



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Livmarli (maraliksiyat)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.21.2025

Data ukończenia: 30 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

7α-C4	7α-hydroksy-4-cholesten-3-on, związek pośredni w biochemicznej syntezie kwasów żółciowych z cholesterolu
ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ALGS	Zespół Alagille'a (ang. Alagille syndrome)
ALP	fosfataza zasadowa (ang. alkaline phosphatase)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ARW	po randomizowanym okresie odstawienia (ang. after randomized withdrawal)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole powierzchni pod krzywą (ang. Area Under the Curve)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
BAD	British Association of Dermatologists
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis)
CSS	skala służąca do oceny świądu (ang. Clinician Scratch Scale)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CXS	skala służąca do oceny kępek żółtych (ang. Clinical Xanthoma Scale)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EADF	European Academy of Dermatology and Venereology
EASL	European Association for the Study of the Liver
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FGF-19	czynn timer wzrostu fibroblastów-19
GGT/GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
GI AESI	zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe o szczególnym znaczeniu (ang. Gastrointestinal Adverse Events of Special Interest,)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
HAS	Haute Autorité de Santé
HPI	najważniejsze informacje o leku (ang. Highlights of Prescribing Information)
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)

ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; International Classification of Diseases)
ICUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
INR	wskaźnik czasu protrombinowego (ang. international normalised ratio)
ItchRO	zwalidowane narzędzie zaprojektowane do oceny wpływu swędzenia u dzieci (ang. Itch Reported Outcome)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LTE	okres długoterminowego przedłużenia (ang. long-term extension)
LTx	przeszczepienie wątroby (ang. liver transplantation)
MD	średnia różnica (ang. Mean Difference)
MRX	maraliksiyat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat)
OL	okres otwarty (ang. open-label)
PBC	pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. primary biliary cholangitis)
PChN	przewlekła choroba nerek
PEBD	zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (ang. partial external biliary diversion)
PedsQL	modułowy kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia u niemowląt, dzieci i młodzieży (ang. Pediatric Quality of Life Inventory)
PFIC	postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis)
PLC	placebo
PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. Risk Difference);
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWD	randomizowany okres odstawienia leczenia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
sBA	kwasy żółciowe surowicy (ang. serum bile acids)
SD	odchylenie standardowe

TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid)
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	32
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	34
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	37
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	39
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	51
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	51
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3. Komentarz Agencji	56

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	61
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	61
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	62
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	66
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	66
5.2.2. Wyniki analizy progowej	67
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości	67
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	69
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	70
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	71
5.4. Komentarz Agencji	71
6. Ocena analizy wpływu na budżet	72
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	72
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	73
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	75
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	76
6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy	77
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości	77
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	78
6.4. Komentarz Agencji	78
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	85
10. Kluczowe informacje i wnioski	86
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	94
12. Źródła.....	95
13. Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2173.2024.29.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
 - Livmarli (maraliksiybat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012;
- Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca:

Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Kingsfordweg 151
1043 GR Amsterdam
Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.03.2025 r., znak PLR.4500.2173.2024.29.DWI (data wpływu do AOTMiT 16.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Livmarli (maraliksiybat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.03.2025 r., znak OT.423.1.21.2025.10.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W piśmie z dnia 26.03.2025 r. Wnioskodawca zwrócił się z prośbą o wydłużenie terminu złożenia zaktualizowanych analiz. W odpowiedzi pismem z dnia 01.04.2025 r., znak OT.423.1.21.2025.17.MR Agencja, biorąc pod uwagę przepisy prawne oraz przedstawione przez Wnioskodawcę uzasadnienie, wyraziła zgodę na wydłużenie terminu na uzupełnienie analiz (do 28 dni liczonych od dnia 21 marca bieżącego roku). Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Livmarli (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, styczeń 2024 (aktualizacja: kwiecień 2025).
- Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Livmarli (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, styczeń 2024 (aktualizacja: marzec 2025).
- Analiza ekonomiczna. Livmarli (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, kwiecień 2025.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Livmarli (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, kwiecień 2025.
- Uzupełnienie wymagań minimalnych. Livmarli (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, kwiecień 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Livmarli (maraliksiybat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012
Kod ATC	A05AX04, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych
Substancja czynna	maraliksiybat
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Maraliksiybat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Maraliksiybat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”
Kryteria kwalifikacji	1. Kryteria kwalifikacji: 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.
Kryteria wyłączenia z programu	3. Kryteria wyłączenia z programu: 1) brak skuteczności leczenia po 6 miesiącach terapii, stwierdzony na podstawie oceny głównych wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. 3. <i>Monitorowanie skuteczności leczenia</i>; 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 <i>Określenie czasu leczenia w programie</i>; 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.
Czas leczenia w programie	2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 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.
Dawkowanie	1. Dawkowanie: 1.1. maraliksiybat Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną ChPL maraliksiybatu. Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zespołu Alagille'a.
Badania przy kwalifikacji	1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kwasów żółciowych; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5) oznaczenie aktywności gamma glutamylotransferazy (GGT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 7) ocena stężenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); 8) oznaczenie stężenia kreatyniny i mocznika; 9) oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E; 10) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram); 11) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali ItchRO(Obs) oraz 4-punktowej skali Whittingtona (obie skale stosowane zarówno u dzieci, jak i u dorosłych); 12) badania ultrasonograficzne jamy brzusznej (ocena wątroby, dróg żółciowych, śledziony oraz układu moczowego); 13) pomiary antropometryczne - wzrost, masa ciała, BMI (u dzieci); 14) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).
Monitorowanie leczenia	2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia: Pierwsze badanie monitorujące należy wykonać po 4 tygodniach, od rozpoczęcia leczenia maraliksiybatem. a) Badania kontrolne wykonywane nie rzadziej niż raz na miesiąc, a po stabilizacji stanu klinicznego, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kwasów żółciowych; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5) oznaczenie aktywności gamma glutamylotransferazy (GGT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 7) oznaczenie stężenia kreatyniny i mocznika; 8) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali ItchRO(Obs) oraz 4-punktowej skali Whittingtona (obie skale stosowane zarówno u dzieci, jak i u dorosłych); 9) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram); 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). b) Badania kontrolne wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 miesiące: 1) oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E;

	2) ocena stężenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); 3) badania ultrasonograficzne jamy brzusznej (ocena wątroby, dróg żółciowych, śledziony oraz układu moczowego); 4) pomiary antropometryczne - wzrost, masa ciała, BMI (u dzieci); 5) konsultacje w razie wskazań klinicznych: okulistyczna, neurologiczna, kardiologiczna, nefrologiczna, gastrologiczna. c) Regularne monitorowanie w celu odpowiedniego nawodnienia u świadczeniobiorców, u których występuje biegunka. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia: Skuteczność leczenia maraliksiybatem oceniana jest na podstawie: 1) stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi – leczenie uznaje się za skuteczne jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub zostanie osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$; 2) oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora (ObsRO) – leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu przez ponad 50% czasu leczenia; pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego (oceny świądu przeprowadzane są rano i wieczorem stosując 5-punktową skalę ItchRO(Obs) (0-4)); 3) oceny świądu wg skali Whittingtona – leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu, którą stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego.
Monitorowanie programu	4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) stężenia kwasów żółciowych, b) oceny świądu oraz jakości snu wg skali ItchRO(Obs) oraz skali Whittingtona, c) zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wyszczególnionych w pkt 2 Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Źródło: ChPL Livmarli; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9 grudnia 2022 r. (EMA). Produkt leczniczy objęty dodatkowym monitorowaniem. Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Livmarli jest wskazany do stosowania w leczeniu: - Świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych, - Postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku 3 miesięcy i starszych.
Status leku sierociego	Tak (UE/3/13/1214 z dnia 18.12.2013 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. - Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). - Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka: Ze względu na zawartość glikolu propylenowego w celu zminimalizowania ważnego potencjalnego ryzyka „błędu w stosowaniu leku wynikającego z błędnego dawkowania (pacjenci PFIC)” podmiot odpowiedzialny

	powinien udostępnić w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Livmarli jest wprowadzany do obrotu: - Poradnik dawkowania opracowany, aby pomóc lekarzom w poinstruowaniu pacjentów w zakresie schematu dawkowania, objętości i wymaganej wielkości strzykawki, która ma być używana. Broszura dla pacjenta, w której lekarz wprowadza datę, masę ciała pacjenta, obliczoną dawkę i objętość oraz wymagany rozmiar strzykawki do użycia. • W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksiyat w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille syndrome, ALGS) oraz w przypadku leczenia pacjentów z PFIC podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie LEAP (MRX-803) zgodnie z ustalonym protokołem i przedłoży jego wyniki. • W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności maraliksiyat w leczeniu pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) podmiot odpowiedzialny będzie co roku dostarczać aktualizacje wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności maraliksiyat.
--	--

Źródło: ChPL Livmarli; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli> [dostęp: 23.04.2025 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Livmarli (maraliksiyat) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2022 r. w ramach importu docelowego we wskazaniu „świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a”.

Produkt leczniczy Livmarli otrzymał wówczas negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Ponadto produkt leczniczy Livmarli był oceniany przez AOTMiT w ramach TLI¹ we wskazaniu: leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille syndrome, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych.

Tabela 3. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dotyczące produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat)

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Opinia
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku do zlecenia 42/2022²	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. <u>Główne argumenty decyzji</u> • Bardzo wysoki koszt terapii, która ma działanie wyłącznie objawowe.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2022 z dnia 9 sierpnia 2022 roku do zlecenia 42/2022³	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. Pod uwagę wzięto wyniki RCT ICONIC, które wskazują, że terapia maraliksibatem w porównaniu ze stosowaniem placebo zmniejsza nasilenie świądu ocenianego za pomocą Itch Reported Outcome (ItchRO) oraz Clinician Scratch Scale (CSS) i IS wpływa na jakość życia w Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) w domenie dotyczącej zmęczenia, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny – większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Niemniej, ww. wyniki zważono wątpliwościami względem metodyki i sposobu przeprowadzenia badania. W tym względzie należy zaznaczyć, że w badaniu wyodrębniono kilka etapów, tj. wstępny okres otwarty, trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia, podczas którego wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjmowali maraliksibat, a następnie przeprowadzenie fazy randomizowanej od 19. do 22. tygodnia badania, w której pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup – odpowiednio dalej stosującej badaną interwencję lub placebo, co nie pozwala na pełną ocenę wpływu leczenia na świąd po zainicjowaniu leczenia. Ponadto, faza randomizacji, nazwana przez autorów badania fazą randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) trwała 4 tygodnie, co jest zbyt krótkim czasem dla oceny długofalowej skuteczności leczenia, w tym wpływu terapii na rozwój pacjentów, oraz oceny wpływu na czas do przeprowadzenia zabiegów odpróżnienia żółci czy przeszczepienia wątroby. Rekomendacje kliniczne wskazują na możliwe postępowanie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. Terapia maraliksibatem została opisana w jednej publikacji. Należy także podkreślić, że nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych innych krajów, odnoszących się do ocenianej interwencji. Na stronie The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zidentyfikowano jedynie informację, że maraliksibat podlega ocenie

¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/11_Livmarli_reoptr.pdf [dostęp: 28.04.2025 r.]

²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/SRP/U_27_176_11072022_s_63_Livmarli_maralixibat_import_zacz.pdf [dostęp: 28.04.2025 r.]

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/REK/2022_08_09_BP_Rekomendacja_66-2022_Livmarli_BIP.pdf [dostęp: 28.04.2025 r.]

	we wskazaniu: leczenie cholestazy w zespole Alagille'a, lecz nie podano informacji na temat planowanej daty publikacji rekomendacji. Prócz wątpliwości dotyczących metodologii badania klinicznego, argumentem za negatywną rekomendacją dla wydawania zgód na refundację produktu jest bardzo wysoki koszt terapii, który wynosi około 1,9 mln PLN za roczne zużycie, a jednocześnie wydatkowanie ww. środków finansowych nie prowadzi do trwałej poprawy stanu zdrowia po zaprzestaniu leczenia. Wpływ na budżet płatnika publicznego przy liczebności populacji oszacowanej na około 30 osób, wyniosłby 30,2 mln PLN w pierwszym roku oraz 55,7 mln PLN w roku drugim.
--	--

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Livmarli w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10: Q44.7)” w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych.

Wnioskowane wskazanie jest definiowane przez szczegółowe kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Livmarli.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Livmarli jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Livmarli w ocenianym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Livmarli obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. Risk Sharing Scheme)

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Q44.7 Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby: zespół Alagille'a

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10?search_word=Q44.7 [dostęp: 23.04.2025 r.]

Definicja

Zespół Alagille'a (ALGS, ang. Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyżylkowych przewodów żółciowych.

Etiologia i patogeneza

Rzadka (1/70 000) choroba wielonarządowa, dziedziczona autosomalnie dominująco, ze zmienną ekspresją objawów, spowodowana w większości przypadków przez mutację genu Jagged1 (JAG1) – AGS typu 1, a w 2% przypadków genu NOTCH2 – AGS typu 2.

Obraz kliniczny

W AGS występują tzw. cechy główne:

- 1) nieprawidłowy fenotyp twarzy (wydatne i wypukłe czoło, głęboko osadzone oczy, hiperteloryzm, szeroka nasada nosa, spiczasty podbródek);
- 2) cholestazy;
- 3) wady: serca (głównie prawych jam serca [55%], w tym zastawkowe lub nadzastawkowe zwężenie drogi odpływu prawej komory, zwężenie obwodowych gałęzi tętnic płucnych [35–67%]; tetralogia Fallota; ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej [5%]);
- 4) wady kręgosłupa (tzw. kręgi motyle, rzadziej niezrośnięcie łuków kręgów lędźwiowych);
- 5) wady gałek ocznych (wada kąta przesączania [embryotoxon posterior], nieprawidłowa pigmentacja siatkówki, druzy [złogi hialinopodobne] tarczy nerwu wzrokowego, które mogą powodować zmiany w polu widzenia), twarzoczaszki, rzadziej nerek oraz innych narządów.

W okresie noworodkowym może się objawiać przedłużającą się żółtaczką, z przewagą bilirubiny sprzężonej. U dzieci i dorosłych przebieg może być bezżółtaczkowy, ze zwiększoną aktywnością GGT i zwiększonymi stężeniami cholesterolu i triglicerydów w surowicy, świądem skóry i żółtakami. Może wystąpić skaza osoczowa, ustępująca po podaniu witaminy K i.v. U części chorych stwierdza się niskorosłość, a w AGS typu 2 małe i dysplastyczne nerki oraz niedoczynność tarczycy.

Rozpoznanie

Do rozpoznania zespołu Alagille'a niezbędne jest stwierdzenie 3 z 5 ww. cech głównych (lub 2 cech, jeśli osoba pochodzi z rodziny obciążonej chorobą).

