koszt objawowej terapii.	Rekomendacja nr 66/2022 z 9 sierpnia 2022 r. [82] Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli®, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/mL, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.
			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 był przedmiotem raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 11/2023 [83]. Finalnie nieuwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 roku [90].

Interwencja wnioskowana, maraliksiyat, była oceniana przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w lipcu 2022 roku. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie rekomendowali wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Livmarli® w leczeniu świądu skóry w przebiegu zespołu Alagille'a [81], [82].

Należy zaznaczyć, że ocena dotyczyła importu docelowego maraliksiyat, przed jego zarejestrowaniem w Unii Europejskiej. Ponadto w 2023 roku AOTMiT przeprowadziła ocenę stosowania maraliksiyat w rozpatrywanym wskazaniu jako technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego [83], przy czym ten produkt finalnie nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023, proponowanych do refundacji w ramach tego instrumentu [90].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena interwencji wnioskowanej (maraliksiyat) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a (marzec 2025).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [88]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [89] Agencja rekomenduje finansowanie maraliksiyat (Livmarli®) w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a. Populacja obejmuje chorych w wieku 12 miesięcy i starszych ze zdiagnozowanym ALGS i z upośledzonym przepływem żółci, który objawia się co najmniej jednym z następujących objawów: podwyższonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy, bilirubiny sprzężonej lub gamma-glutamylotransferazy; niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; i/lub nieuleczalnym świądem. Pacjenci muszą odczuwać umiarkowane lub ciężkie objawy świądu i muszą być obecnie lub wcześniej leczeni lekami ogólnoustrojowymi na świąd.	Maj 2024
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [91] Odnaleziono informacje wskazujące, że maraliksiyat podlega ocenie we wskazaniu: leczenie świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a.	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [92] Agencja prowadzi aktualnie ocenę zasadności finansowania maraliksiyat w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych.	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [93] Agencja nie prowadzi własnej oceny zasadności stosowania maraliksiyat w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE [91]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [94] Agencja uznała, że rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) jest umiarkowana we wskazaniu pozwalającym na dopuszczenie do obrotu: w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a od 2 miesiąca życia a produkt leczniczy Livmarli® zapewnia postęp terapeutyczny w leczeniu.	2023
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [95] Agencja pozytywnie odniosła się do finansowania maraliksiyat we wskazaniu: leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych.	2023
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Agencja zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych (HTA) w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania maraliksiyat w porównaniu z obecnym standardem leczenia, w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych [96]	2025
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)	Maraliksiyat [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [97]	-

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje wydane przez kanadyjską agencję *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [89], francuską agencję *Haute Autorité de Santé* (HAS) [94] i niemiecką *Gemeinsamer Bundesausschuss* [95], w których uznano korzyści ze stosowania produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat) w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a. Brytyjska agencja *Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [91] i szkocka agencja *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [92] prowadzą aktualnie ocenę zasadności finansowania maraliksiyat w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a, natomiast walijska agencja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [93] nie prowadzi własnej oceny zasadności stosowania maraliksiyat w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE [91]. Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych (HTA) w celu określenia skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania maraliksiyat w porównaniu z obecnym standardem leczenia, w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych [96].

Pozostałe analizowane agencje HTA nie przeprowadzały dotychczas oceny wnioskowanej interwencji.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-splniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (marzec 2025).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/> (marzec 2025).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (marzec 2025).
- [4] 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (marzec 2025)
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli®. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_pl.pdf (marzec 2025)
- [6] Program Lekowy „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44. 7).
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/Q44.7> (marzec 2025)
- [8] Livmarli® (maralixibat) oral solution. Prescribing information from FDA. <https://files.mirumpharma.com/livmarli/livmarli-prescribinginformation.pdf> (marzec 2025)
- [9] 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.
- [10] OT. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Livmarli (maraliksiбат) 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)
- [11] <https://omim.org/entry/118450> (marzec 2025)
- [12] Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet.* 1997 Feb;34(2):152-7.
- [13] Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C i wsp. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001 Sep;49(3):431-5.
- [14] 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.
- [15] Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child.* 1977 May;52(5):360-7.
- [16] Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic Syndromes, 3rd ed., New Jersey, Wiley-Blackwell, ISBN 978-0-470-19141-5.
- [17] <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alagille-syndrome> (marzec 2025)
- [18] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507827/> (marzec 2025)
- [19] 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.
- [20] Hartleb M, Krawczyk M, Wunsch E i ws. 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)

- [21] 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.
- [22] Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ i wsp. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr 1;99(5):469-506
- [23] Gliwicz-Miedzińska D. Zespół Alagille'a [w:] Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. Choroby rzadkie. Standardy medyczne. Warszawa; 2020, s.178-180.
- [24] National Organization for Rare Disorders. Alagille Syndrome 2020 <https://rarediseases.org/rarediseases/alagille-syndrome/> (marzec 2025)
- [25] Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2022 Feb 23;15:353-364.
- [26] Düll MM, Kremer AE. Management of Chronic Hepatic Itch. *Dermatol Clin.* 2018 Jul;36(3):293-300.
- [27] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=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](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=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)
- [28] https://alagille.org/?page_id=1837 (marzec 2025)
- [29] <https://www.chop.edu/conditions-diseases/alagille-syndrome> (marzec 2025)
- [30] EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Maralixibat Alagille syndrome. 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1214-public-summary-opinion-orphan-designation-4r5r-1-4-4-33-dibutyl-7-dimethylamino-2345-tetrahydro_en.pdf (marzec 2025)
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM i wsp. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet.* 2012;49(2):138-44.
- [35] Coordinating Reference Centre for Bile Duct Atresia and Genetic Cholestasis. National Protocol for Diagnosis and Care: Deficits in the synthesis of primary bile acids. 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/deficit_synthese_abp_argumentaire.pdf (marzec 2025)
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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(3):387-98.
- [39] Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome: Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology.* 2002;35(6):1501 6.
- [40] Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H i wsp. Systematic Review and Meta-analysis: Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):176 83.
- [41] 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.
- [42] Swain MG. Fatigue in Liver Disease: Pathophysiology and Clinical Management. *Can J Gastroenterol.* 2006;20(3):181 8.
- [43] Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G i wsp. Malnutrition in Pediatric Chronic Cholestatic Disease: An Up-to-Date Overview. *Nutrients.* 2021;13(8):2785.