W rozpoznaniu różnicowym pomocne jest stwierdzenie skąpości dróg żółciowych w badaniu histologicznym wycinka wątroby (co pozwala na odróżnienie zespołu Alagille'a od atrezji dróg żółciowych). Konieczne jest również różnicowanie z innymi cholestazami (m.in. mukowiscydozą i niedoborem α_1 -antytrypsyny).

Leczenie

- 1) Kwas ursodeoksycholowy (UDCA);
- 2) Leczenie świadu. Ponadto maraliksiyat (selektywny inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym [ileal bile acid transporter – IBAT]) zmniejsza wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych. U chorych z uporczywym świadem bez marskości wątroby skuteczny może być zabieg wewnętrznego lub częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci;
- 3) Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K);
- 4) Przeszczepienie wątroby w przypadku niewydolności narządu;
- 5) Zabiegi korekcyjne wad serca, stentowanie naczyń płucnych.

Rokowanie

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby wątroby i wad układu sercowo-naczyniowego. W starszym wieku częściej ujawniają się choroby nerek i malformacje naczyniowe, częściej też występują udary mózgu.

Źródło:

Orphanet <https://www.orpha.net/en/disease/detail/52?name=Alagille%20syndrome&mode=name> [dostęp: 23.04.2025 r.]

Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.III.J.9.3.1>. [dostęp: 23.04.2025 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Livmarli OT.423.1.21.2025 uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby pacjentów unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 Q44.7 oraz kosztów realizowanych u tych pacjentów świadczeń. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba osób (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 Q44.7 wg danych NFZ w latach 2022-2025

Parametr	2022	2023	2024	2025*
Liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym ICD-10: Q44.7	169	192	221	49
Suma kosztu refundacji świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q44.7 [PLN]	2 093 680	1 827 872	4 136 066	1 057 934
Koszt (liczba pacjentów) otrzymujących świadczenie „PRODUKT LECZNICZY W RAMACH RATUNKOWEGO DOSTĘPU DO TECHNOLOGII LEKOWEJ W APLIKACJI CBWiD” u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: Q44.7 [PLN]	-	664 713 (1 pacjent)	1 993 517 (2 pacjentów)	- (1 pacjent)

* Dane za okres 01.01.2025 r. – 25.04.2025 r.

Eksperci kliniczni

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

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci pediatryczni (w wieku od 6 m.ż. i powyżej) z rozpoznaniem zespołem Alagille'a, w wywiadzie z trudnym w opanowaniu świądem*	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	1/50 000 – 70 000	Brak dostępnych danych	20%	Dane własne
	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”	Obecnie pod opieką Kliniki Gastroenterologii IP CZD znajduje się ok. 60 dzieci z zespołem Alagille'a w wieku od urodzenia do 18 r.ż (roku życia).	Ok. 3 (w naszym ośrodku)	Podaję liczbę potencjalnych pacjentów naszej Kliniki do terapii jednym z inhibitorów IBAT: Ok. 7 dzieci z nasilonym świądem pomimo dotychczasowego leczenia; 15 dzieci leczonych obecnie inhibitorem IBAT, które w chwili rozpoczęcia leczenia prawdopodobnie spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego (informacja do weryfikacji): - 4 pacjentów leczonych maralixibatem w ramach programu donacyjnego po zakończeniu badania klinicznego firmy Mirum; - 1 pacjent leczony maralixibatem w ramach RDTL; - 10 pacjentów leczonych odevixibatem w badaniu klinicznym Albireo; Czyli ok. 22/60 pacjentów (37%).	Szacunek własny
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem zespołem Alagille'a, w wywiadzie z trudnym w opanowaniu świądem*	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	1/50 000 – 70 000	-	-	Brak danych
	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”	Brak danych. Prawdopodobnie byłobyśmy w stanie zidentyfikować ponad 60 pacjentów wypisanych do dorosłych.	-	-	-

* tj. wynik w skali ItchRO(Obs) $\geq 2,0$ oraz wynik w skali Whitingtona ≥ 2 w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu oraz udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po min. 3 miesiącach leczenia w optymalnych dawkach na masę ciała - szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 25.04.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z zespołem Alagille'a. Dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych przeprowadzonego w raporcie nr OT.4211.7.2022 dot. oceny produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) w ramach importu docelowego w tożsamym do ocenianego wskazaniu tj. świadcze skóry w ALGS.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

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

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

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 prac, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. W przypadku 4 publikacji (Choroby Rzadkie 2020, NORD 2020, Menon 2022 i polskiego opracowania wytycznych EASL 2025) odniesiono się bezpośrednio do leczenia ALGS. Oprócz prac będących *stricte* wytycznymi postępowania (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018, polskie opracowanie wytycznych EASL 2025) włączono także informacje z podręcznika (Choroby Rzadkie 2020) oraz 2 publikacje dot. postępowania terapeutycznego dla omawianego problemu zdrowotnego (Dull 2018 i Menon 2022).

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

W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, a ostatecznie nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry

może stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby. W niektórych pozycjach wskazuje się dodatkowo na możliwość fototerapii UVA i UVB.

Jedynie w pracy Menon 2022 oraz polskim opracowaniu wytycznych EASL 2025 wskazano na korzyści z leczenia maraliksytatem. Powyższe prace zostały opublikowane po zarejestrowaniu produktu leczniczego Livmarli (maraliksytat) przez EMA, pozostałe dokumenty opublikowano przez datą rejestracji preparatu przez EMA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Polskie opracowanie wytycznych EASL 2025	Opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver, EASL) dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cholestatycznych chorobach wątroby <u>Leczenie świądu u dzieci:</u> - I rzut: - kwas urodeoksycholowy (UDCA), - ryfampicyna, - inhibitory IBAT (u pacjentów z zespołem Alagille'a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową). - II rzut: - cholestyramina, - leki antyhistaminowe, - sertralina, - antagoniści receptorów opioidowych (naltrekson), - chaperony (4-PB). - 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. <u>Zespół Alagille'a (AGS):</u> Nie zaleca się wykonywania biopsji wątroby w celu określania rokowania lub ustalenia postępowania u pacjentów z zespołem Alagille'a. 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.
PTG-E 2018 (Polska)	Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych pacjentów (nie wyszczególniono postępowania w ALGS) <u>Leczenie świądu:</u> Świąd skóry jest charakterystycznym, lecz nieobligatoryjnym objawem przewlekłej cholestazy, typowym zwłaszcza w PBC i PSC, ale też w rzadko występujących chorobach wątroby uwarunkowanych genetycznie (np. BRIC, zespół Alagille'a). Do dziś nie wyjaśniono w pełni patogenetyczną rolę świądu skóry w przebiegu cholestazy. Może on w znaczący sposób upośledzać jakość życia, powodując bezsenność i zaburzenia emocjonalne, a w skrajnych przypadkach myśli samobójcze. Jego konsekwencją są linijne zderzenia naskórka (przeczosy) i pogrubienie skóry (lichenizacja). <u>Rekomendacje:</u> - U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestyramina stosowana w dawce dobowej 4-16 g. Przewlekłe stosowanie cholestyraminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. - Leczeniem drugiej linii jest ryfampicyna stosowana w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalna dawka 600 mg). Podczas stosowania leku należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny oraz morfologię krwi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• Leczeniem trzeciej linii są antagoniści receptora opioidowego – naltrekson lub nalmeffen. W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, naltrekson 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę. • U niektórych chorych skuteczna w zwalczaniu świądu skóry może być sertralina – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego receptora serotoniny. Lek ten jest polecany u chorych z towarzyszącą depresją. • U chorych ze świądem skóry o dużym nasileniu, niereagującym na farmakoterapię, można rozważyć metody inwazyjne (endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmafereza, dializa albuminowa). • Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby. <pre> graph TD E1["Etap 1 cholestyramina 4-16 g"] --> W1["Niedobór witamin A, D, E, K (?)"] E1 -- "Brak odpowiedzi" --> E2["Etap 2 ryfampicyna 150-600 mg"] E2 --> W2["Monitorowanie enzymów wątrobowych"] E2 -- "Brak odpowiedzi" --> E3["Etap 3 naltrekson 25-50 mg"] E3 --> W3["Zespół odstawienia opiodów"] E3 -- "Brak odpowiedzi" --> E4["Etap 4 sertralina 75-100 mg"] </pre> Drabina leczenia uporczywego świądu skóry w cholestazycznych chorobach wątroby. Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji. Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.
Choroby Rzadkie 2020	Opis przedstawiony w rozdz. dot. Zespołu Alagille’a w podręczniku Choroby Rzadkie 2020 Leczenie zachowawcze ALGS opiera się na podawaniu kwasu ursodeoksycholowego, suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, a w razie nasilonego świądu – na stosowaniu dodatkowych leków przeciwswiądowych. Biorąc pod uwagę tendencję do poprawy klinicznej następującej z wiekiem u znacznej części pacjentów z ALGS, skuteczne leczenie zachowawcze powikłań cholestazy jest szczególnie ważne. U części pacjentów z ALGS (ok. 20% przypadków) nieuniknione okazuje się przeszczepienie wątroby (ang. liver transplantation, LTx). Według najnowszych doniesień czas przeżycia pacjentów i narządów po LTx powinien być podobny do wyników uzyskiwanych w innych grupach biorców, pod warunkiem dokładnej oceny czynności nerek i układu sercowo-naczyniowego oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją do przeszczepienia. U pacjentów z opornym na leki świądem skóry lub nasilonymi żółtakami, u których nie rozwinęły się objawy marskości wątroby, alternatywą dla LTx może być zabieg częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci.
NORD 2020	Dokument dotyczy leczenia pacjentów ALGS – portal pacjenci (ang. patient advocacy organization) „NORD” dot. chorób rzadkich Specyficzne leczenie może być wskazane u osób z cholestazą wewnątrzwątrobową. Kwas ursodeoksycholowy jest podawany w celu poprawy przepływu żółci, co może prowadzić do zmniejszenia niektórych objawów, takich jak swędzenie (świąd) lub złoży cholesterolu (żółtaki, kępki żółte). Jednak świąd związany z zespołem Alagille’a często jest oporny na leczenie. Dodatkowe leki stosowane w leczeniu świądu to leki przeciwhistaminowe, ryfampicyna, cholestyramina i naltrekson. Wskazane jest również utrzymywanie odpowiedniego nawilżenia skóry za pomocą środków nawilżających. Cholestyramina może być również wskazana dla osób z podwyższonym poziomem cholesterolu lub żółtakami. Niektóre dotknięte chorobą niemowlęta i dzieci z zespołem Alagille’a, które nie reagują na leki i terapię dietetyczną, mogą być leczone za pomocą zabiegu chirurgicznego znanego jako częściowe odprowadzenie żółci. Ten zabieg chirurgiczny służy do zakłócenia lub przekierowania recyrkulacji kwasów żółciowych między wątrobą a przewodem pokarmowym. Terapia ta wykazała, że u niektórych dzieci może złagodzić pewną część objawów, takie jak zmniejszenie swędzenia lub powstawania żółtaków. W ciężkich przypadkach zespołu Alagille’a (tj. przypadkach, które rozwinęły się w marskość lub niewydolność wątroby lub w których inne terapie okazały się nieskuteczne), może być wymagane przeszczepienie wątroby.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji.
EDF/EADF 2019 (Europa)	Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłym świądzie (brak wyszczególnienia postępowania w ALGS) <u>Świąd w chorobach wątroby i dróg żółciowych (świąd cholestatyczny):</u> Wszelkie schorzenia pierwotne, takie jak PChN, choroby wątroby i dróg żółciowych lub nowotwory złośliwe, należy leczyć w pierwszej kolejności. <u>Opcje terapeutyczne:</u> Terapie przeciwswiądowe określone na podstawie badań kontrolowanych: • cholestyramina 4–16 g/dzień (nie w przypadku pierwotnej marskości żółciowej); • kwas ursodeoksycholowy 13–15 mg/kg/dzień; • ryfampicyna 300–600 mg/dzień; • naltrekson 50 mg/dobę; • nalokson 0,2 µg/kg KG/min; • nalmefen 20 mg 2x/dzień; • sertralina 75–100 mg/dobę; • talidomid 100 mg/dobę. Niejednoznaczne działanie przeciwswiądowe określone na podstawie badań kontrolowanych: • ondansetron 4 mg lub 8 mg dożylnie lub 8 mg doustnie; • w pierwotnej marskości żółciowej: bezafibrat 400 mg/dobę w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym. Działanie przeciwswiądowe określone na podstawie opisów przypadków: • w pierwotnej marskości żółciowej – nalfurafina; • fenobarbital 2–5 mg/kg KG/dzień; • stanozolol 5 mg/dobę; • paroksetyna; • fototerapia: UVA, UVB; • terapia jasnym światłem (10 000 luksów) odbita w kierunku oczu do 60 min dwa razy dziennie; • etanercept 25 mg sc. 2x/tydzień; • drenaż nosowo-żółciowy; • perfuzja osocza; • pozaustrojowa dializa albuminowa z systemem recyrkulacji adsorbentu molekularnego (MARS); • przeszczepienie wątroby. <u>Rekomendacje ekspertów:</u> Sugerujemy zastosowanie antagonistów receptora opioidowego μ w opornym na leczenie przewlekłym świądzie, zwłaszcza w świądzie cholestatycznym. Rekomendujemy wybrane leki przeciwdepresyjne (np. paroksetyna, mirtazapina, doksepina, amitryptylina) w psychogennym świądzie przewlekłym i opornym na leczenie świądzie przewlekłym, zwłaszcza w złośliwej cholestazie i przewlekłej chorobie nerek. Zaleca się przeciwko stosowaniu antagonistów receptora serotoninowego w leczeniu przewlekłego świądu. Proponujemy fototerapię UVA i UVB (wąskozakresowego -UVB/ szerokok zakresowe-UVB) w opornym na leczenie przewlekłym świądzie w chorobach zapalnych skóry, łupieżu skóry, przewlekłej świerzbiączce oraz wybranych przypadkach świądu układowego (np. świąd związany z PChN, świąd cholestatyczny, świąd wodny (ang. aquagenic pruritus)). Proponujemy fototerapię UV w połączeniu z leczeniem miejscowym i/lub systemowym, z wyjątkiem inhibitorów kalcyneuryny i leków immunosupresyjnych. Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów. Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.
BAD 2018 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczą leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy (brak wyszczególnienia postępowania w ALGS) <u>Świąd związany z chorobą wątroby:</u> • W świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć leczenie pierwszego rzutu ryfampicyną (Siła zalecenia A); • Przy świądzie związanym z chorobą wątroby nie stosować gabapentyny (siła zalecenia D (GPP)); • W świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako lek drugiego rzutu (Siła zalecenia D (GPP)); • W świądzie związanym z chorobą wątroby należy rozważyć sertralinę jako leczenie trzeciego rzutu przed naltreksonem lub nalmefenem (siła zalecenia D (GPP));

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	• U pacjentów ze świadem skóry w chorobach wątroby w piątej linii leczenia należy rozważyć: ◦ ogólnoustrojowo podawany dronabinol, fenobarbiton, propofol lub miejscowo maść z takrolimusem (Siła zalecenia D). ◦ nowe specyficzne środki oparte na blokadzie transportu kwasów żółciowych, autotaksyny i blokadzie metabolizmu kwasu lizofosfatydowego (Siła zalecenia D). ◦ techniki dializy pozaustrojowej, drenaż nosowo-żółciowy i przeszczepienie wątroby (Siła zalecenia D); • Pacjenci ze świadem cholestatycznym mogą odnieść korzyści z BB-UVB lub kombinacji UVA i UVB w celu złagodzenia świądu (Siła rekomendacji D); • Pacjenci ze świadem związanym z chorobą wątroby mogą odnieść korzyść z przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów (siłazalecenie D) Siła rekomendacji oparta na adaptacji metodologii GRADE 2016. GPP – zalecenie dotyczące najlepszej praktyki klinicznej oparte na doświadczeniach grupy opracowującej wytyczne. Źródło finansowania: brak. Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.
Menon 2022	Publikacja dotycząca multidyscyplinarnego leczenia zespołu Alagille’a <u>Choroba związana z zaangażowaniem wątroby:</u> Leczenie cholestazy jest początkowo leczeniem objawowym z użyciem leków przeciwświądowych. Często stosowane są kwas ursodeoksycholowy, cholestyramina, ryfampicyna, ondansetron i naltrekson. Niedawno opublikowane badanie dotyczące roli inhibitorów transporterów soli żółciowych (maraliksibatu) u pacjentów z ALGS wykazało znaczną poprawę cholestazy, o czym świadczyły zmiany poziomów kwasów żółciowych w surowicy i wyniki w skali świądu. Chociaż obserwuje się poprawę objawów choroby, żaden z tych leków nie wpływa na naturalny przebieg ALGS. W trudnych przypadkach plazmafereza wykazała tymczasowe złagodzenie świądu. Częściowe przekierowanie dróg żółciowych, zarówno zewnętrzne, jak i wewnętrzne, jest oferowane u pacjentów z ALGS, u których występuje izolowany świąd oporny na leczenie. Ten zabieg chirurgiczny powinien być oferowany wyłącznie pacjentom bez marskości wątroby. Stwierdzono również, że odwraca on hipercholesterolemię i potencjalnie odwraca powstawanie żółtaków. Niemniej jednak nawet ta technika chirurgiczna nie zmienia naturalnej historii choroby wątroby w ALGS. Pacjenci z trwałym poziomem bilirubiny powyżej 6,5 mg/dl i poziomem cholesterolu powyżej 225 mg/dl mają większą skłonność do progresji do schyłkowej choroby wątroby. Przeszczepienie wątroby w ALGS jest wskazane przede wszystkim w schyłkowej niewydolności wątroby prowadzącej do niewydolności syntetycznej i/lub nadciśnienia wrotnego. Inne wskazania do zabiegu obejmują wykrytego raka wątrobowokomórkowego podczas rutynowych badań przesiewowych. Utrzymujący się podwyższony poziom alfa fetoproteiny stanowi wskazówkę dotyczącą występowania raka wątrobowokomórkowego. Pacjenci z ALGS wymagają również przeszczepienia wątroby, gdy mają nieustający świąd, nawracające złamania lub żółtaki w miejscach powodujących unieruchomienie. Przeszczepienie u tych pacjentów daje doskonałe odległe wyniki. W publikacji zaprezentowano wyniki trzech prac, w których przedstawiono 5-letnie przeżycie po przeszczepieniu wątroby u pacjentów z ALGS, odpowiednio: 78,4% (N = 461); 80,4% (N = 20); 87,9% (N = 55). Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak konfliktów.
Dull 2018	Publikacja dotycząca postępowania w przewlekłym świądzie związanym z chorobami wątroby (nie wyszczególniono postępowania w ALGS) <u>Rekomendacje dot. terapii:</u> 1. linia leczenia: cholestyramina 4–16 g/d (po) [II-2/B1]* 2. linia leczenia: ryfampicyna 150–600 mg/d (po) [I/A1]* 3. linia leczenia: naltrekson 25–50 mg/d (po) [I/B1]* 4. linia leczenia: sertralina 75–100 mg/d (po) [II-2/C2]* 5 linia leczenia: terapie eksperymentalne Z wyjątkiem cholestyraminy, wszystkie zalecane leki stosowane w leczeniu świądu cholestatycznego mają zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi. <u>Terapie eksperymentalne:</u> Pacjenci z przewlekłym świadem wątroby powinni być leczeni zgodnie ze wskazanymi powyżej liniami leczenia. W przypadku ciężkiego świądu opornego na leczenie wskazane jest kierowanie pacjentów do ośrodka mającego doświadczenie w metodach eksperymentalnych. Mogą one obejmować fototerapię ultrafioletową B, system recykulacji adsorbentu molekularnego (MARS) lub terapię Prometheus, plazmaferezę, separację osocza i absorpcję anionów (ang. anion absorption) lub drenaż nosowo-żółciowy. Tylko jeśli wszystkie terapie oparte na dowodach i eksperymentalne zawiodły, przeszczepienie wątroby może być uważane za ostatni krok terapeutyczny; rodzi to jednak kwestie priorytetu przydzielania narządów i ryzyka u pacjentów, którzy w innym przypadku nie wymagałyby przeszczepienia. W dokumencie wskazano, że maraliksibat nie był lepszy od placebo w 3-miesięcznym badaniu fazy II, aczkolwiek zaobserwowano porównywalny efekt w redukcji soli żółciowych i poziomu autotaksyny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	*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. Źródło finansowania: grant z Deutsche Forschungsgemeinschaft (KR4391/1-1) i granty E20 and E27 of the IZKF w Erlangen dla A.E. Kremer. Konflikt interesów: brak konfliktów.

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

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Dr hab. n. med. Sabina Więcek w kwestii istotnego klinicznie punktu końcowego w ocenianym wskazaniu wskazała, że „jednym z większych problemów z zespołem Alagille’a jest nasilony świąd skóry, który znacznie obniża jakość życia i jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby (dotychczas stosowane leki p/świądowe często są nieskuteczne i posiadają działania niepożądane), przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako „według piśmiennictwa leczenie lekami IBAT zmniejsza nasilenie świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a, poprawia jakość życia i zmniejsza konieczność przeszczepienia wątroby. Na podstawie analizy dostępnej literatury (w tym analizy przeprowadzonych badań klinicznych u dzieci, oraz wytycznych EASL) lek maraliksibat jest rekomendowany do leczenia dzieci z zespołem Alagille’a i cholestatycznym świądem skóry. Podsumowanie badań przeprowadzonych z IBAT u pacjentów z zespołem Alagille’a znajduje się w pracy: *Ileal Bile Acid Transporter Blockers for cholestatic liver disease in pediatric patients with Alagille syndrome: a systematic review and metaanalysis.*”.

Dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska jako istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznała redukcję nasilenia świądu oraz obniżenie stężenia kwasów żółciowych, przy minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego, określonej jako obniżenie nasilenia świądu o 1 stopień w skali Itchro(Obs).

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Pacjenci pediatryczni (w wieku od 6 m.ż. i powyżej) z rozpoznaniem zespołem Alagille’a, w wywiadzie z trudnym w opanowaniu świądem*		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	UDCA	Odevixibat w badaniu klinicznym Albireo (10/60 / Pacjenci powinni kontynuować leczenie inhibitorami IBAT – maralixibatem lub odevixibatem po zrefundowaniu ww. leków) „Cena i skuteczność wymienionych leków jest chybą porównywalna.”
	Rifampicyna	Maralixibat w ramach RDTL (1 pacjent) i w ramach programu donacyjnego po zakończeniu badania klinicznego firmy Mirum (4 pacjentów) (5/60 / Pacjenci powinni kontynuować leczenie inhibitorami IBAT – maralixibatem lub odevixibatem po zrefundowaniu ww. leków) „Cena i skuteczność wymienionych leków jest chybą porównywalna.”
	-	Kwas ursodeoksycholowy (100% pacjentów przed LTx / Leczenie będzie kontynuowane, gdyż nie jest stosowane z powodu świądu, tylko z powodu cholestazy)

	-	Rifampicyna (ok. 10/60 / Po wprowadzeniu inhibitorów IBAT u pacjentów słabo odpowiadających na Rifampicynę, będzie ona prawdopodobnie odstawiana) <i>„Leczenie Rifampicyną bywa skuteczne pod względem redukcji świądu, ale nie wpływa na stężenie kwasów żółciowych. Ma szereg działań niepożądanych. Nie jest lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu. Jej skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało szeroko przebadane.”</i>
	-	Cholestyramina (ok. 6/60 / -)
	-	Częściowe zewnętrzne odprowadzenia żółci (PEBD) (ok. 3/60 / Część z pacjentów, u których wykonano taki zabieg może wymagać kwalifikacji do leczenia inhibitorami IBAT. Trudno powiedzieć, czy planowane będzie zamknięcie PEBD – sprawa indywidualna) <i>„PEBD u pacjentów z zespołem Alagille’a nie jest zalecane jako metoda leczenia świądu.”</i>
	-	Przeszczepienie wątroby (LTx) (15/60 / Inhibitory IBAT nie będą stosowane u pacjentów po LTx) <i>„Technologia najdroższa. Procedura o wysokim ryzyku. W zespole Alagille’a głównym wskazaniem do LTx jest świąd skóry, a nie syntetyczna niewydolność wątroby czy nadciśnienie wrotne, jak w przypadku wielu innych wskazań. Wykonując LTx często pozbywamy się natywnej wątroby będącej jeszcze w stanie wydolności, bez dokonanej marskości, tylko po to, by poprawić jakość życia pacjenta. Po LTx konieczne jest stosowania leków immunosupresyjnych do końca życia, a rokowanie po LTx jest niepewne – istnieje stałe ryzyko nawracających ciężkich infekcji, poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej, odrzucania przeszczepu, uszkodzenia innych narządów jako działanie uboczne stosowania leków immunosupresyjnych, problemów naczyniowych i innych. Dodatkowo u pacjentów z zespołem Alagille’a chorobą objęte jest często serce oraz nerki, co dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań po LTx.”</i>

Dorośli pacjenci z rozpoznaniem zespołem Alagille’a, w wywiadzie z trudnym w opanowaniu świądem*

Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	UDCA	Brak danych.
	Rifampicyna	-

* tj. wynik w skali ItchRO(Obs) $\geq 2,0$ oraz wynik w skali Whittingtona ≥ 2 w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu oraz udokumentowanym brakiem skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po min. 3 miesiącach leczenia w optymalnych dawkach na masę ciała - szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego.

Za technologię najskuteczniejszą, aktualnie stosowaną zarówno we wnioskowanej populacji pediatrycznej, jak i w populacji dorosłych pacjentów dr hab. n. med. Sabina Więcek uznała UDCA.

Za technologie najskuteczniejsze, aktualnie stosowane we wnioskowanej populacji pediatrycznej dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska uznała odewiksiybat i maraliksiybat, natomiast za technologie najtańsze ryfampicynę i cholestyraminę.

Uwagi do proponowanego programu lekowego

Dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska w swojej opinii wskazała na propozycję zmiany tytułu programu lekowego na „Leczenie świądu u chorych z cholestazą w przebiegu zespołu Alagille’a”.

Uwagi ekspertów klinicznych do treści proponowanego programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Uwagi ekspertów klinicznych do treści proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Kryteria kwalifikacji	„Rozpoznany zespół Alagille'a, - Wiek powyżej 6 miesięcy, - Cholestaza z nasilonym świądem skóry (bilirubina bezpośrednia >1 mg%), - Podwyższone stężenie kwasów żółciowych >70umol/l, - Brak skuteczności leczenia UDCA oraz rifampicyną.”	„Za wysokie stężenie kwasów żółciowych. Miewamy pacjentów z dotkliwym świądem i niższym stężeniem kwasów żółciowych. Proponuję zmniejszenie tej wartości do 40 umol/l; - W poniższym zdaniu dopisałamby fragment: Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, <u>którzy byli leczeni którymkolwiek z inhibitorów IBAT</u> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. - Do pkt 6 dopisałamby fragment: udokumentowany brak skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po min. 3 miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała, <u>lub po krótszym okresie leczenia w razie nietolerancji tych leków.”</u>
Określenie czasu leczenia w programie	„Leczenie długoterminowe - brak danych jak długo. Być może do końca życia.”	-
Kryteria wyłączenia z programu	„Brak cholestazy z towarzyszącym świądem skóry, - Prawidłowe stężenie kwasów żółciowych, - Ciąża oraz okres karmienia piersią, - Brak skuteczności leczenia 0 6 miesiącach leczenia.”	-
Kryteria ponownego włączenia do programu	„Cholestaza z nasilonym świądem skóry, - Podwyższone stężenie kwasów żółciowych. 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; 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.”	-
Dawkowanie	„380ug/kg/24h.”	-
Badania przy kwalifikacji	„Morfologia krwi z rozmazem, - Parametry cholestazy (GGTP, bilirubina całkowita +bezp, kwasy żółciowe), - Parametry uszkodzenia komórki wątrobowej (AlAT, AspAT), - Parametry wydolności wątroby (INR, albuminy),	-

	• Stężenie kreatyniny oraz mocznika, • Oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ADE, • Oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów, • Badanie fizykalne z oceną skali świądu z użyciem skali ItchRO oraz skali Whittingtona, • Usg jamy brzusznej."	
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	„Pierwsze badania po 4 tygodniach leczenia: • morfologia krwi z rozmazem, • parametry cholestazy (GGTP, bilirubina całkowita +bezp, kwasy żółciowe), • parametry uszkodzenia komórki wątrobowej (AIAT, AspAT), • parametry wydolności wątroby (INR, albuminy), • stężenie kreatyniny i mocznika, • oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów, • badanie fizykalne z oceną skali świądu z użyciem skali ItchRO oraz skali Whittingtona, • test ciążowy. Potem co 3 miesiące: • Parametry cholestazy (GGTPI bilirubina całkowita +bezp, kwasy żółciowe), • Parametry uszkodzenia komórki wątrobowej (AIAT, AspAT), • Parametry wydolności wątroby (INR, albuminy), • Oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ADE, • Usg jamy brzusznej, • Pomiar antropometryczny, masa ciała, wzrost, BMI."	• „Proponuje usunąć pkt 10 – test ciążowy. Temat ten poruszony jest w kryteriach wyłączenia z programu. • USG i ocena stężenia witamin ADE nie powinna być wymagana częściej niż 1 raz na 6 mies. Lekarz oceni, czy konieczne jest częstsze wykonywanie tych badań."
Monitorowanie skuteczności leczenia	„1) stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub zostanie osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$; 2) oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora (ObsRO) - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu przez ponad 50% czasu leczenia; pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego (oceny świądu przeprowadzane są rano i wieczorem stosując 5-punktową skalę ItchRO(Obs) (0-4); 3) oceny świądu wg skali Whittingtona - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu, którą stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego."	„Odpowiednio do zmiany w kryteriach kwalifikacji również zmiana tu – spadek stężenia kwasów żółciowych $<40 \mu\text{mol/l}$."
Monitorowanie programu	„1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) stężenia kwasów żółciowych, b) oceny świądu oraz jakości snu wg skali ItchRO(Obs) oraz skali Whittingtona, c) zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wyszczególnionych w pkt 2 Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia.	-