- [44] Kamath BM, Chen Z, Romero R i wsp. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr*. 2015;167(2):390-396.e3.
- [45] Elisofon SA, Emerick KM, Sinacore JM i wsp. Health Status of Patients With Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):759-65.
- [46] Centre hepato-biliaire Paul Brousse. Testimonial - Transplantation for Alagille syndrome. 2016. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/content/temoignage-transplantation-pour-syndrome-dalagille> (marzec 2025)
- [47] Parent testimonial. 2013. <https://www.dailymail.co.uk/health/article2284222/The-little-boy-unbearably-itchy-skin-scratches-bleeds--hope-cure-LIVERtransplant.html> (marzec 2025)
- [48] 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*. sept 2022; S0022347622007910.
- [49] Quadrado, Mogul, Gurevich, M de Freitas, Sussex, Dixon i wsp. Caregiver burden associated with caring for a child with Alagille syndrome : A multi-national, quantitative anlysis - Abstract presented at: 2022 North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN).
- [50] Transparency dossier. Livmarli (maralixibat). Registration. Mirum Pharmaceuticals International B.V. 2023
- [51] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagn Basel Switz*. 2020;10(11):E907.
- [52] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
- [53] Wietholtz H, Marshall HU, Jan S i wsp. Stimulation of bile acid 6 α -hydroxylation by rifampin. *J Hepatol*. 1996;24(6):713-8.
- [54] Vandriel SM, Liting L, She H i wsp. Clinical features and natural history of 1154 Alagille syndrome patients: results from the international multicenter GALA study group. *J Hepatol*. 2020;73:S554-5.
- [55] Kohaut J, Pommier R, Guerin F i wsp. Abdominal Arterial Anomalies in Children With Alagille Syndrome: Surgical Aspects and Outcomes of Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):888-91.
- [56] Rabinovitz M, Imperial JC, Schade RR i wsp. Hepatocellular carcinoma in Alagille's syndrome: a family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989 Jan;8(1):26-30.
- [57] Adams PC. Hepatocellular carcinoma associated with arteriohepatic dysplasia. *Dig Dis Sci*. 1986 Apr;31(4):438-42.
- [58] Legius E, Frys JP, Eyskens B i wsp. Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia) and del(20)(p11.2). *Am J Med Genet*. 1990 Apr;35(4):532-5.
- [59] Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DA i wsp. Alagille Syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021:222-241.
- [60] Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(6):580-586.
- [61] Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL i wsp. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *Am J Med Genet A*. 2012;158(1):85-89.
- [62] McElhinney DB, Krantz ID, Bason L i wsp. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*. 2002;106:2567-2574.
- [63] Emerick K, Rand E, Goldmuntz E i wsp. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999;29(3):822-829.
- [64] Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM i wsp. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):99-107.
- [65] Salem JE, Bruguiera E, Iserin L i wsp. Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome. *J Hypertens*. 2012;30(7):1300-1306.
- [66] Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C i wsp. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics*. 2003;111(1):167-170.
- [67] D'Amico A, Perillo T, Cuocolo R i wsp. Neuroradiological findings in Alagille syndrome. *Br J Radiol*. 2021;95(1129):20201241.
- [68] Bales CB, Kamath BM, Munoz PS i wsp. Pathologic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(1):66-70.

- [69] Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G i wsp. Nutrition support of children with chronic liver diseases: a joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):498–511.
- [70] Ho DK, Levin AV, Anninger WV i wsp. Anterior chamber pathology in Alagille syndrome. *Ocular Oncology and Pathology.* 2016;2(4):270–275.
- [71] Kim BJ, Fulton AB. The genetics and ocular findings of Alagille syndrome. *Semin Ophthalmol.* 2007;22(4):205–210.
- [72] Le Fric G, Sheppard D, Whiteman P i wsp. The CD46- Jagged1 interaction is critical for human T(H)1 immunity. *Nat Immunol.* 2012;13(12):1213–1221.
- [73] Kamath BM, Bason L, Piccoli DA i wsp. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet.* 2003 Dec;40(12):891-5.
- [74] Subramaniam P, Knisely A, Portmann B i wsp. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jan;52(1):84-9.
- [75] Alagille D, Odievre M, Gautier M i wsp. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. 1975, *The Journal of pediatrics* 86.1: 63-71.
- [76] Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R i wsp. Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. *Hum. Mutat.* 2019, 40, 2197–2220.
- [77] Kriegermeier A, Wehrman A, Kamath BM i wsp. Liver disease in alagille syndrome. In *Alagille Syndrome*. Springer: Cham, Switzerland, 2018; pp. 49–65.
- [78] 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.
- [79] 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, 1645–1654.
- [80] <https://bipold.aotm.gov.pl/> (marzec 2025)
- [81] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat) we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/SRP/U_27_176_11072022_s_63_Livmarli_maralixibat_import_zacz.pdf (marzec 2025)
- [82] Rekomendacja nr 66/2022 z 9 sierpnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/REK/2022_08_09_BP_Rekomendacja_66-2022_Livmarli_BIP.pdf (marzec 2025)
- [83] 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)
- [84] 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> (styczeń 2024)
- [85] 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 leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [86] <https://www.gov.pl/attachment/b5f91f8f-cf1d-45ba-b3ea-2bead5cb6e2d> (marzec 2025)
- [87] 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.
- [88] <https://www.pbs.gov.au/> (marzec 2025)
- [89] https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0780%20Livmarli_Rec.pdf (marzec 2025)
- [90] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf

- [91] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10832> (marzec 2025)
- [92] <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/maralixibat-livmarli-full-smc2672/> (marzec 2025)
- [93] <https://awttc.nhs.wales/> (marzec 2025)
- [94] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421134/fr/livmarli-maralixibat-syndrome-d-alagille-sag (marzec 2025)
- [95] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/916/#beschluesse> (marzec 2025)
- [96] <https://www.ncpe.ie/maralixibat-livmarli-hta-id-25001/> (marzec 2025)
- [97] <https://www.sbu.se/> (marzec 2025)
- [98] <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (marzec 2025)
- [99] 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.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)” [6].	13
Tabela 2. Klasyfikacja zespołu Alagille'a wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [7].	15
Tabela 3. Liczebność populacji z rozpoznaniem głównym lub towarzyszącym kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10].	17
Tabela 4. Upośledzenie kliniczne pacjentów z zespołem Alagille'a w badaniu jakości życia przeprowadzonym przez <i>Association Maladies Foie Enfants</i> w marcu 2022 roku [50].	21
Tabela 5. Wpływ choroby na jakość życia w badaniu jakości życia <i>Association Maladies Foie Enfants</i> , przeprowadzonym wśród rodziców dzieci z zespołem Alagille'a w marcu 2022 roku [50].	22
Tabela 6. Bezwzględne wartości YLL i DALY szacowane dla pacjentów ze świądem na rok 2019 [83], [98].	23
Tabela 7. Suma świadczeń rozliczonych i sprawozdanych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub towarzyszącym kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10].	23
Tabela 8. Farmakologiczne leczenie świądu cholestazycznego w zespole Alagille'a, w ramach poszczególnych linii terapii [51].	25
Tabela 9. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby (oraz wyszczególniono informacje dla leczenia zespołu Alagille'a) (marzec 2025).	29
Tabela 10. Dawka produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, roztwór doustny) w mL roztworu, jaką należy podać dla poszczególnych zakresów masy ciała [5].	39
Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana (maraliksiyat) w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (marzec 2025).	47
Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana (maraliksiyat) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a (marzec 2025).	48
Tabela 13. Częstość występowania objawów towarzyszących zespołowi Alagille'a [27].	59
Tabela 14. Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia zespołu Alagille'a [16].	65
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny).	67

9. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Histogram przedstawiający wiek pacjentów z rozpoznaniem głównym kodu ICD-10: Q44.7 - Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby. Dane uzyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10].	18
---	----

10. ANEKS

10.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ZESPOŁU ALAGILLE'A

Problemy związane z zespołem Alagille'a na ogół ujawniają się w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Zespół Alagille'a jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Potomstwo pacjenta z zespołem Alagille'a ma 50% szans na odziedziczenie mutacji genu, podczas gdy wśród osób dotkniętych zespołem Alagille'a od 50 do 70% osobników ma mutację *de novo* [17]. Wyróżnia się dwa typy: 1. i 2., z czego typ 1. występuje najczęściej (około 94% pacjentów) i jest spowodowany mutacjami w ludzkim homologue JAGGED-1 (JAG1, położonym na krótkim ramieniu chromosomu 20 w regionie 20p12.2), który koduje białko powierzchniowe będące ligandem szlaku sygnalizacji NOTCH1. U około 6-7% przypadków zespołu Alagille'a chorzy mają całkowitą delecję lub utratę genu JAG1 i mogą mieć cięższą postać zespołu Alagille'a, w zależności od tego, jak duża jest delecja i ile innych genów na chromosomie nr 20 jest zaangażowanych [28]. Natomiast u około 2-4% chorych za objawy choroby odpowiedzialna jest mutacja w genie NOTCH2, który koduje sam receptor i jest zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 1 w regionie 1p13-p11 (zespół Alagille'a typu 2) [9], [10], [31].

Ponieważ zespół Alagille'a został po raz pierwszy opisany pod koniec lat 60. XX wieku przez francuskiego hepatologa Daniela Alagille, naukowcy podejrzewali, że jest to choroba dziedziczna, opierając się na fakcie, że często występował w rodzinach. Kilka lat temu naukowcy zauważyli, że osobom z zespołem Alagille'a czasami brakuje fragmentu na chromosomie 20. To odkrycie wykazało, że gen, który powoduje zespół Alagille'a, prawdopodobnie znajduje się na brakującej części DNA na chromosomie 20. Porównując delecje u różnych pacjentów z zespołem Alagille'a, badacze byli w stanie zawęzić region, w którym może znajdować się gen. W 1997 roku naukowcy zaczęli badać gen o nazwie JAGGED1, nazwany na cześć podobnego genu znalezione u muszek owocowych. Zwykle JAGGED1 bierze udział w prawidłowym rozwoju wątroby, serca i innych układów narządów. Naukowcy przyjrzeni się sekwencji DNA genu JAGGED1 u osób z zespołem Alagille'a i porównali ją z tą samą sekwencją u osób zdrowych. Odkryli, że osoby z zespołem Alagille'a miały mutacje w tym genie i że członkowie ich rodzin nosili tę samą zmianę genu. W ten sposób byli w stanie udowodnić, że JAGGED1 jest genem powodującym zespół Alagille'a [29].

Zespół Alagille'a jest chorobą o zmiennej ekspresji i niepełnej penetracji, co wyjaśnia bardzo dużą zmienność jej ekspresji fenotypowej, czy to pod względem liczby dotkniętych narządów, czy też ciężkości zajęcia tych narządów i towarzyszących temu objawów. Nie znaleziono korelacji między określoną mutacją a wyrażanym fenotypem [32].

10.2. OBJAWY I PRZEBIEG ZESPOŁU ALAGILLE'A

10.2.1. OBJAWY ZESPOŁU ALAGILLE'A

Zespół Alagille'a, z uwagi na mutacje w szlaku sygnalizacyjnym JAG/Notch, odpowiedzialnym za prawidłowe różnicowanie się komórek w okresie embriogenezy, jest chorobą zaburzającą pracę kształtującego się układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, nerek, narządu wzroku i słuchu czy ośrodkowego układu nerwowego a także wątroby. Rzeczywiście, zmieniona morfogeneza wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych podczas rozwoju płodowego i wczesnego życia poporodowego może prowadzić do niedrożności dróg żółciowych odpowiedzialnej za cholestazę [33], [34]. Około 90% osób z zespołem Alagille'a ma zmniejszoną liczbę dróg żółciowych w wątrobie, czego konsekwencją jest przedłużająca się w wieku niemowlęcym żółtaczka [28]. Cholestaza może powodować także ciemne zabarwienie moczu, luźne i jasne stolce, owrzodzenie lub guzki (żółtaki) tuż pod powierzchnią skóry oraz nieprawidłowo powiększoną wątrobę i/lub śledzionę. Przewlekłe zmęczenie dotyka od 65% do 85% pacjentów z cholestazą i jest złożonym objawem, który obejmuje letarg, osłabienie, zmęczenie i wyczerpanie [42]. Ponieważ organizm nie może prawidłowo wchłaniać tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K), dotknięte chorobą dzieci mogą również doświadczać niedoborów wzrostu i mogą nie rozwijać się prawidłowo a ponadto mogą posiadać przesuszoną skórę (niedobór witaminy A), zaburzenia widzenia (niedobór witaminy A), osteodystrofię (niedobór witaminy D), zaburzenia neurologiczne (niedobór witaminy E) i skazy krwotoczne (niedobór witaminy K) [43]. Złe wchłanianie niezbędnych składników odżywczych może również prowadzić do krzywicy czy stanu charakteryzującego się zmiękczeniem i osłabieniem kości. Przewlekła choroba cholestatyczna rozpoczynająca się w okresie noworodkowym jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną hospitalizacji w oddziałach hepatologii dziecięcej i transplantologii wątroby [35].

Pierwsze obserwacje objawów towarzyszących cholestazie pochodzą z 1997 roku. Krantz i wsp. 1997 wykazali, że wszystkie osoby dotknięte chorobą mają nieprawidłowości w wątrobie, w pracy serca i w wyglądzie twarzy. Wady kręgow stwierdzono u 59%, nerek u 23% a narządu wzroku u 83% pacjentów [12].