	3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ."	
--	--	--

Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Brak skuteczności terapii, objawy niepożądane.”	„Częściowo już odpowiedziałam na to pytanie w tabeli. Kwas ursodezoksycholowy – lek ten nie jest stosowany z powodu świądu skóry, lecz w celu poprawy wykładników cholestazy; przy okazji może także wpływać korzystnie na redukcję świądu, ale jego działanie bardzo rzadko bywa wystarczające w tym zakresie. Rifampicyna – lek u dzieci stosowany jest poza rejestracją, ma potencjalne liczne działania niepożądane, jest antybiotykiem, rzadko stwierdza się całkowitą redukcję świądu, u niektórych dzieci po początkowo obserwowanej poprawie świąd nawraca. Cholestyramina - lek u dzieci stosowany poza rejestracją, często źle tolerowany, zaburzający wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, niedostępny w Polsce, często mało skuteczny, niezalecany przez EASL. PEBD – leczenie operacyjne, które ma zmienną skuteczność u pacjentów z zespołem Alagille’a, trudną do przewidzenia; ma swoje powikłania; nie jest aktualnie zalecane jako metoda leczenia świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a. LTx – duży odsetek pacjentów przeszczepianych jest powodu niskiej jakości życia spowodowanej ciężkim świądem skóry. O oczywistych wadach tej metody leczenia napisałam w tabeli. Spodziewamy się redukcji wskazań do LTx po wprowadzeniu leczenia inhibitorami IBAT.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Włączenie terapii blokerami IBAT np. maralixibat.”	-
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Wysoki koszt terapii.”	„Nie widzę takich.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Ściśle określone kryteria włączenia do leczenia maralixibat - część pacjentów z zespołem maralixibat nie posiada świądu skóry- nie wymaga leczenia blokerami IBAT.”	„Nie widzę takiego ryzyka. Kryteria kwalifikacji są wystarczająco restrykcyjne. Poza tym podkreślić należy, że rodzice pacjentów, którzy nie cierpią z powodu świądu wcale nie dążą do intensyfikacji leczenia. Po pierwsze rodzice zwykle boją się nowych leków. Po drugie dzieci bez świądu skóry nie wymagają kontrolnych wizyt w Poradni częściej niż 1 raz na 6 mies., a w przypadku kwalifikacji do programu lekowego rodzice musieliby przyjeżdżać znacznie częściej, co wiązałoby się z narażeniem dziecka na częstsze pobrania krwi, a także ma obciążenie finansowe dla rodziców.”

Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Pacjenci z zespołem Alagille'a z nasilonym świądem - wysokimi stężeniami kwasów żółciowych w surowicy krwi.”	„Uważam, że kryteria kwalifikacyjne do programu pozwalają już wystarczająco wytypować takich pacjentów. Ewentualnie leczeniem nowej technologii powinni być objęci szczególnie pacjenci z przeciwwskazaniami do LTx z powodu ciężkich chorób, np. nieoperacyjnych wad serca, którzy na odpowiadają na podstawowe leczenie p/świądowe i nie ma dla nich innej opcji leczenia.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Pacjenci z zespołem Alagille'a bez cholestazy, nasilonego świądu i z prawidłowymi stężeniami kwasów żółciowych.”	„W chwili obecnej nie ma danych pozwalających wyodrębnić grupę pacjentów, którzy nie odpowiedzą na leczenie inhibitorami IBAT.”
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	„Leczenie cholestyraminą, rifampiciną i/lub być może UDCA.”	„Istnieje duże prawdopodobieństwo: - wycofania z leczenia rifampicyny; - nie stosowania cholestyraminy (która nie jest obecnie zalecana jako lek przeciwswiądowy w zespole Alagille'a) rzadszego wykonywania przeszczepiania wątroby.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna być finansowana</u> ze środków publicznych.	„Duża skuteczność terapii w tej grupie pacjentów, duże koszty terapii.”	„Pacjenci z cholestazą w przebiegu zespołu Alagille'a mają często obniżoną jakość życia z powodu wczesnego pojawienia się uporczywego świądu skóry. Charakterystyczne są ciężkie zaburzenia snu, przewlekłe zmęczenie, trudności z koncentracją, obniżenie nastroju. W wyniku drapania dochodzi do licznych, często głębokich urazów skóry. Stosowane dotychczas leczenie – kwasem ursodezoksycholowym, rifampiciną, cholestyraminą – jest u wielu pacjentów niewystarczające. W randomizowanym badaniu klinicznym ICONIC wykazano istotne obniżenie stężenia kwasów żółciowych, znaczną poprawę w zakresie świądu skóry, redukcję żółtaków, a także przyspieszenie wzrastania w grupie pacjentów z zespołem Alagille'a otrzymującej maralixibat. Badanie wykazało również wysokie bezpieczeństwo leczenia maralixibatem. Aktualne wytyczne The European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2024 r. podkreślają istotną rolę inhibitorów IBAT w leczeniu świądu skóry w zespole Alagille'a i wskazują je jako leczenie pierwszego rzutu (razem z rifampiciną i kwasem ursodezoksycholowym). Ponieważ uporczywy świąd skóry stanowi ponad 60% wskazań do przeszczepienia wątroby w zespole Alagille'a, skuteczna redukcja świądu będzie zmniejszać potrzebę transplantacji. W obserwacjach własnych stwierdzamy poprawę wykładników cholestazy i zmniejszenie świądu wraz z wiekiem, jest więc nadzieja, że nowa technologia będzie stosowana tylko przez pewien czas. Można ją więc potraktować jako „pomostowanie” do czasu poprawy klinicznej i dzięki temu uniknąć przeprowadzenia

		nieodwracalnej, ciężkiej w skutkach procedury jaką jest LTx w okresie wczesnodziecięcym."
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	-	-
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	• "Gonzales, E.; Hardikar, W.; Stormon, M.; Baker, A.; Hierro, L.; Gliwicz, D.; Lacaille, F.; Lachaux, A.; Sturm, E.; Setchell, K.I.)R. Efficacy and Safety of Maralixibat Treatment in Patients with Alagille Syndrome and Cholestatic Pruritus (ICOMC): A Randomised Phase 2 Study. Lancet 2021, 398, 1581—1592. • Kamath, B.M.; Goldslein, A.; Howard, R.; Garner, W.; Vig, P.; Marden, J.R.; Biljmyer, E.; Anderson, A.; Kirson, N.; Jacquemin, E. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome Is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. J Pediatr. 2023 doi: 10.1016/j.jpeds.2022.09.001. • Shneider, B.L.; Spino, C.A.; Kamath, B.M.; Magee, I.C.; Ignacio, R.V.; Huang, S.; Horslen, S.P.; Molleston, J.P.; Miethke, A.G.; Kohli, R. Impact of Long-term Administration of Maralixibat on Children with Cholestasis Secondary to Alagille Syndrome. Hepatol. Commun. 2022, 6, 1922—1933. • Hansen BE, Vandriel SM, Vig P et al, 2022; 74(Suppl. 2):pp.670-67."	• "Verkade, Henkjan J. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2024, Volume 81, Issue 2, 303 – 325. • Gonzales E, Hardikar W, Stormon M i wsp. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): A randomised phase 2 study. Lancet 2021;398:1581-1592. • Hansen BE, Vandriel SM, Vig P i wsp. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. Hepatology 2024;79:1279-1292. • Vandriel SM, Li LT, 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. • Gliwicz-Miedzińska D. Ocena przebiegu choroby, ryzyka miażdżycy i zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki u pacjentów z Zespołem Alagille'a i uszkodzeniem wątroby. Warszawa : IPCZD, 2013 s. 3-103.
Proszę wskazać u ilu pacjentów / jakiego odsetka pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) wykonuje się w Polsce przeszczepienie wątroby? W jakim wieku najczęściej wykonuje się powyższy zabieg? Jak zmienia się terapia pacjenta po wykonaniu powyższego zabiegu?	• „20%” • Najczęściej w pierwszych latach życia (<2 roku życia), • Po zabiegu przeszczepienia wątroby konieczne jest leczenie immunosupresyjne zwiększające ryzyko ciężkich infekcji oraz nowotworzenia.”	„U ok. 25 %. Aktualnie pod opieką naszego ośrodka mamy ok. 15 pacjentów po LTx.”
Jaka jest średnia długość życia pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a (ALGS) w Polsce? Jaka część pacjentów z rozpoznaniem w wieku pediatrycznym dożywa 18 r.ż.? Czy i w jaki sposób rozpoznanie wpływa na długość życia pacjenta w warunkach polskich?	• „Średni wiek przeżycia - brak danych, • Około 20% pacjentów wymaga przeszczepienia wątroby - 90% dożywa 10 r.ż., • Rozpoznanie zespołu Alagille'a wpływa na skrócenie długości życia i pogarsza jakość życia w warunkach polskich.”	„Dane w oparciu o pracę doktorską z 2013 r.: Jaka jest średnia długość życia pacjentów cierpiących na zespół Alagille'a (ALGS) w Polsce? - Brak danych. Jaka część pacjentów z rozpoznaniem w wieku pediatrycznym dożywa 18 r.ż.? – W retrospektywnie przebadanej grupie 62 polskich dzieci z zespołem Alagille'a 4 pacjentów (6,4%) zmarło z przyczyn wątrobowych (w tym 2 w okresie okołoprzeszczepowym), a 6 (9,7%) zmarło z przyczyn kardiologicznych. Aktualnie śmiertelność z przyczyn wątrobowych jest prawdopodobnie niższa. Czy i w jaki sposób rozpoznanie wpływa na długość życia pacjenta w warunkach polskich? - Głównym czynnikiem rokowniczym jest choroba serca.”
Jaki jest optymalny czas oceny skuteczności leczenia? Czy zaproponowana	„Ocena skuteczności zastosowanego leczenia maralixibatem powinna mieć miejsce po 3-6 miesiącach stosowanego leczenia, według mnie po 4 miesiącach - oceniając zmniejszenie nasilenia świądu	„Myślę, że zaproponowany okres 6 mies. jest optymalny. Niektórzy pacjenci mogą nie prezentować jeszcze pełnej poprawy w zakresie nasileniu świądu po 3 mies. Poza tym

w programie lekowym ocena skuteczności leczenia po 6 miesiącach terapii jest odpowiednia? Proszę o uzasadnienie.	oraz obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi."	u niektórych dzieci, nawet po ustąpieniu świądu pozostaje jeszcze nawyk drapania, który z czasem się wygasza."
Inne uwagi.	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. żadna z wymienianych w ramach wytycznych praktyki klinicznej substancji czynnych nie jest objęta refundacją w zakresie ocenianego wskazania, ponadto:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - Acidum ursodeoxycholicum (zakres wskazań: Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby; Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych; odpłatność: 30%);
 - Rifampicinum (zakres wskazań: Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy; odpłatność: bezpłatny do limitu);
 - Sertralinum (zakres wskazań: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; odpłatność: 30%).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo stosowane wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC) uwzględniając zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholertyramina, naltrekson oraz sertralina.	„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.”	Agencja uważa, że wybór BSC, jako komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Szczegółowy komentarz przedstawiono poniżej.

Komentarz analityka Agencji

W ocenie analityków Agencji wskazany przez Wnioskodawcę komparator tj. najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) może nie być właściwie dostosowany z uwagi na uwzględnienie w ramach BSC technologii lekowych tj. kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, których udokumentowany brak skuteczności stanowi jedno z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne, badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków. W strategii wyszukiwania zastosowano ograniczenie językowe (do języka angielskiego i polskiego).

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego. Nie zastosowano ograniczeń czasowych.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci cierpiący na świąd w przebiegu cholestazy w zespole Alagille'a (ang. Alagille Syndrome, ALGS), w wieku 6 miesięcy i starsi, zgodnie z kryteriami kwalifikacji z uzgodnionego programu lekowego. Z uwagi na bardzo rzadki charakter schorzenia, dopuszczono możliwość kwalifikacji badań, w których nie podano informacji na temat wcześniej stosowanych terapii, podobne podejście zastosowano w analizach dotychczas przedłożonych do AOTMiT [Raport OT.4211.7.2022 oraz TLi Livmarli].	Pacjenci w innym stanie klinicznym.	Brak uwag.
Interwencja	Maraliksiybat (roztwór doustny), stosowany wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. Best Supportive Care, BSC) w dawce zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Livmarli. Dopuszczano włączenie badań o dawkowaniu zbliżonym do zarejestrowanego, podobne podejście zastosowano w analizach dotychczas przedłożonych do AOTMiT.	Podanie leku złożonego: - w innej postaci; - w dawce całkowicie niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Livmarli roztwór doustny; - z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Livmarli roztwór doustny.	Dawkowanie zgodne z ChPL Livmarli (z wyjątkiem badań o dawkowaniu zbliżonym do zarejestrowanego).
Komparator	Placebo stosowane wraz z najlepszą terapią podtrzymującą (ang. Best Supportive Care, BSC) uwzględniającą zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholertyramina, naltrekson oraz sertralina.	Brak.	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia i profilu bezpieczeństwa.	Punkty końcowe: • oceniające parametry farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne; • nieuwzględnione w Analizie Problemu Decyzyjnego.	Formalnie, dodatkowo warto by uwzględnić, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, jako punktu końcowego obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi (wyniki dla poziomu kwasów żółciowych w surowicy zostały uwzględnione w AKL Wnioskodawcy).
Typ badań	• badania dla oceny efektywności klinicznej: ○ badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; • badania dla oceny efektywności praktycznej: ○ badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków; • badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.	• badania: ○ oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; ○ publikacje opisujące badania przedkliniczne; ○ przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; ○ oceniające efektywność kosztową; ○ przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro; ○ język publikacji inny niż polski i angielski.	W ramach AKL Wnioskodawcy dodatkowo wyszukiwano badania wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne o wysokiej wiarygodności:
 - RCT (badanie rejestracyjne, II fazy) ICONIC, w którym porównano maraliksiybat (MRX) w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksiybatu) vs placebo [Gonzales 2021, łącznie 15 publikacji];
- Badania o niższej wiarygodności [źródła podano w AKL Wnioskodawcy]:
 - badania pierwotne o niższej wiarygodności, uwzględniające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia maraliksiybatem świądu, utrzymującego się pomimo stosowania BSC, u pacjentów z zespołem Alagille'a:
 - badanie o akronimie ITCH (NCT02057692);
 - faza przedłużona badania ITCH – badanie o akronimie IMAGINE II (NCT02117713);
 - badanie o akronimie IMAGO (NCT01903460);
 - fazę przedłużoną badania IMAGO - badanie o akronimie IMAGINE (NCT02047318);
 - wyniki pochodzące z globalnego programu rozszerzonego dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP);
 - wyniki Program Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP) oraz dane z programów komercyjnych Himes i wsp. 2024;
 - porównanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA;
 - dane z programu rozwoju klinicznego dla maraliksiybatu Hirschfield i wsp. 2023/2024/2025;
 - badanie o akronimie RISE;
 - dane z programu Mirum Access Plus (MAP) w Stanach Zjednoczonych Howard i wsp. 2023;
 - badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej z Włoch - Matarazzo i wsp. 2023;