Objawy towarzyszące zespołowi Alagille'a obejmują uszkodzenie wielu narządów z różnymi objawami klinicznymi:

- uszkodzenie wątroby (85-95% pacjentów w grupie badawczej GALA (ang. *Global Alagille Alliance*), prowadzącej międzynarodowy rejestr gromadzący prospektywne i retrospektywne dane kliniczne, genetyczne i biologiczne od pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a):
 - cholestaza;

- hiperbilirubinemia sprzężona, prowadząca także do zmętnienia, hipomineralizacji i hipoplazji szkliwa;
 - hepatomegalia;
 - hipercholesterolemia;
 - hipertriglicerydemia;
 - żółtaczka;
 - świąd skóry;
 - odkładające się pod skórą złogi cholesterolu (tj. żółtaki);
- nieprawidłowości w pracy serca (91% pacjentów w kohorcie GALA):
 - szmery serca;
 - zwężeniem lub niedorozwój naczyń krwionośnych w płucach (zwężenie tętnicy płucnej);
 - ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i/lub międzykomorowej;
 - tetralogia Fallota (rzadka postać sinicznej choroby serca);
 - przetrwały przewód tętniczy;
 - w rzadkich przypadkach istnieje związek z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a, stanem charakteryzującym się zaburzeniami elektrycznymi w sercu [28];
- nieprawidłowości szkieletowe (44% pacjentów w kohorcie 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 w kohorcie 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 w kohorcie GALA):
 - dystrofia rogówki;
 - embriotokson tylny, charakteryzujący się pogrubieniem pierścienia, który normalnie wyściela rogówkę w oku;
 - retinopatia barwnikowa;
 - anomalie brodawek i tarczy nerwu wzrokowego;
- zaburzenia czynności nerek (39% pacjentów w kohorcie GALA):

- dysplazja nerek;
- ektopowa nerka;
- refluks pęcherzowo-moczowodowy;
- jednostronne i obustronne wielotorbielowate nerki;
- kwasica kanalikowa nerek;
- mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek;
- zaburzenia naczyniowe (36% pacjentów w kohorcie GALA):
 - anomalie nerwowo-naczyniowe;
 - anomalie naczyniowo-nerkowe;
 - zespół aorty środkowej;
- niedoczynność tarczycy;
- opóźnienie wzrostu i/lub niskorosłość;
- wyniszczenie organizmu;
- zaburzone wchłanianie tłuszczu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K);
- opóźnienie rozwoju;
- zaburzenia funkcji poznawczych;
- malformacje połączeń naczyń krwionośnych, prowadzące do nadciśnienia tętniczego i krwotoków wewnątrzczaszkowych [25], [27], [28].

Tabela 13. Częstość występowania objawów towarzyszących zespołowi Alagille'a [27].

Częstość	Objawy
Bardzo często	- cholestaza (upośledzenie przepływu żółci z powodu niedrożności dróg żółciowych); - dystrofia rogówki; - opóźniony rozwój; - hepatomegalia; - zmniejszona liczba wewnątrztrętrowych dróg żółciowych; - ubytek przegrody międzykomorowej;
Często	- nieprawidłowy kształt trzonów kręgow; - obecność kręgów połowicznych motyla (kręgi motyli mają szczelinę w trzonie kręgów i lejki kształt na końcach); - grube rysy twarzy; - wydatne czoło; - opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego; - długi nos; - spiczasty podbródek; - odstające ucho; - okrągła twarz; - okultystyczny rozszczep kręgosłupa (zamknięta postać rozszczepu kręgosłupa z niecałkowitym zamknięciem trzonu kręgu z nienaruszoną pokrywającą go skórą); - teleangiektazja skóry (obecność małych, trwale rozszerzonych naczyń krwionośnych w pobliżu powierzchni skóry, widocznych jako małe ogniskowe czerwone zmiany); - wada segmentacji kręgów;
Rzadko	- nieprawidłowa morfologia źrenic; - nieprawidłowości w budowie żeber; - nieprawidłowości w budowie moczowodu; - ubytek przegrody międzyprędkowej; - brachycefalia (nieprawidłowość kształtu czaszki charakteryzująca się zmniejszeniem średnicy przednio-tylnej); - klinodaktylia piątego palca (zgięcia lub krzywizna piątego palca w kierunku promieniowym);

Częstość	Objawy
	- wnetrostwo; - głęboko osadzone oko; - opóźnione dojrzewanie; - opóźnione dojrzewanie szkieletu; - skośne szpary powiekowe; - płaska twarz; - hiperteloryzm (zbyt duży rozstaw źrenic, alternatywnie pojawienie się zwiększonego rozstawu źrenic lub szeroko rozstawionych oczu); - nadciśnienie; - hipoplazja kości łokciowej; - niepełnosprawność intelektualna, łagodna; - stożkowate zniekształcenie rogówki; - mikrogнатia (hipoplazja rozwojowa żuchwy); - zespół nerczycowy (zespół objawów wynikających z dysfunkcji kłębuszków nerkowych ze wzrostem przepuszczalności ścian naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych w połączeniu z wyraźnym białkomoczem); - obwodowe zwężenie tętnicy płucnej; - hipoplazja/aplazja nerek; - krótki dystalny paliczek palca; - zmniejszona wysokość rynienki podnosowej; - specyficzne trudności w uczeniu się; - zez.

Zajęcie wątroby obserwuje się u 85-95% pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a [59]. W wieku niemowlęcym objawia się cholestazą powodującą niedobór dróg żółciowych ale obecność i stopień niedoboru dróg żółciowych są różne ze względu na różny wiek pacjentów w czasie biopsji wątroby. Trudno jest przewidzieć nasilenie zajęcia wątroby na podstawie genotypu pacjentów, jednak szacuje się, że do 5. roku życia u 15–30% dzieci z zajęciem wątroby rozwinie się zaawansowana choroba wątroby prowadząca do niewydolności i nadciśnienia wrotnego [60]. Nawet przy prawidłowej czynności wątroby, głównym objawem klinicznym cholestazy jest intensywny świąd. Chociaż patofizjologia świądu cholestatycznego jest nadal przedmiotem badań, przyjmuje się, że kwasy żółciowe są kluczowym mediatorem świądu w zespole Alagille'a. Kilka badań wykazało, że zaleganie kwasów żółciowych prowadzi do stymulacji skórnych zakończeń nerwowych, co jest jedną z przyczyn świądu [36] a usunięcie kwasów żółciowych poprzez chirurgiczne częściowe zewnętrzne pomostowanie dróg żółciowych pozwala niektórym pacjentom na złagodzenie świądu cholestatycznego [39], [40]. Inne badania dowodzą, że istnieją prawdopodobnie inne, dodatkowe mechanizmy leżące u podstaw świądu, ponieważ poziomy kwasów żółciowych w surowicy nie zawsze korelują z nasileniem świądu [77].

Według badań świąd dotyka od 74% do 88% dzieci z zespołem Alagille'a [31], [32], [37]. Pierwsze objawy świądu pojawiają się zwykle od 3. miesiąca życia, kiedy rozwój motoryczny dziecka pozwala na drapanie. Wcześniej świąd jest trudny do obiektywnej obserwacji. Świąd utrzymuje się u większości pacjentów i jest uważany za szczególnie ciężki w porównaniu ze świądem obserwowanym w innych przewlekłych chorobach cholestatycznych [32], [38]. Ten powodujący niepełnosprawność świąd często powoduje ciężkie drapanie odpowiedzialne za krwawienia skórne, otwarte rany i rozległe bliznowacenie. Ponadto zmiany te mogą być źródłem infekcji skóry. Świąd jest główną przyczyną przeszczepu wątroby

w zespole Alagille'a, nawet przy braku marskości i niewydolności wątroby i bardzo często jest jedynym wskazaniem do przeszczepienia wątroby, gdy okaże się oporny [31], [41].