- opisy przypadków: Garcia i wsp. 2023, Bora i wsp. 2023, Dilwali i wsp. 2023, Alicea i wsp. 2024, Lam i wsp. 2024;
- badanie MERGE;
- badanie NCT05543174;
- o analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań o niższej wiarygodności:
 - Shneider i wsp. 2022 /Kamath i wsp. 2022 /Kamath i wsp. 2022, dotycząca oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania maraliksiyat u dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a, na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych, kontrolowanych placebo (badania o akronimie IMAGO i ITCH) i dwóch badań fazy przedłużonej (badania o akronimie IMAGINE i IMAGINE II);
 - Sokol i wsp. 2021-2023, dotyczącą przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. Event-Free Survival, EFS) w zespole Alagille'a z wykorzystaniem wyników 3 badań klinicznych wraz z fazami przedłużonymi;
 - Raman i wsp. 2021 /Kamath i wsp. 2021 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**/Kamath i wsp. 2021, zintegrowaną analizę długoterminowego bezpieczeństwa klinicznego pacjentów z zespołem Alagille'a;
 - Hoskins i wsp. 2023/2024 – uwzględniającą ocenę wpływu maraliksiyat na nasilenie żółtaków (kówek żółtych) u pacjentów z zespołem Alagille'a.
- Badania wtórne:
 - o Muntaha 2022 - przegląd systematyczny i metaanaliza dot. blokerów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w leczeniu cholestatycznej choroby wątroby u pacjentów pediatrycznych z zespołem Alagille'a;
 - o Imran 2025 - metaanaliza badań kontrolowanych z randomizacją dot. skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w dziedzicznych zaburzeniach czynności wątroby związanych z cholestazą.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) dla MRX, przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library,

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych. W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych.

Ponadto Wnioskodawca przeszukiwał medyczne serwisy internetowe (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych); rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca przeszukał publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA i URPLWMIpB.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 25 marca 2025 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności korzystano z opinii trzeciego analityka.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania pierwotnego ICONIC dla porównania MRX vs PLC. Szczegółowa charakterystyka pozostałych badań pierwotnych włączonych do analizy Wnioskodawcy znajduje się w AKL Wnioskodawcy.

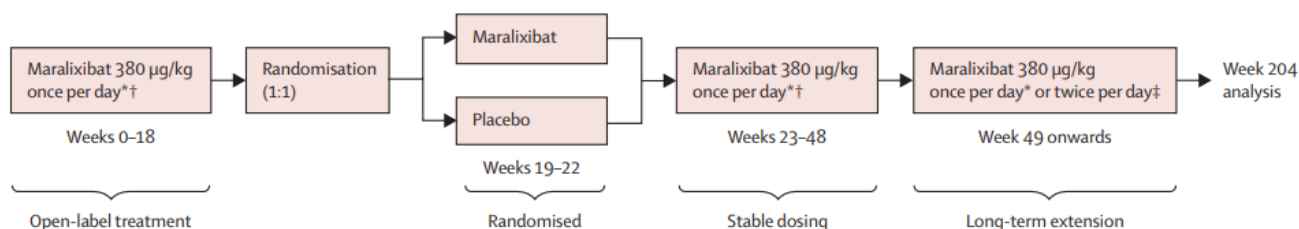
Tabela 13. Charakterystyka badania pierwotnego RCT włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Gonzales 2021 NCT02160782 <u>Źródło finansowania:</u> Mirum Pharmaceuticals	Typ badania: międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (ang. randomised withdrawal period, RWD) badanej interwencji i otwartym rozszerzeniem badania. Przeprowadzone w 9 ośrodkach [Australia, Belgia, Francja, Polska (dwóch pacjentów), Hiszpania, Wielka Brytania]. Randomizacja: Tak, losowy przydział (1:1) do dalszego otrzymywania badanej interwencji lub placebo. Zastosowano randomizację blokową, stratyfikowaną według wcześniej określonych kryteriów odpowiedzi ($\geq 50\%$ zmniejszenie sBA od linii podstawowej do 12 tygodnia lub 12-18 tygodnia) przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 9.4) przez niezależnego statystyka, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania i analizę danych. Kod randomizacji przypisany był do każdego uczestnika w kolejności zgłoszenia do udziału w badaniu. Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie. Zamaskowani co do przydziału do leczenia byli wszyscy uczestnicy badania, badacze oraz personel laboratorium. Interwencja: MRX Doustny roztwór o winogronowym smaku zawierający maralixibat podawany 30 minut przed porannym posiłkiem. W przypadku dawek podawanych dwa razy na dobę dodawano podanie 30 minut przed kolacją. Dawki dostosowywano	Kryteria włączenia: - wiek od 12 miesięcy do 18 r.ż. włącznie; - klinicznie rozpoznany zespół Alagille'a; - poziom sBA powyżej trzykrotności ULN; - trudny w opanowaniu świąd (wynik ItchRO > 2 przez dwa nieprzerwane tygodnie); - potwierdzona cholestaza (poziom całkowitego kwasu żółciowego w surowicy $> 3 \times$ ULN dla wieku, bilirubina sprzężona > 1 mg/dl, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z brakiem innego uzasadnienia, GGT $> 3 \times$ ULN dla wieku, trudny do opanowania świąd, który można wytłumaczyć jedynie chorobą wątroby); - negatywny wynik testu ciążowego w surowicy krwi podczas badań przesiewowych u kobiet w wieku rozrodczym; - zgoda na stosowanie antykoncepcji podczas badania u osób aktywnych seksualnie w wieku rozrodczym; - stały opiekun towarzyszący uczestnikowi badania; - świadoma zgoda na udział w badaniu; - dostęp do telefonu w celu wykonywania zaplanowanych połączeń z ośrodka badawczego; - korzystanie przez opiekunów i odpowiednich względem wieku uczestników z urządzenia eDiary (w tym akceptacja w formie cyfrowej umowy licencyjnej oraz wypełnienie co najmniej 10 raportów w ciągu każdego z 2 kolejnych tygodni okresu badania); Kryteria wykluczenia: - chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego; - historia przeszczepienia wątroby;	Pierwszorzędowy: - średnia zmiana poziomu sBA na czczo podczas okresu RWD wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia. Drugorzędowe: Oceniane były wśród wszystkich uczestników badania od początku jego trwania do 18 i 48 tygodnia, z uwzględnieniem porównania grupy MRX i placebo podczas okresu RWD. - różnica nasilenia świądu mierzona na podstawie tygodniowego, porannego średniego wyniku ItchRO liczona podczas RWD pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących MRX, a grupą placebo w celu oceny świądu w populacji objętej badaniem (ITT, ang. intention to treat). Różnicę tę obliczano również od rozpoczęcia badania do 48 tygodnia. - poziom sBA; - wynik ItchRO; - zmiany punktacji CSS; - zmiany punktacji CXS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	do masy ciała przez cały okres trwania badania. W okresie otwartym badania (0-18 tygodni) MRX podawano w dawce 380 µg/kg raz na dobę (co odpowiadało 400 µg/kg chlorku MRX). Podczas okresu RWD (w którym losowo (1:1) przydzielano pacjentów do kontynuowania leczenia MRX lub placebo) podawano MRX w dawce 380 µg/kg raz na dobę. W późniejszym okresie stabilnego dawkowania (od 23 do 48 tygodnia) dawka MRX nie uległa zmianie. Po 100 tygodniu w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania większych dawek MRX u pacjentów z poziomem sBA powyżej 8 µmol/l lub świądem ItchRO ≥ 1-5 zwiększono dawkę MRX maksymalnie do 760 µg/kg do dwóch razy na dobę. Świąd oceniano codziennie rano i wieczorem za pomocą skali ItchRO. Zmiany w ItchRO o 1 lub więcej określano jako znaczące klinicznie i traktowano jako podstawę do określania kluczowego punktu końcowego świądu. Komparator: PLC Placebo identyczne w wyglądzie zewnętrznym i smaku jak oceniana interwencja. Dawka i schemat dawkowania towarzyszącej terapii lekowej innej niż określonej w protokole nie powinien ulec zmianie w ciągu pierwszych 22 tygodni badania, z wyjątkiem dostosowania dawki w zależności od masy ciała. W ciągu pierwszych 22 tygodni badania nie można dodawać nowych leków stosowanych w leczeniu świądu. Okres obserwacji: do 204 tygodnia (punkt czasowy zapewniający maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia. Okres otwarty trwał od początku badania do 18 tygodnia (w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki i 12 tygodniowa stabilizacja dawki). Następnie okres RWD od 19 do 22 tygodni badania (4 tygodnie). Okres stabilnego dawkowania przypadał od 23 do 48 tygodnia (26 tygodni, w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki dla wcześniejszych pacjentów przydzielonych w RWD do placebo). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania. Hipoteza: <i>superiority</i>.	• zdekompresowana marskość wątroby; • wcześniejsza lub obecna inna współistniejąca choroba wątroby; • przewlekła biegunka wymagająca stałego podawania płynów dożylnie lub interwencji żywieniowej; • występowanie lub obecność w przeszłości jakiegokolwiek innej choroby lub stanów, o których wiadomo, że zaburzą wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli żółciowych w jelicie; • występowanie lub obecność kamieni żółciowych lub nerkowych w wywiadzie; • rozpoznane zakażenie HIV; • nowotwory (z wyjątkiem raka in situ lub nowotwory leczone co najmniej 5 lat przed badaniem przesiewowym bez stwierdzonego nawrotu); • przyjmowanie nowych leków przeciwświądowych od początku badania do 22 tygodnia; • zmiana dawkowania przyjmowanych dotychczas leków (z wyjątkiem tych dostosowywanych do obecnej masy ciała pacjenta); • podawanie kwasów żółciowych lub żywic wiążących lipidy w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i podczas trwania całego badania; • stosowanie leków będących w fazie badań, leku biologicznego lub urządzenia medycznego w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w ciągu 5 okresów półtrwania środka badanego (w zależności od tego, który z okresów był dłuższy); • obecny stan zdrowia lub historia choroby sugerująca niemożność ukończenia badania; • ciąża lub karmienie piersią; • nadużywanie alkoholu lub innych substancji w przeszłości; • nadwrażliwość na badany lek lub na którykolwiek z jego składników; • nieprzestrzeganie schematów medycznych w przeszłości, nierzetelność, niestabilność psychiczna lub niekompetencja, które mogłyby zagrazić ważności świadomej zgody lub doprowadzić do nieprzestrzegania protokołu badania w oparciu o ocenę prowadzącego badanie; • inne stany lub nieprawidłowości, które w opinii badacza lub sponsora mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przeszkadzać mu w uczestniczeniu w badaniu lub jego ukończeniu; • waga ponad 50 kg podczas badania przesiewowego; Liczba pacjentów: Do badania włączono 31 pacjentów. Do RWD włączono 29 pacjentów (2 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego). W okresie RWD 13 pacjentów przyjmowało MRX, a 16 pacjentów placebo. W 48 tygodniu badania uczestniczyło w nim 28 pacjentów (1 pacjent przerwał udział z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego).	• zmiana jakości życia na podstawie PedsQL • zmiana wzrostu; • zmiana wagi; • zmiana stężenia cholesterolu w surowicy; • zmiana 7α-C4; • zmiany enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, transferazy gamma-glutamylu i fosfatazy alkalicznej); • zmiany całkowitej i bezpośredniej bilirubiny; • kwestionariusz Wrażenia Pacjenta o Zmianie (ang. Patient Impression of Change questionnaire; PIC), • kwestionariusz Wrażenia Opiekuna o Zmianie (ang. Caregiver Impression of Change questionnaire; CIC), • ocena Ogólnych Korzyści Terapeutycznych przez opiekuna (ang. Caregiver Global Therapeutic Benefit; CGTB) – ale brak raportowania danych dla tych punktów końcowych; bezpieczeństwo i tolerancja (ciężkość i związek zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych; wyniki badania fizykalnego, w tym masa ciała i wzrost).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		W 204 tygodniu badania liczba pacjentów wynosiła 15.	

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



*Odpowiednik chlorku maraliksibat 400 µg/kg.

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

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

Rycina 1. Projekt badania ICONIC [Gonzales 2021]

Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów w badaniu ICONIC

Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa populacji [Gonzales 2021, ICONIC]

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

	mediana (zakres)	3,0 (2,4–3,3)	2,8 (2,4–3,3)	3,0 (2,5–3,3)
Punktacja CSS	średnia (SD)	3,3 (0,9)	3,0 (1,1)	3,5 (0,7)
	mediana (zakres)	4,0 (3,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)
Poziom sBA [μmol/L]	średnia (SD)	283 (211)	318 (234)	250 (197)
	mediana (zakres)	276 (79–479)	335 (79–412)	196 (79–460)
Poziom bilirubiny całkowitej [μmol/L]	średnia (SD)	104,2 (98,9)	111,5 (112,4)	82,6 (72,9)
	mediana (zakres)	78,7 (23,9–148,8)	78,7 (13,7–152,2)	48,7 (26,5–135,9)
Poziom bilirubiny bezpośredniej [μmol/L]	średnia (SD)	78,2 (62,7)	80,2 (64,9)	69,0 (61,4)
	mediana (zakres)	70,1 (13,7–138,5)	70,1 (13,7–138,5)	46,2 (12,8–123,1)
Poziom cholesterolu [mmol/L]	średnia (SD)	13,3 (10,9)	14,4 (14,3)	11,9 (8,2)
	mediana (zakres)	8,5 (7,3–14,1)	8,4 (7,6–11,6)	9,1 (7,3–12,6)
Poziom 7α-C4 [nmol/L]	średnia (SD)	25,8 (36,6)	36,9 (49,7)	16,3 (21,8)
	mediana (zakres)	11,3 (4,5–31,5)	19,0 (10,0–31,5)	7,3 (3,5–19,3)
Poziom FGF-19, pmol/L	średnia (SD)	27,4 (60,1)	30,5 (69,4)	26,1 (55,5)
	mediana (zakres)	8,4 (4,0–17,3)	9,4 (4,0–17,3)	7,7 (4,3–21,4)

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

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

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

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

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

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

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania ICONIC włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanej interwencji, brakujących danych dla punktów końcowych, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której ich wiarygodność oceniono jako niską (Muntaha 2022) oraz umiarkowaną (Imran 2025).