Z uwagi na fakt, że NOTCH2 ulega ekspresji w nabłonku kanalików nerkowych i kłębuszków nerkowych, podczas gdy JAG-1 ulega ekspresji w śródbłonku kłębuszków nerkowych i kanalikach zbiorczych w pełni uformowanym nefronie, nieprawidłowości nerek mogą występować częściej u osób z zespołem Alagille'a spowodowanych mutacjami w genie NOTCH2 [28]. NOTCH2 jest obecny na wszystkich etapach powstawania nerek i ma silny wpływ na rozwój kanalika proksymalnego nefronu i podocyty. Jest również ważny dla tworzenia kanalików zbiorczych, dlatego nie jest zaskakujące, że pacjenci z zespołem Alagille'a mają różne formy zajęcia nerek, które można podzielić na zaburzenia strukturalne i czynnościowe. Zaburzenia strukturalne obejmują agenezję nerek, hipoplazję, dysplazję, torbiele nerkowe, wodonercze, niedrożność moczowodu i miednicy a zaburzenia czynnościowe obejmują kwasicę kanalików nerkowych i kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek [61].

Objawy sercowo-naczyniowe obserwuje się u 75–95% pacjentów z zespołem Alagille'a. Najczęstsze anomalie dotyczą rozgałęzienia tętnicy płucnej (56% chorych), obwodowe zwężenie tętnicy płucnej, zwężenie zastawki płucnej lub złożone strukturalne choroby serca, takie jak tetralogia Fallota [62]. Zaangażowanie serca w przebieg choroby jest istotne, ponieważ uszkodzenie serca pozostaje główną przyczyną śmiertelności, zwłaszcza w okresie niemowlęcym. Śmiertelność pacjentów z tetralogią Fallota w zespole Alagille'a jest większa niż w grupie kontrolnej, ponieważ zmiana jest zwykle związana ze współistniejącą atrezią płuc u 40% pacjentów. Warto dodać, że 6-letnie przeżycie pacjentów z zespołem Alagille'a z wadami serca lub bez nich jest drastycznie różne (odpowiednio 40% w porównaniu do 95%) [63].

Co istotne, geny JAG-1 i NOTCH2 odgrywają kluczową rolę w prawidłowej angiogenezie, a każdy defekt może skutkować wielonarządowymi nieprawidłowościami naczyniowymi. Do ważnych miejsc zajęcia należą naczynia mózgowe, aorta środkowa, naczynia nerkowe i tętnice płucne. Do 25% bezobjawowych pacjentów może wykazywać zaburzenia w naczyniach krwionośnych. Tętniaki mózgu występują głównie w krążeniu tylnym i mogą powodować objawy nawet u dzieci a krwotok z tętniaka mózgu jest ważną przyczyną śmierci dorosłych cierpiących na zespół Alagille'a [64]. Zaleca się więc, aby wszyscy pacjenci z zespołem Alagille'a byli poddawani badaniu przesiewowemu mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego a każdy pacjent z niewyjaśnionym nadciśnieniem tętniczym przechodził szczegółowe badania obrazowe układu naczyniowego jamy brzusznej. Zespół aorty środkowej charakteryzuje się zwężeniem proksymalnego odcinka aorty oraz proksymalnych tętnic nerkowych i trzewnych. Nieleczony może prowadzić do encefalopatii nadciśnieniowej i zastoinowej niewydolności serca [65]. Pacjenci z zespołem Alagille'a są również narażeni na wysokie ryzyko krwawień ogólnoustrojowych, nawet przy prawidłowej czynności wątroby. Skłonność do krwawień może być wieloczynnikowa, obejmując

wrodzone anomalie naczyń krwionośnych, mutację JAG-1 powodującą zaburzoną homeostazę, hipercholesterolemię i wreszcie koagulopatię spowodowaną przewlekłą cholestazą [66].

Niektóre osoby z zespołem Alagille'a rozwijają stan znany jako zespół Moya-moya. Zespół Moya-moya to postępujące zaburzenie charakteryzujące się zwężeniem i/lub zamknięciem tętnicy szyjnej wewnątrz czaszki, głównej tętnicy dostarczającej krew do mózgu. Krwawienie wewnątrzczaszkowe i inne anomalie naczyniowe są potencjalnie zagrażającymi życiu powikłaniami i odpowiadają za znaczny odsetek śmiertelności i zachorowalności w zespole Alagille'a [28].

Anomalie szkieletowe występujące w zespole Alagille'a są wtórne do defektu genetycznego lub efektu przewlekłej cholestazy, prowadząc do dysmorfii twarzy, która jest kryterium diagnostycznym tego zaburzenia. Cechy dysmorficzne obejmują głęboko osadzone oczy, hiperteloryzm, trójkątny kształt twarzy i bulwiasty czubek nosa, z których wszystkie można zauważyć już od wieku niemowlęcego. Najczęstszymi objawami kostnymi w zespole Alagille'a są anomalie kręgów, zauważalne u co najmniej 66–80% pacjentów. U większości pacjentów objawiają się jako obecność tzw. kręgów motyli, występujących z powodu całkowitego uszkodzenia zrостu łuków przednich, głównie w dolnych kręgach piersiowych [67]. Inne anomalie szkieletowe obejmują rozszczep kręgosłupa, kręgi połowicze, kręgi płaskie, krótką kość łokciową, brak 12. żebra i niedorozwój paliczek. Przewlekła cholestaza u pacjentów z zespołem Alagille'a prowadzi do osteopenii i złamań w wielu miejscach, z których najbardziej dotknięte są kości długie. Geny JAG-1 i NOTCH są ważne dla aktywności osteoblastów i hamowania aktywności osteoklastów a defekt genu NOTCH wpływa na kostnienie śródchrzęstne, co skutkuje większą częstością złamań kości długich [68].

Zarówno przednia, jak i tylna komora oka mogą być zajęte u pacjentów z zespołem Alagille'a. Tylne embriotokson, anomalia Axenfelda i mikrorogówka są dominującymi anomaliami komory przedniej oka, podczas gdy retinopatia barwnikowa, anomalie nerwu wzrokowego i nieprawidłowe unaczynienie są typowymi objawami w tylnym odcinku oka [70]. Większość anomalii przedniego odcinka nie upośledza stanu funkcjonalnego pacjenta. Retinopatię barwnikową, która charakteryzuje się przerwaniami warstwy fotoreceptorów, zanikiem lub hiperplazją nabłonka barwnikowego oraz hiperpigmentacją warstwy włókien nerwowych, można zaobserwować nawet u 75% pacjentów z zespołem Alagille'a [71]. Przewlekła cholestaza u pacjentów może prowadzić do niedoboru witaminy A, a to może prowadzić do owrzodzenia i bliznowacenia rogówki oraz suchości dna oka, co w konsekwencji może przynieść utratę wzroku.

Szlak JAGGED-Notch jest ściśle powiązany z receptorami CD46, co powoduje dysregulację immunologiczną i większe ryzyko nawracających infekcji dróg oddechowych i jelit [72].