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Zwraca się uwagę, iż nie opublikowano wyników dla wszystkich uwzględnionych w protokole badania ICONIC punktów końcowych, tj. dot. oceny PIC (ang. Patient Impression of Change questionnaire), CIC (ang. Caregiver Impression of Change questionnaire) i CGTB (ang. Caregiver Global Therapeutic Benefit). Na podstawie powyższego można wskazać, że istnienie niejasne ryzyko błędu systematycznego dla domeny związanej z brakiem przedstawienia kompletnych danych dotyczących wyników leczenia (raportowania wyników).

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (badanie ICONIC):

- „relatywnie mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu, co wynika przede wszystkim z tego, że zespół Alagille’a jest chorobą rzadką”;
- „czas trwania fazy randomizowanej badania był relatywnie krótki (tj. wynosił 4 tygodnie), szczególnie w przypadku oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii, niemniej jednak już w tak krótkim okresie czasu możliwe było utrzymanie znamiennych korzyści płynących z terapii maraliksiybatem, podczas gdy w grupie stosującej placebo notowano znaczne pogorszenie większości parametrów związanych ze skutecznością; zatem dłuższe stosowanie placebo u pacjentów z grupy kontrolnej byłoby w takiej sytuacji nieetyczne”;
- „nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności schematu dawkowania dwa razy na dobę ze względu na otwarty charakter badania, ograniczoną wielkość włączonej populacji i potencjalne czynniki zakłócające. Należy wspomnieć, że dawkę maraliksibatu zwiększono maksymalnie do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku, gdzie zalecana dawka to 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę”;
- „podczas badania wskazane było przyjmowanie wcześniej stosowanej terapii w stabilnych dawkach a zabroniono stosowania nowych leków oraz żywic wiążących kwasy żółciowe. Co istotne, FDA ostatecznie nie odstąpiła od wykluczenia tej grupy leków podczas leczenia maraliksiybatem, pod warunkiem, żeby maraliksibat przyjmować co najmniej 4 godziny przed lub po przyjęciu żywy wiążącej kwasy żółciowe”;
- „nie przedstawiono danych dotyczących rasy i pochodzenia etnicznego pacjentów włączonych do badania, ale badanie ICONIC zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach w Australii, Belgii, Francji, Polsce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, co pozwala przypuszczać, że większość pacjentów była rasy białej (kaukaskiej)”;
- „otwarty okres wstępny, trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia badania, podczas którego wszyscy pacjenci docelowo stosowali maraliksibat w dawce do 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę, a następnie przeprowadzenie randomizowanego okresu odstawienia, nie pozwalał na pełną ocenę wpływu leczenia.”.

Dodatkowe ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków:

- Powyżej wskazane przez Wnioskodawcę ograniczenie badania ICONIC dotyczące zwiększonej do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę odnosi się również do schematu dawkowania zatwierdzonego przez EMA.
- Do badania ICONIC włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów najwyższej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia.
- Nie przedstawiono danych odnośnie liczby i typu uprzednio stosowanych terapii przed włączeniem do badania. W publikacji Gonzales 2021 przedstawiono dane na temat jednocześnie stosowanej terapii przeciwsładowej stosowanej w ciągu pierwszych 22 tygodni badania, w ramach której należało stosować stabilne dawki leków i w ramach której nie można było dodawać nowych leków.
- Faza RWD pozwalająca na porównanie MRX vs PLC (19-22 tyg. badania) była stosunkowo krótka w kontekście analizy bezpieczeństwa oraz przewlekłej terapii MRX w leczeniu ALGS (średni czas leczenia w badaniu wynosił 2,6 roku (135 tygodni [zakres 5-228])). Czas trwania fazy RWD nie pozwala także na ocenę punktów końcowych związanych z długoterminowym rozwojem pacjentów, czasu do przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, czy przeszczepienia wątroby. Należy mieć na uwadze, że długotrwała ekspozycja pacjentów na placebo mogłaby być uznana za nieetyczne.
- Badanie ICONIC, najwyższej jakości przedłożone badanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa MRX, nie dostarcza informacji nt. wpływu leczenia MRX na przeżycie ogólne pacjentów, częstotliwość wykonywania przeszczepień wątroby, ryzyko hospitalizacji. Dane dot. rozwoju psychoruchowego ograniczają się do punktów końcowych zmian wzrostu i wagi w skali Z-score.
- Ze względu na fakt, iż ALGS to rzadka choroba, planowana wielkość próby, tj. 30 pacjentów opierała się na aspektach praktycznych, a nie na mocy testu dla wcześniej zdefiniowanej różnicy. Projekt analizy statystycznej nie uwzględniał zastosowania procedur związanych z porównaniami wielokrotnymi. Wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych należy traktować jako wartości nominalne.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Odnaleziono jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię (dostarczające dowodów dot. zastosowania MRX w dawce zgodnej z ChPL Livmarli) z komparatorem przyjętym przez Wnioskodawcę. Nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla MRX vs PLC (badanie ICONIC).

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności

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

- Od etapu wyjściowego do 18. tyg.: dotyczy zmian podczas otwartego okresu wstępnego trwającego od wizyty początkowej do 18. tyg., w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali maraliksiyat raz dziennie, n=29;
- od 19. do 22. tyg.: dotyczy zmian podczas randomizowanego okresu odstawienia leczenia (RWD): w którym uczestnicy zostali losowo przydzieleni do pozostania na maraliksiyacie lub otrzymywania placebo raz dziennie, nMRX=13, nPLC=16;
- w 22 tyg.: dotyczy porównania wartości uzyskanych w obu ramionach terapeutycznych (MRX-PLC) po ukończonym RWD, nMRX=13, nPLC=16;
- Od etapu wyjściowego do 48. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do 48. tyg., podczas którego od 23. do 48. tyg. następował otwarty okres stabilnego dawkowania po odstawieniu leczenia z maraliksiyatem podawanym raz dziennie, n=27;
- Od etapu wyjściowego do 204. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do wizyty końcowej w 204. tyg., podczas którego od 49. do 204. tyg. następował otwarty, długoterminowy okres przedłużenia leczenia maraliksiyatem podawanym raz lub dwa razy dziennie, n=15.

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

Poziom sBA u pacjentów zmniejszył się istotnie od wartości wyjściowych zarówno do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: -108 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -166; -50) oraz -88 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -133; -42).

Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksiyat (n=13) utrzymywali zmniejszenie sBA obserwowane w pierwszych 18 tygodniach, podczas gdy pacjenci przypisani do grupy placebo (n=16) mieli znaczny wzrost sBA w większości do poziomów zbliżonych lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: MD=-114 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -213; -15).

Pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. (n=15, w tym 5 pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232; -2, p=0,0464).

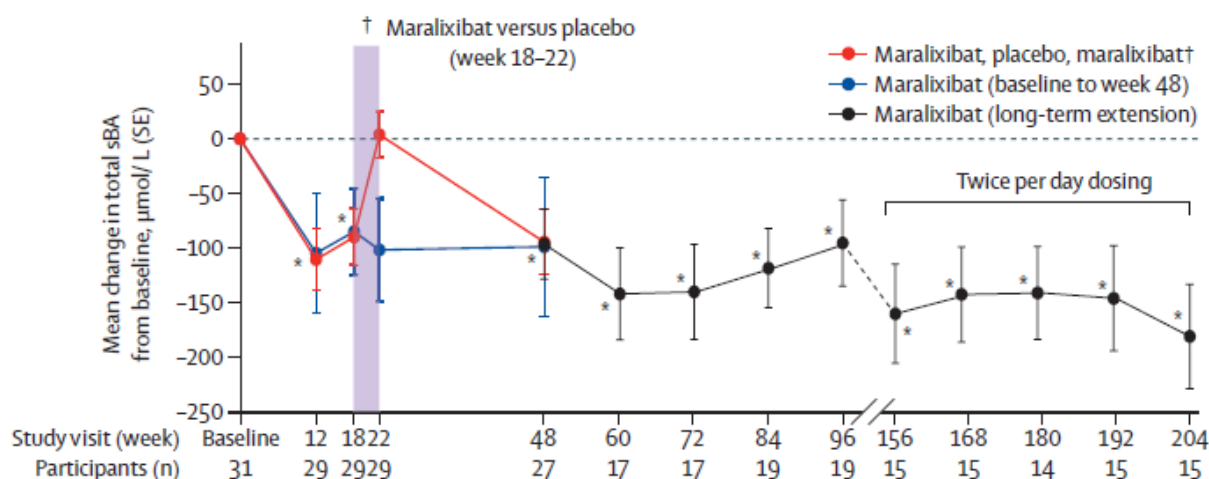
Wszyscy uczestnicy wznowili leczenie MRX pod koniec RWD i uzyskali istotne zmniejszenie sBA od wartości wyjściowej do 48. tyg.: -96 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -162; -31). Redukcje te utrzymywały się u 15 uczestników w 204. tyg. badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi: -181 $\mu\text{mol/L}$ (95%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

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 15. Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) [ICONIC]

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

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



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

Rycina 2. Zmiany w sBA od wartości początkowej do 204 tyg. u wszystkich uczestników [ICONIC]

Ocena nasilenia świądu

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

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

Podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO(Obs) w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maraliksiyat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt (-0,3; 0,7). Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 w grupie MRX i 2,8 w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, p < 0,0001).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksytatu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym także w skali ItchRO(Pt) (MD=-2,0; 95% CI: -3,0; -1,0) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

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

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

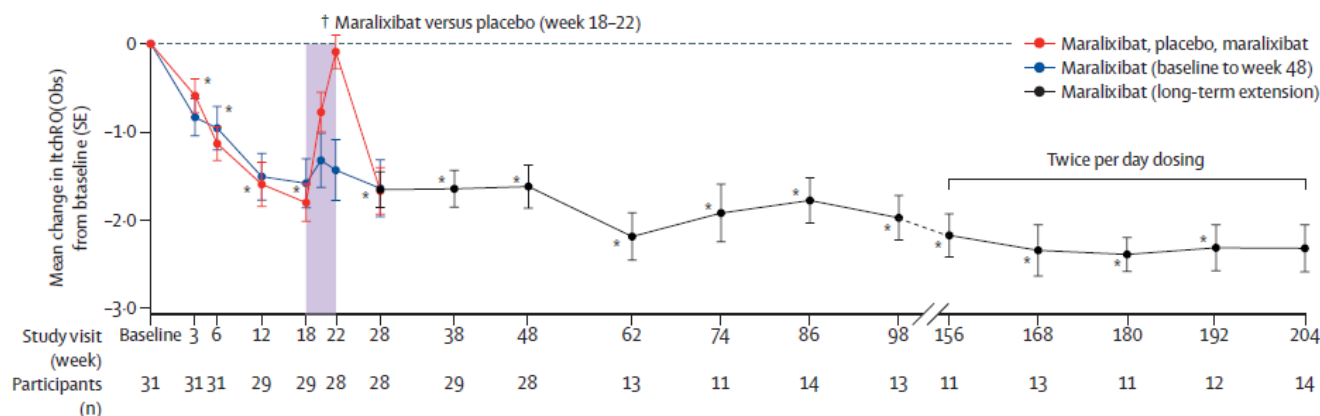
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

Tabela 16. Ocena nasilenia świądu [ICONIC]

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

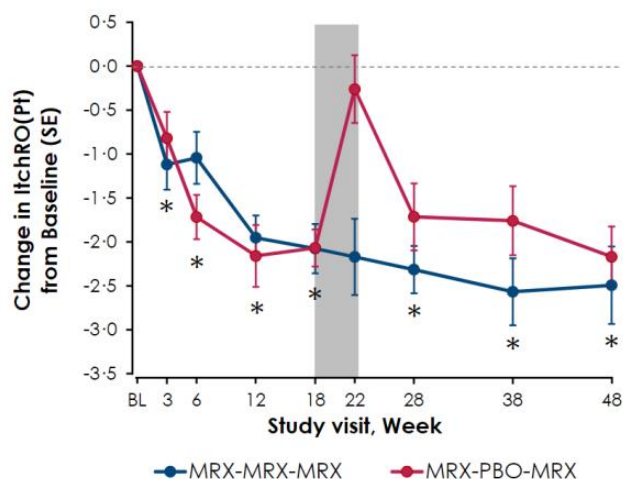
* Wartości podane w referencji; ItchRo[Obs] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora (ang. Itch Reported Outcome Observer); ItchRo[Pt] – skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez pacjenta (ang. Itch Reported Outcome Patient).

Skala ItchRO, stanowi zatwierdzone narzędzie przeznaczone do oceny wpływu świądu u dzieci z cholestazą wątrobową, w tym z zespołem Alagille'a. Wynik punktowy w skali mieści się w przedziale od 0 do 4, gdzie „0” oznacza „w ogóle nie swędzi” (ItchRO[Obs]) i „nie czuję swędzenia” (ItchRO[Pt]), „1” oznacza „łagodne nasilenie”, „2” oznacza „umiarkowane nasilenie”, „3” oznacza „ciężkie nasilenie” a „4” oznacza „bardzo ciężkie nasilenie swędzenia” (ItchRO[Obs]) i „czuję, że bardzo, bardzo swędzi” (ItchRO[Pt]). Wykazano, że zmiany w wyniku ItchRO $\geq 1,0$ mają znaczenie kliniczne. Nasilenie świądu zgłaszane przez pacjenta rejestrowano w formie elektronicznego dzienniczka. Zgodnie z protokołem badania dzienniczki wypełniane były przez opiekunów pacjentów (ang. Itch Reported Outcome Observer, ItchRO[Obs]). Dzieci w wieku ≥ 9 lat uzupełniały dzienniczek samodzielnie a dzieci w wieku 5-8 lat przy pomocy opiekuna (ang. Itch Reported Outcome Patient, ItchRO[Pt]).



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

Rycina 3. Różnica w nasileniu świądu zgodnie ze skalą ItchRO[Obs] od wartości początkowej do 204 tyg. u wszystkich uczestników [ICONIC]



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

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

Rycina 4. Różnica w nasileniu świądu na podstawie ocen pacjentów ItchRO(Pt) od wartości początkowej do tygodnia 48 u wszystkich uczestników [Gonzales 2021 Supplementary appendix]

Ocena nasilenia świądu za pomocą skali CSS (ang. Clinician Scratch Scale)

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

Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs], z istotną poprawą od wartości wyjściowych do 18. i 48. tyg., która utrzymywała się do 204. tyg. Podczas RWD, analogicznie jak w przypadku poprzedniego wskaźnika, zaobserwowano znaczące pogorszenie wyników w grupie placebo i niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksiyat w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-0,9 pkt (95% CI: -1,8; -0,1).

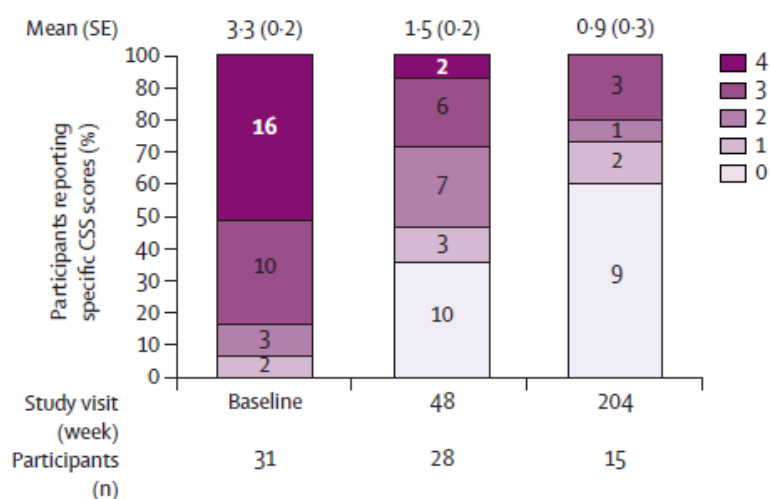
W tyg. 18. 20 (69%) z 29 uczestników uzyskało wyniki nasilenia świądu w skali niskie/umiarkowane, dotyczyło to również 20 (71%) z 28 uczestników w 48. tyg. i 12 (80%) z 15 uczestników w 204. tyg.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 17. Ocena nasilenia świądu za pomocą skali CSS [ICONIC]

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

CSS (Clinician Scratch Scale) – skala służąca do oceny świądu, gdzie 0 oznacza brak, 1 – pocieranie lub łagodne i nierozpraszające drapanie, 2 – aktywne drapanie bez otarć, 3 – otarcia, 4 – skórne okaleczenia, krwawienia i blizny.



Liczby reprezentują liczbę uczestników zgłaszających każdy wynik CSS.

Rycina 5. Różnica w nasileniu świądu zgodnie ze skalą CSS od wartości początkowej do tygodnia 204 u wszystkich uczestników [Gonzales 2021]

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena nasilenia świądu za pomocą skali CSS [ICONIC]

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

CXS jest skalą od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak oznak ksantomatozy, a wynik 4 oznacza występowanie ksantomatozy ciężkiej, powodującej niepełnosprawność.

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

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6). Różnica między grupami MRX vs PLC była statystycznie istotna: MD= -1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść maraliksytatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowane zmiany w poziomie 7α-C4 wykazywały tendencję spadkową lub wzrostową w zależności od punktu czasowego, w którym dokonywano pomiarów. Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania) była istotna statystycznie MD = 31,1 nmol/L (95%CI: 1,0; 61,3).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiana poziomów cholesterolu, 7α-C4 i FGF-19 [ICONIC]

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

Zmiany parametrów stanu wątroby

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zmiany parametrów stanu wątroby [ICONIC]

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

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

Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

Zmiana wzrostu i wagi w skali Z-score

Średnia punktacja (z-score) dotycząca wzrostu od wartości początkowej do 18. i 48. tyg. nie wzrosła znacząco, ale dla 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie do 204 tyg., wyniki uległy poprawie w stosunku do wartości początkowych, zmiana wartości z-score o 0,40 (95% CI: 0,12; 0,69). Dla średnia punktacja (z-score) dotyczącej wagi nie odnotowano różnic.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zmiana wzrostu i wagi w skali Z-score [ICONIC]

Parametr	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 18. tyg.	Zmiana w okresie randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) między 19 a 22 tyg.		Porównanie MRX-PLC w 22 tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 48. tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 204. tyg.
	MRX (n=29)	MRX (n=13)	PLC (n=16)	NA	MRX (n=27)	MRX (n=15)
Wzrost (wzrost), Z score	0,12 (-0,04; 0,29)	NA\$	NA\$	NA\$	0,18 (-0,02; 0,37)	0,40 (0,12; 0,69)*
Wzrost (waga), Z score	0,02 (-0,10; 0,14)	NA\$	NA\$	NA\$	0,02 (-0,15; 0,18)	0,16 (-0,25; 0,58)

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

Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

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

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL [ICONIC]

Parametr	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 18. tygodniu badania	Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania)		Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 48. tygodniu badania	Zmiana pomiędzy wartością początkową a wartością mierzoną w 204. tygodniu badania
	MRX, N=29	MRX, N=13	PLC, N=16	MRX, N=27	MRX, N=15
Jakość życia w skali PedsQL					
Ogólna punktacja w PedsQL (rodzic) [95% CI] Wartość p*	11 [4,4; 17,0] $p<0,05$	-8 [-17; 1] $p>0,05$	-8 [-17; 0] $p>0,05$	9 [2; 16] $p<0,05$	9 [-2; 21] $p>0,05$
Porównanie pomiędzy maraliksiybatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI] Wartość p*	-	2 [-10; 15] $p>0,05$ $p<0,05^{\wedge}$	-	-	-

Zmęczenie w skali PedsQL					
Pkt [95% CI] Wartość p*	20 [9; 32] p<0,05	-4 [-17; 10] p>0,05	-17 [-36; 3] p>0,05	20 [9; 32] p<0,05	17 [6; 29] p<0,05
Porównanie pomiędzy maraliksytatem a placebo (22. tydzień) MD [95% CI] Wartość p*	-	14 [-3; 31] p>0,05	-	-	-

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

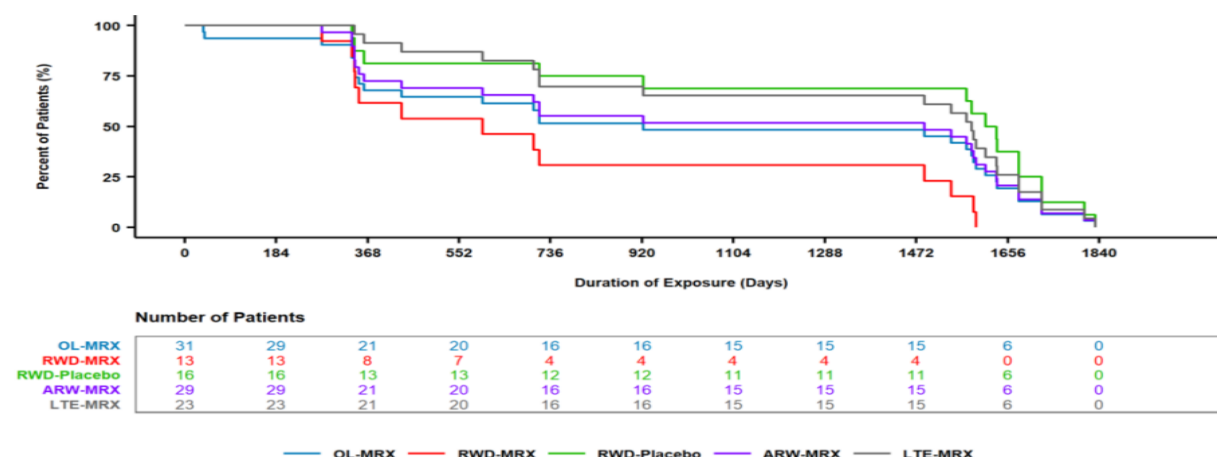
4.2.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

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

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

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



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

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

Rycina 6. Udział pacjentów na przestrzeni czasu trwania badania ICONIC [NDA 214662 Livmarli]

Zgony

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony.

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

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,24], $p>0,05$).

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

Podsumowanie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Dane dotyczące występowania TEAEs ogółem w badaniu ICONIC [Gonzales 2021]

Parametr	OL-MRX N=31	RWD-MRX N=13	RWD-PLC N=16	ARW-MRX N=29	LTE-MRX N=23	RR (95% CI)*
	n (%)					
≥ 1 TEAEs	30 (97)	7 (54)	12 (75)	25 (86)	23 (100)	0,72 (0,37; 1,24) $p>0,05$
TEAEs potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	12 (39)	1 (8)	3 (19)	1 (3)	8 (35)	0,41 (0,06; 2,51) $p>0,05$
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (7)	0	0	1 (3)	2 (9)	-

* Porównanie między RWD-MRX i RWD-PLC, obliczenia własne Wnioskodawcy.

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

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

Poszczególne TEAEs

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

Najczęstszymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ podczas okresu OL były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% (w przypadku bólu brzucha i biegunki) i 36% w przypadku wymiotów. W okresie ARW najczęstsze TEAEs to zapalenie nosogardła (28%), gorączka (24%) i ból brzucha (21%). TEAEs w okresie LTE

obejmowały ból brzucha (52%), gorączkę (44%), zapalenie nosogardła (39%), wymioty (35%) i biegunkę (30%). Dodatkowymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ w okresie przedłużenia były: kaszel (35%), infekcje wirusowe, nieżyt żołądka i jelit, infekcje ucha (w każdym przypadku po 22%). Należy przy tym podkreślić, że objawy podwyższonego poziomu transaminaz występowały u pacjentów jedynie w okresie LTE. Dla żadnych innych markerów uszkodzenia wątroby (w tym poziom bilirubiny) nie odnotowano wzrostu w tym okresie badania.

Tabela 24. Dane dotyczące występowania poszczególnych TEAEs w badaniu ICONIC [NDA 214662 Livmarli]

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

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

** Porównanie między RWD-MRX i RWD-PLC.

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

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

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

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w badaniu ICONIC [Gonzales 2021]

Parametr	OL-MRX N=31	RWD-MRX N=13	RWD-PLC N=16	ARW-MRX N=29	LTE-MRX N=23	RR (95% CI)*
	n (%)					
SAE	4 (13)	1 (8)	1 (6)	5 (17)	6 (26)	1,23 (0,14; 11,10) p>0,05
Pacjenci z SAE potencjalnie związanymi z badanym lekiem	0	0	0	0	0	-

* Porównanie między RWD-MRX i RWD-PLC, obliczenia własne Wnioskodawcy.

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

Poszczególne SAEs

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

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

Tabela 26. Dane dotyczące występowania poszczególnych SAEs w badaniu ICONIC [NDA 214662 Livmarli]

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

* Porównanie między RWD-MRX i RWD-PLC.

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

Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

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

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [Hansen 2024]

Porównanie pacjentów leczonych maraliksiybatem z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. Global Alagille Alliance) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania wnioskowanej interwencji.

Metodyka:

Badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, mająca na celu porównanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej z rejestru danych GALA, służącej jako historyczna grupa kontrolna, z grupą pacjentów z zespołem Alagille'a leczonych maraliksiybatem w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i ich fazach przedłużonych, w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń. Spośród 1438 pacjentów z rejestru GALA, po zastosowaniu kryteriów włączenia analogicznych, jak w badaniach dla maraliksibatu, 469 pacjentów zakwalifikowało się do analizy. Z kolei baza danych pacjentów leczonych maraliksiybatem obejmowała 84 pacjentów z zespołem Alagille'a z danymi z okresu do 6 lat. Średni okres obserwacji/czas do cenzurowania w grupie otrzymującej maraliksiyat wynosił 4,4/5,0 lat natomiast 1,7/2,4 roku w kohorcie z rejestru GALA.

Punkty końcowe:

Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. Event-Free Survival, EFS), zdefiniowane jako czas do pierwszego zdarzenia dekompensacji czynności wątroby (krwawienie z żylaków, wodobrzusze wymagające leczenia), chirurgicznego odprowadzenia dróg żółciowych, przeszczepu wątroby lub zgonu.

Skuteczność kliniczna:

Z biegiem czasu (od 0 do 6 roku) w kohorcie otrzymującej maraliksiyat zdarzenia miały miejsce u 21 pacjentów; obejmowały one 10 przeszczepów wątroby, 4 chirurgiczne odprowadzenia dróg żółciowych, u 3 pacjentów rozwinęły się objawy nadciśnienia wrotnego i odnotowano 4 zgony [4,8% - przyp. Analityka Agencji]. W kohorcie kontrolnej z rejestru GALA u 163 pacjentów wystąpiło zdarzenie medyczne, w tym u 110 przeszczepów wątroby, u 33 przeprowadzono chirurgiczne odprowadzenia dróg żółciowych, u 5 pacjentów rozwinęły się objawy nadciśnienia wrotnego; odnotowano 15 zgonów [3,2% - przyp. Analityka Agencji]. Odnotowano tylko 2 zgony z powodu chorób serca (oba w kohorcie kontrolnej GALA) i uwzględniono je w analizie.

Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń w kohorcie stosującej maraliksiyat był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej GALA (surowy 6-letni EFS wynosił odpowiednio 73% i 50%, skorygowany o wiek, płeć, poziom bilirubiny całkowitej i ALT: HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; $p<0,0001$); w publikacji pełnotekstowej i referencji podano, że 6-letni EFS został oszacowany na 71,4% w kohorcie leczonej maraliksiybatem w porównaniu z 50,0% w kohorcie kontrolnej, z nieskorygowanym HR wynoszącym 0,380 [95% CI: 0,238; 0,604], i był istotnie statystycznie wyższy w kohorcie stosującej maraliksiyat ($p<0,0001$).

Rozważono alternatywne modele obejmujące uwzględnienie poziomu GGT, region geograficzny i datę urodzenia, i we wszystkich tych modelach uzyskane wyniki były podobne, i wskazywały na istotną poprawę EFS w kohorcie leczonej maraliksiybatem, w porównaniu z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby z rejestru GALA.

Tabela 27. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) dla porównania maraliksibatu względem naturalnego przebiegu choroby (tj. bez leczenia maraliksiybatem) [Hansen 2024]

Punkt końcowy	Kohorta badana – maraliksiyat, N=84	Kohorta kontrolna – pacjenci nieleczeni, z rejestru GALA, N=469	HR [95% CI]	Wartość p
EFS, % - nieskorygowany po 6 latach	71,4%	50%	0,380 [0,238; 0,604]	<0,0001
EFS, % - skorygowany po 6 latach	73,0%	50,0%	0,305 [0,189; 0,491]	<0,0001

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Livmarli):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: propylenowy (E1520), wersenian disodowy, sukraloza, aromat winogronowy, woda oczyszczona.

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 (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).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą biegunką wymagających podawania płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej.

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Glikol propylenowy i potencjalne ryzyko działań toksycznych

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

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

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

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

Sód

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o badania in vitro 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 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 dyspozycję maraliksiyat.

Maraliksiyat nie hamuje ani nie indukuje cytochromu P450 u pacjentów. Z tego powodu nie przewiduje się, aby maraliksiyat wpływał na dyspozycję jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na drodze tych mechanizmów.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 maraliksiybatu 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W przypadku pacjentów z ALGS profil bezpieczeństwa stosowania maraliksiybatu jest oparty na zbiorczej analizie danych z przeglądu 5 badań klinicznych z udziałem pacjentów (n=86) w wieku od 1 do 17 lat (mediana 5 lat), mediana czasu ekspozycji wynosiła 2,5 roku (zakres: od 1 dnia do 5,5 roku).