10.2.2. PRZEBIEG ZESPOŁU ALLAGILE'A

W okresie noworodkowym najbardziej charakterystycznym objawem jest przedłużająca się żółtaczka. W przeglądzie Subramaniam i wsp. z 2011 roku, u 117 pacjentów z zespołem Alagille'a, z których większość została zdiagnozowana przed ukończeniem 1. roku życia, żółtaczkę stwierdzono u 89%. W surowicy krwi wzrasta poziom bilirubiny sprzężonej, cholesterolu, trójglicerydów i fosfatazy alkalicznej oraz wzrasta aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, aminotransferazy asparaginowej i alaninowej, co jest biochemicznym odzwierciedleniem cholestazy [16]. Pojawia się zażółcenie skóry i białkówki oczu, rozdrażnienie, ciemne zabarwienie moczu i jasno odbarwiony, luźny kał. Z zespołem Alagille'a wiążą się wady serca, wśród których najczęściej występuje zwężenie zastawki pnia płucnego i tetralogia Fallota, objawiające się słyszalnymi szmerami i różnie nasiloną sinicą serca. Z mniejszą częstotliwością pojawiają się nieprawidłowości w budowie przegrody międzykomorowej i przegrody międzyprzedsionkowej czy zwężenie zastawki aortalnej. Należy zaznaczyć, że wrodzone wady serca występują u około 6% wszystkich żywo urodzonych dzieci a ich obecność w znaczny sposób wpływa na rokowanie choroby. Kolejnym charakterystycznym objawem widocznym u noworodków w obrazie radiologicznym jest obecność kręgów połowicznych w kształcie motyla, co nie wymaga leczenia. Wrodzonym objawem występującym u chorych są wady okulistyczne, z czego najczęściej rozwija się embriotokson tylny. Nie jest to jednak objaw różnicujący, ponieważ wada ta w populacji ogólnej występuje z częstością 8-15%. U noworodków nie obserwuje się dysmorfii twarzy ze względu na ich ewolucję z wiekiem [16]. Pacjenci z zespołem Alagille'a cierpią na niedożywienie, które może rozpocząć się z powodu złego trawienia związanego z cholestazą już w wieku niemowlęcym, ale także z powodu skutków przewlekłej choroby wątroby, w tym powiększenia narządów lub wodobrzusza, enteropatii nadciśnieniowej wrotnej, powodującej złe wchłanianie, insulinooporności i nieprawidłowej sygnalizacji hormonu wzrostu [69].

U około 90% dotkniętych chorobą dzieci po 6. miesiącu życia w badaniu histopatologicznym wątroby uwidacznia się wrodzone przewężenie dróg żółciowych [14]. Rozwój nasilonej żółtaczki cholestatycznej daje objawy w postaci silnego świądu i niepokoju a pod skórą powiek, szyi, łokci, dłoni, okolicy pachwinowej, pośladków, kostek, kolan i małżowin usznych pojawiają się kępki żółte (tzw. żółtaki), czyli złogi cholesterolu formujące się, gdy stężenie cholesterolu we krwi przekracza 500 mg/dl. Żółtaki mogą pojawić się już w pierwszych miesiącach życia, a średni wiek zachorowania wynosi 25 miesięcy [31]. U 93-100% chorych obserwuje się powiększenie wątroby a u 70% - powiększenie śledziony. Dysmorfie twarzy, takie jak szerokie czoło, głęboko osadzone gałki oczne, spiczasta broda oraz nos o prostym profilu i wydatnym czubku są najlepiej widoczne u dzieci w wieku przedszkolnym do młodzieńczego. Trójkątny kształt twarzy u dzieci może zniknąć, gdy dorosną. W ciągu pierwszych 4. lat życia dość wyraźny staje się niedobór wzrostu, występujący u 50-87% chorych [16]. Przyczyną są głównie zaburzenia odżywiania wynikające z niedostatecznego wchłaniania jelitowego. U około 15-20% dzieci może dojść do rozwoju marskości wątroby z progresją do niewydolności, która objawiać się może

wybroczynami i krwawieniem, wodobrzuszem, żylakami przełyku i odbytu, ginekomastią a nawet hipogonadyzmem i encefalopatią wątrobową. Dodatkowo, u chorych zaczynają uwidaczniać się różnego rodzaju malformacje naczyniowe: wady aorty i naczyń nerkowych, krwawienia wewnątrzczaszkowe oraz tętniaki naczyń wewnątrzczaszkowych i tętnicy szyjnej wewnętrznej. Częstym zaburzeniem jest także dysfunkcja nerek, nieprawidłowości metabolizmu kostnego w postaci osteopenii, osteoporozy i złamań w zakresie kości udowej a u około 16% chorych dzieci zauważalne są łagodne zaburzenia ruchu i u 2% niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim [16].

U dorosłych cierpiących na zespół Alagille'a dysmorfia twarzy ulega zmianie, czoło staje się mniej wydatne a uwagę zwraca mocno wysunięta do przodu żuchwa. Dorośli są zwykle niskiego wzrostu [16].

10.3. DIAGNOSTYKA ZESPOŁU ALAGILLE'A

Rozpoznanie zespołu Alagille'a stawia się na podstawie identyfikacji charakterystycznych objawów, szczegółowego wywiadu, dokładnej oceny klinicznej oraz szeregu specjalistycznych badań. Ponieważ objawy zespołu Alagille'a są bardzo zmienne, postawienie diagnozy może być trudne. Podstawowym kryterium rozpoznania zespołu Alagille'a jest obraz kliniczny towarzyszący niedoborowi międzyrzazikowych dróg żółciowych, objawiający się pod postacią co najmniej trzech z siedmiu głównych cech: objawy wątrobowe a zwłaszcza przewlekła cholestaza, wrodzona wada serca, nieprawidłowości w pracy nerek, anomalie szkieletowe, anomalie okulistyczne, nieprawidłowości naczyniowe i charakterystyczne dysmorfie twarzy [14]-[16]. Hipoplazję (zwężenie) dróg żółciowych ocenia się, obliczając stosunek przewodów międzyrzazikowych do dróg wrotnych, przy czym norma wynosi 0,9–1,8 a zespół Alagille'a rozpoznaje się jeśli stosunek przewodów międzyrzazikowych do dróg wrotnych u noworodków urodzonych o czasie wynosi $<0,9$. Ponieważ liczba przewodów prowadzących do dróg wrotnych zmniejsza się z czasem, stosunek ten wynosi zwykle $<0,5$ – $0,75$ u starszych niemowląt [75].

Wstępna diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym i biopsji wątroby. Obrazowanie za pomocą ultrasonografii jamy brzusznej lub cholangiografii może pomóc w identyfikacji anatomii dróg żółciowych. Z kolei nieprawidłowy obraz dróg żółciowych w badaniu histologicznym wątroby nie jest już uważany za obowiązkowy do rozpoznania zespołu Alagille'a, ale pozostaje integralną częścią diagnozy klinicznej, jeśli badania molekularne nie są dostępne w odpowiednim czasie. Zamiast tego można wykorzystać ujawniającą się w biopsji przewlekłą cholestazę [10], [27]. Należy wziąć pod uwagę także wyniki badań laboratoryjnych w celu wykrycia niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i określenia czynności wątroby, które mogą wskazywać na podwyższone stężenie bilirubiny, kwasów żółciowych, cholesterolu, triglicerydów i aminotransferaz w surowicy oraz zwiększoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy.

Warto również przeprowadzić badania przesiewowe w celu zidentyfikowania ewentualnych zaburzeń ze strony narządu wzroku, słuchu, układu kostnego, hormonalnego czy naczyniowego [10]. W przypadku cięż zagrożonych zespołem Alagille'a można przeprowadzić diagnostykę prenatalną za pomocą molekularnych badań genetycznych lub preimplantacyjną diagnostykę genetyczną. Innym przydatnym narzędziem jest badanie ultrasonograficzne oraz echokardiogram płodu, który może wykryć istotny defekt strukturalny serca [27].

Rozpoznanie zespołu Alagille'a można w wielu przypadkach potwierdzić molekularnymi badaniami genetycznymi, które ujawniają obecność mutacji JAG-1 lub NOTCH2 [28]. Testy genetyczne u klinicznie zdefiniowanych pacjentów z zespołem Alagille'a potwierdzają mutację powodującą chorobę u prawie 95% chorych. Ponieważ większość mutacji znajduje się w JAG-1, sekwencjonowanie Sangera wszystkich 26 egzonów i sąsiednich regionów intronowych pozwala zidentyfikować 85% patogennych wariantów JAG-1. Jeśli nie zostanie znaleziona żadna mutacja, analiza dużej duplikacji delecji przy użyciu multipleksowej amplifikacji sondy zależnej od ligacji (ang. *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*, MLPA), mikromacierzy chromosomowych (ang. *Chromosomal Microarray*, CMA) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH) z powodzeniem pozwala na zidentyfikowanie dodatkowych 9% mutacji [76]. W przypadku braku mutacji JAG-1 należy przeprowadzić sekwencjonowanie 34 eksonów kodujących gen NOTCH2, co identyfikuje 2–3% dodatkowych mutacji. Ale testy MLPA, FISH i CMA zazwyczaj nie są przeprowadzane, ponieważ z uwagi na fakt, że jest to bardzo rzadka mutacja, zgłoszono tylko niewielką liczbę pacjentów z mutacjami NOTCH2. Ze względów praktycznych i ze względów ekonomicznych jednoczesne testowanie obu genów jest obecnie przeprowadzane za pomocą dostępnych na rynku paneli do sekwencjonowania nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*, NGS) [76].

Tabela 14. Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia zespołu Alagille'a [16].

Częstość	Objawy
Postępowanie diagnostyczne u noworodków	- przeprowadzenie badań biochemicznych, których wyniki mogą wskazywać na cholestazę wątrobową i zaburzenia gospodarki lipidowej; - USG serca, pozwalające wykryć ewentualne wrodzone wady serca; - USG układu moczowego, pozwalające wykryć ewentualne nieprawidłowości w budowie nerek; - RTG kręgosłupa, pozwalające sprawdzić anomalie szkieletowe; - badanie okulistyczne.
Postępowanie diagnostyczne u dzieci	
Konsultacja pediatryczna	- systematyczne pomiary wzrostu i masy ciała wraz z interpretacją z użyciem siatki centylowej, pomagające wykryć ewentualną niskorosłość i zaburzenia wzrostu; - systematyczna ocena rozwoju psychoruchowego; - w przypadku wykrycia zaburzeń w rozwoju konieczne jest rozpoczęcie rehabilitacji ruchowej, opieki pedagoga, psychologa i logopedy.
Konsultacja gastrologiczna	- badanie obrazowe pozwalające na ocenę dróg żółciowych; - biopsja wątroby po ukończeniu 6. miesiąca życia.
Konsultacja kardiologiczna	- USG serca, pozwalające wykryć ewentualne wrodzone wady serca; - ewentualnie cewnikowanie serca.

Częstość	Objawy
Postępowanie diagnostyczne niezależnie od wieku	
Konsultacja gastrologiczna	- coroczna ocena poziomu bilirubiny, gamma-glutamylotranspeptydazy i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (D, E i K); - ocena prób wątrobowych i profilu lipidowego; - ocena układu krzepnięcia.
Konsultacja kardiologiczna	- coroczna kontrola kardiologiczna z USG serca, w przypadku podejrzenia malformacji naczyniowych; - badania pozwalające na ocenę stanu naczyń krwionośnych na podstawie obrazu z tomografii komputerowej; - MRI głowy i szyi; - USG tętnic dogłównych.
Konsultacja okulistyczna	- badanie przedniego odcinka oka; - USG gałki ocznej; - coroczna kontrola okulistyczna z pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Konsultacja nefrologiczna	- coroczne badanie funkcji nerek; - ocena poziomu mocznika i kreatyniny w surowicy krwi.
Konsultacja ortopedyczna	- od 5-7 roku życia wskazany coroczny pomiar gęstości kości.

USG – ultrasonografia (ang. *Ultrasonography*); RTG – badanie rentgenowskie (ang. *Roentgen*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić stany wywołujące cholestazę:

- pozawątrobową atrezię dróg żółciowych - rzadkie zaburzenie żołądkowo-jelitowe charakteryzujące się zniszczeniem lub brakiem całości lub części przewodu żółciowego, który leży poza wątrobą (zewnątrzwątrobowy przewód żółciowy), co powoduje nieprawidłowe gromadzenie się żółci w wątrobie. Dotknięte niemowlęta mogą mieć zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczka) oraz bliznowacenie wątroby (marskość). Dodatkowe objawy mogą obejmować swędzenie, nieprawidłowe powiększenie wątroby, jasne lub szare stolce i obrzęk żołądka. W niektórych przypadkach mogą występować dodatkowe nieprawidłowości, w tym wady serca oraz wady rozwojowe nerek i śledziony. Dokładna przyczyna pozawątrobowej atrezji dróg żółciowych nie jest znana;
- noworodkowe zapalenie wątroby - grupa zaburzeń wątroby, które dotyczą noworodki w wieku od około 1. do 2. miesięcy i powodują typowy żółty kolor skóry. W przeciwieństwie do niemowląt z zespołem Alagille'a, dzieci z noworodkowym zapaleniem wątroby mają normalne, nienaruszone drogi żółciowe a objawy mogą obejmować żółtaczkę, jasne stolce, niezwykle ciemny mocz i nieprawidłowe powiększenie wątroby. Niemowlęta z zapaleniem wątroby mogą przybierać na wadze lub rosnać wolniej niż normalnie, mogą być rozdrażnione z powodu nadmiernego swędzenia skóry oraz mieć nieprawidłowo powiększoną śledzionę. Dodatkowe objawy obejmują nieprawidłowe gromadzenie się płynów ustrojowych w jamie brzusznej. W wielu przypadkach, dokładna przyczyna zapalenia wątroby u noworodków jest nieznana, chociaż wydaje się, że niektóre przypadki występują rodzinie. Niektóre badania sugerują związek z chorobą zakaźną lub wirusową;
- postępującą rodzinną cholestazę wewnątrzwątrobową - grupę rzadkich chorób genetycznych, których głównym objawem jest przerwanie lub zahamowanie odpływu żółci z wątroby (cholestaza).

Cholestaza występuje z powodu defektów w obrębie wątroby a dodatkowe objawy mogą obejmować zażółcenie skóry, błon śluzowych i białkówki oczu, brak rozwoju, niedobór wzrostu i silny świąd. Cięższe postaci tych zaburzeń ostatecznie postępują, powodując zagrażające życiu powikłania;

- zespół Di-George'a - jest spowodowany delecją chromosomu 22q11.2. Można zaobserwować kilka cech klinicznych, które pokrywają się z tymi obserwowanymi w zespole Alagille'a: wrodzone wady serca, embriotokson tylny, obecność kręgów połowicznych motyla. Zajęcie wątroby zwykle nie występuje u osób z zespołem delecji 22q11.2 [10], [16], [28].

Szeroka gama dodatkowych zaburzeń i stanów może powodować objawy podobne do tych związanych z zespołem Alagille'a. Zidentyfikowano ponad 100 różnych przyczyn samej cholestazy. Wiele innych zaburzeń może powodować niedobór dróg żółciowych, w tym niedobór alfa-1-antytrypsyny, mukowiscydoza, zaburzenia ze spektrum Zellwegera oraz różne zaburzenia chromosomalne, immunologiczne i zakaźne. Większość z tych zaburzeń ma dodatkowe, charakterystyczne objawy lub objawy kliniczne, które pozwalają odróżnić je od zespołu Alagille'a [28].

10.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO LIVMARLI®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) [5].

Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny).

Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) [5]	
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX04
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny. Klarowny, bezbarwny do lekko żółtego płyn. Każdy mL roztworu zawiera chlorek maraliksibatu w ilości równoważnej 9,5 mg maraliksibatu. Każdy mL roztworu doustnego zawiera 364,5 mg glikolu propylenowego (E1520).
Mechanizm działania	Mechanizm działania Maraliksiyat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. <i>Ileal Bile Acid Transporter</i> , IBAT). Maraliksiyat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Livmarli® jest wskazany do stosowania w leczeniu: • świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. <i>Alagille Syndrome</i>, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych; • postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. <i>progressive familial intrahepatic cholestasis</i>, PFIC) u pacjentów w wieku 3 miesięcy i starszych.
Dawkowanie i sposób podania	Leczenie produktem leczniczym Livmarli® należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobami wątroby z cholestazą. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka docelowa to 380 µg/kg mc. raz na dobę. Dawka początkowa to 190 µg/kg masy ciała raz na dobę i po tygodniu należy ją zwiększyć do 380 µg/kg masy ciała raz na dobę. W tabeli podano dawkę w mL roztworu, jaką należy podać dla każdego zakresu masy

Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/mL, roztwór doustny) [5]				
ciała. W przypadku słabej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki z 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę do 190 µg/kg masy ciała/raz na dobę lub przerwanie leczenia. Można podejmować próby ponownego zwiększenia dawki, w zależności od tolerancji. Maksymalna zalecana dawka dobową u pacjentów o masie ciała powyżej 70 kg to 3 mL (28,5 mg). Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów, u których nie obserwowano korzyści z leczenia po 3 miesiącach ciągłego codziennego leczenia maraliksiybatem. Dawka produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat, roztwór doustny) w mL roztworu, jaką należy podać dla każdego zakresu masy ciała				
Masa ciała pacjenta [kg]	1-7 dzień leczenia (190µg/kg masy ciała/raz na dobę)		8 dzień leczenia i później (380µg/kg masy ciała/raz na dobę)	
	Objętość raz na dobę [mL]	Rozmiar strzykawki doustnej [mL]	Objętość raz na dobę [mL]	Rozmiar strzykawki doustnej [mL]
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25	3	2,5	
70 i więcej	1,5		3	

Pominięcie dawki
W razie pominięcia dawki w ciągu 12 godzin od czasu, w którym powinna być przyjęta, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe. Jeśli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło więcej niż 12 godzin należy pominąć dawkę i powrócić do pierwotnego schematu dawkowania kolejnego dnia.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Maraliksiyat nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializy. Niemniej ze względu na minimalne stężenia w osoczu i nieznaczne wydalanie nerkowe nie jest wymagane dostosowanie dawki u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby
Maraliksiyat nie badano w wystarczającym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na minimalne wchłanianie nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej zaleca się bardzo dokładną kontrolę pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby lub progresją do dekomensacji.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Livmarli® u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Livmarli® jest podawany doustnie za pomocą strzykawki doustnej przez opiekuna lub pacjenta przed posiłkiem (do 30 minut) lub z posiłkiem, rano. Nie badano

Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) [5]	
	mieszania roztworu doustnego bezpośrednio z jedzeniem lub pić przed podaniem i należy tego unikać. 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 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.
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 ograniczenie aktywności 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 (patrz punkt 4.8); biegunki mogą 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 (patrz punkt 4.8). 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 kwasem mleczanową lub bez kwasicy

Livmarli® (maraliksiyat, 9,5 mg/ml, roztwór doustny) [5]	
	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 można stwierdzić że maraliksiyat 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 stwierdzono, że maraliksiyat 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 metabolizm maraliksiyatu. 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
Działania niepożądane	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania Ponad 280 pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby w wieku od jednego miesiąca do 24 lat było leczonych maraliksiyatem w prowadzonych metodą ślepej próby i otwartych badaniach klinicznych, w tym 94 pacjentów z ALGS leczonych przez okres do 5 lat i 134 pacjentów z PFIC leczonych przez okres do 7 lat. Profil bezpieczeństwa maraliksiyatu jest spójny we wszystkich wskazaniach i grupach wiekowych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z ALGS w wieku powyżej 12 miesięcy była 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.
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 100 dni, przechowując w temperaturze poniżej 30°C. Po upływie tego okresu butelkę i jej zawartość należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Mirum Pharmaceuticals International B.V. Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam, Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1704/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	9.12.2022

10.5. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTTCZYNYMI AOTMIT

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).
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	marzec 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 Zleciennodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogenez	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. i 10.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. i 10.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 10.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 10.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 10.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 10.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 10.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 10.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.

<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 10.2.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 10.2.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 (wskazanie wnioskowane zgodnie z zarejestrowanym).
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3. i 10.4.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 10.4.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii</i>	Tak, rozdz. 10.4.

<i>oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. i 10.2.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. i 10.2.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. i 10.2.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. i 10.2.

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).



Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?

Tak, rozdz. 5. i 10.2.