W przypadku pacjentów z PFIC profil bezpieczeństwa opiera się głównie na analizie danych z badania zasadniczego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z PFIC i z dodatkowego badania otwartego (n=93, z 88 pacjentami leczonymi zalecaną dawką maraliksiybatu). Pacjenci leczeni maraliksiybatem byli w wieku od jednego roku do 17 lat (mediana 4 lata); mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 83,5 tygodnia (zakres: od 1,7 do 177,1 tygodnia). Dodatkowe dowody dotyczące długotrwałego bezpieczeństwa zostały zebrane w przypadku stosowania mniejszej dawki maraliksiybatu ($\geq 266 \mu\text{g/kg mc./dobę}$) w badaniu klinicznym II fazy (LUM001-501) i w otwartym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (MRX-800; całkowity czas ekspozycji wyniósł do 7 lat).

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

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone na podstawie tych analiz.

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

Tabela 28. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z ALGS i PFIC

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Zwiększenia aktywności ALAT i AspAT, którym częściowo towarzyszyło zwiększenie stężenia bilirubiny, miały w większości charakter przejściowy i były łagodne lub umiarkowane.

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.

Produkt leczniczy Livmarli zawiera glikol propylenowy; przedawkowanie produktu może spowodować przedawkowanie glikolu propylenowego.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności spowodowanej przez glikol propylenowy. W przypadku przedawkowania glikol propylenowy można usunąć z organizmu poprzez dializę.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Livmarli przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronach internetowych URPL oraz EMA nie odnaleziono dodatkowych informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego, które nie zostały ujęte w ChPL Livmarli.

Ponadto na stronie internetowej FDA odnaleziono komunikat dotyczący potencjalnych sygnałów poważnych zagrożeń / nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) z przełomu kwietnia – czerwca 2023 r.⁴ Zgodnie z odnalezionym komunikatem dla produktów leczniczych Livmarli (maraliksiyat) oraz Bylvay (odewiksiyat) jako potencjalny sygnał poważnego ryzyka wskazano na krwotok. FDA przystąpiła do oceny potrzeby podjęcia działań regulacyjnych (informacja dodatkowa, stan na 26.08.2024 r.).

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁵, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 29.04.2025 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Livmarli od czasu wprowadzenia leku na rynek to 684.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 18% (świąd – 198, wysypka – 13, kępi żółte – 5); zaburzenia żołądka i jelit – 15% (biegunka – 86, ból brzucha – 32, wymioty – 27) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach – 14% (stosowanie pozarejestracyjne – 80, problem pominięcia dawki produktu – 17, zadrapanie – 13).

ADRReports

W bazie ADRReports⁶ na dzień 29.04.2025 r. zamieszczono 84 zgłoszeń działań niepożądanych, w tym 32 zgłoszenia dot. zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, 32 zgłoszenia dot. badań diagnostycznych oraz 30 zgłoszeń dot. zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

⁴ <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 29.04.2025 r.]

⁵ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 29.04.2025 r.]

⁶ <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> [dostęp: 29.04.2025 r.]

4.3. Komentarz Agencji

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

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne o wysokiej wiarygodności:
 - RCT (badanie rejestracyjne, II fazy) ICONIC, w którym porównano maraliksiyat (MRX) w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksiyatu) vs placebo [Gonzales 2021, łącznie 15 publikacji];
- Badania o niższej wiarygodności [źródła podano w AKL Wnioskodawcy];
- Badania wtórne:
 - Muntaha 2022 - przegląd systematyczny i metaanaliza dot. blokerów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w leczeniu cholestatycznej choroby wątroby u pacjentów pediatrycznych z zespołem Alagille'a;
 - Imran 2025 - metaanaliza badań kontrolowanych z randomizacją dot. skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w dziedzicznych zaburzeniach czynności wątroby związanych z cholestazą.

Skuteczność

W poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla MRX vs PLC (badanie ICONIC).

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

- Od etapu wyjściowego do 18. tyg.: dotyczy zmian podczas otwartego okresu wstępnego trwającego od wizyty początkowej do 18. tyg., w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali maraliksiyat raz dziennie, n=29;
- od 19. do 22. tyg.: dotyczy zmian podczas randomizowanego okresu odstawienia leczenia (RWD): w którym uczestnicy zostali losowo przydzieleni do pozostania na maraliksiyacie lub otrzymywania placebo raz dziennie, nMRX=13, nPLC=16;
- w 22 tyg.: dotyczy porównania wartości uzyskanych w obu ramionach terapeutycznych (MRX-PLC) po ukończonym RWD, nMRX=13, nPLC=16;
- Od etapu wyjściowego do 48. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do 48. tyg., podczas którego od 23. do 48. tyg. następował otwarty okres stabilnego dawkowania po odstawieniu leczenia z maraliksiyatem podawanym raz dziennie, n=27;
- Od etapu wyjściowego do 204. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do wizyty końcowej w 204. tyg., podczas którego od 49. do 204. tyg. następował otwarty, długoterminowy okres przedłużenia leczenia maraliksiyatem podawanym raz lub dwa razy dziennie, n=15.

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

Poziom sBA u pacjentów zmniejszył się istotnie od wartości wyjściowych zarówno do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: -108 µmol/L (95% CI: -166; -50) oraz -88 µmol/L (95% CI: -133; -42).

Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksiyat (n=13) utrzymywali zmniejszenie sBA obserwowane w pierwszych 18 tygodniach, podczas gdy pacjenci przypisani do grupy placebo (n=16) mieli znaczny wzrost sBA w większości do poziomów zbliżonych lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: MD=-114 µmol/L (95% CI: -213; -15).

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

zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232; -2, $p=0,0464$).

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

Ocena nasilenia świądu

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

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

Podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO(Obs) w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maraliksiyat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt (-0,3; 0,7). Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 w grupie MRX i 2,8 w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, $p < 0,0001$).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym także w skali ItchRO(Pt) (MD=-2,0; 95% CI: -3,0; -1,0) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

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

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

Ocena nasilenia świądu za pomocą skali CSS (ang. Clinician Scratch Scale)

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

Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs], z istotną poprawą od wartości wyjściowych do 18. i 48. tyg., która utrzymywała się do 204. tyg. Podczas RWD, analogicznie jak w przypadku poprzedniego wskaźnika, zaobserwowano znaczące pogorszenie wyników w grupie placebo i niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksiyat w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-0,9 pkt (95% CI: -1,8; -0,1).

W tyg. 18. 20 (69%) z 29 uczestników uzyskało wyniki nasilenia świądu w skali niskie/umiarkowane, dotyczyło to również 20 (71%) z 28 uczestników w 48. tyg. i 12 (80%) z 15 uczestników w 204. tyg.

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

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

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

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6). Różnica między grupami MRX vs PLC była statystycznie istotna: MD= -1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść maraliksiybatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowane zmiany w poziomie 7 α -C4 wykazywały tendencję spadkową lub wzrostową w zależności od punktu czasowego, w którym dokonywano pomiarów. Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania) była istotna statystycznie MD = 31,1 nmol/L (95%CI: 1,0; 61,3).

Zmiany parametrów stanu wątroby

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

Zmiana wzrostu i wagi w skali Z-score

Średnia punktacja (z-score) dotycząca wzrostu od wartości początkowej do 18. i 48. tyg. nie wzrosła znacząco, ale dla 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie do 204 tyg., wyniki uległy poprawie w stosunku do wartości początkowych, zmiana wartości z-score o 0,40 (95% CI: 0,12; 0,69). Dla średnia punktacja (z-score) dotyczącej wagi nie odnotowano różnic.

Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

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

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

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

Bezpieczeństwo

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony.

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

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,24], $p>0,05$).

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

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

Poszczególne TEAEs

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

Najczęstszymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ podczas okresu OL były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% (w przypadku bólu brzucha i biegunki) i 36% w przypadku wymiotów. W okresie ARW najczęstsze TEAEs to zapalenie nosogardła (28%), gorączka (24%) i ból brzucha (21%). TEAEs w okresie LTE obejmowały ból brzucha (52%), gorączkę (44%), zapalenie nosogardła (39%), wymioty (35%) i biegunkę (30%). Dodatkowymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ w okresie przedłużenia były: kaszel (35%), infekcje wirusowe, nieżyt żołądka i jelit, infekcje ucha (w każdym przypadku po 22%). Należy przy tym podkreślić, że objawy podwyższonego poziomu transaminaz występowały u pacjentów jedynie w okresie LTE. Dla żadnych innych markerów uszkodzenia wątroby (w tym poziom bilirubiny) nie odnotowano wzrostu w tym okresie badania.

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

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

Poszczególne SAEs

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

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

Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

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

Główne ograniczenia

- Odnaleziono jedno badanie RCT II fazy (ICONIC), gdzie MRX stosowanie zgodnie z dawkowaniem przyjętym w ChPL Livmarli, z relatywnie małą liczbą pacjentów biorących udział w badaniu, co wynika przede wszystkim z tego, że zespół Alagille'a jest chorobą rzadką
- Czas trwania fazy randomizowanej badania był relatywnie krótki (tj. wynosił 4 tygodnie), szczególnie w przypadku oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii, niemniej jednak już w tak krótkim okresie czasu możliwe było utrzymanie znamiennych korzyści płynących z terapii maraliksiybatem, podczas gdy w grupie stosującej placebo notowano znaczne pogorszenie większości parametrów związanych ze skutecznością; zatem dłuższe stosowanie placebo u pacjentów z grupy kontrolnej byłoby w takiej sytuacji nieetyczne.
- Nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności schematu dawkowania dwa razy na dobę ze względu na otwarty charakter badania, ograniczoną wielkość włączonej populacji i potencjalne czynniki zakłócające. Należy wspomnieć, że dawkę maraliksibatu zwiększono maksymalnie do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku, gdzie zalecana dawka to 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę.
- Do badania ICONIC włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów najwyżej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia.
- Badanie ICONIC, najwyższej jakości przedłożone badanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa MRX, nie dostarcza informacji nt. wpływu leczenia MRX na przeżycie ogólne pacjentów, częstotliwość wykonywania przeszczepień wątroby, ryzyko hospitalizacji. Dane dot. rozwoju psychoruchowego ograniczają się do punktów końcowych zmian wzrostu i wagi w skali Z-score.
- Ze względu na fakt, iż ALGS to rzadka choroba, planowana wielkość próby, tj. 30 pacjentów opierała się na aspektach praktycznych, a nie na mocy testu dla wcześniej zdefiniowanej różnicy. Projekt analizy statystycznej nie uwzględniał zastosowania procedur związanych z porównaniami wielokrotnymi. Wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych należy traktować jako wartości nominalne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Analizę przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskodawca przeprowadził porównanie interwencji wnioskowanej stosowanej w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. best supportive care, BSC) względem samego BSC. Jako BSC uwzględniono kwas ursodeoksycholowy oraz ryfampicynę.

Perspektywa

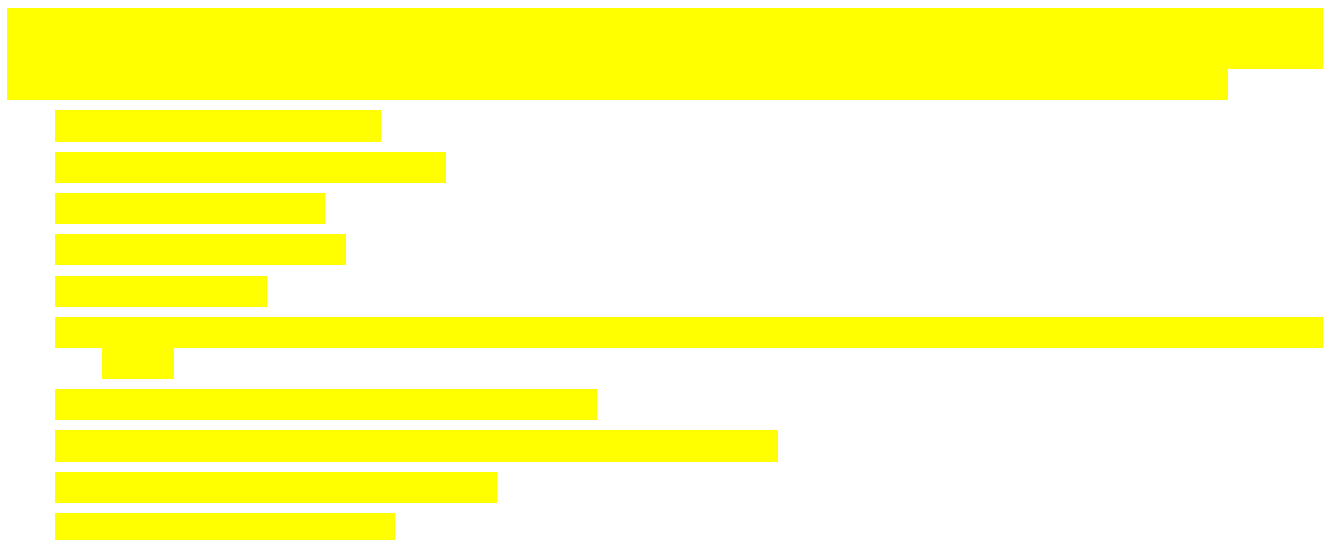
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy). Z uwagi na fakt, iż nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane technologie z perspektywy świadczeniobiorcy, przyjęto, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame.

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, określony jako 94,6 roku (tj. do ukończenia 100 lat przez standardowego pacjenta z ALGS).

Model

Wykorzystano europejski model Wnioskodawcy wykonany w programie Microsoft Excel, który dostosowano do warunków polskich.



Schemat modelu Wnioskodawcy przedstawiono na poniższym wykresie.



Rycina 7. Schemat modelu ekonomicznego Wnioskodawcy [źródło: AE Wnioskodawcy]

Przyjęto możliwość wystąpienia zgonu ze wszystkich stanów.

Gdy było to możliwe, prawdopodobieństwo przejścia w cykl określano na podstawie wykładniczego modelu przeżycia dopasowanego do danych uzyskanych z krzywych Kaplana-Meiera.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wejściową populacji pacjentów uwzględnionej w analizie.

Tabela 29. Charakterystyka pacjentów w momencie wejścia do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	5,4 lat	ICONIC (Gonzales 2021), NCT02160782*
Masa ciała	5. percentyl zależnej od wieku masy ciała osób z populacji generalnej (dane WHO do ukończenia 5 r.ż.** i dane populacji brytyjskiej dostarczone z modelem)	założenie na podstawie: ICONIC (Gonzales 2021), NCT02160782*, ITCH (Shneider 2018) i Kamath 2020
Odsetek kobiet	38,71%	ICONIC (Gonzales 2021), NCT02160782*
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu wątroby	30%	założenie, Kamath 2018, Ayoub 2020, Shneider 2012, Kamath 2020

* <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02160782> [dostęp: 29.04.2025 r.]

** <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age> [dostęp: 29.04.2025 r.]

Prawdopodobieństwo odpowiedzi i dyskontynuacji leczenia

Opcjonalne definicje odpowiedzi i źródła danych testowano w analizie wrażliwości. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – ramię MRX+BSC

Badanie	Tydzień	Definicja odpowiedzi	% odpowiedzi (PPA)	% odpowiedzi (ITT)	Liczba z odpowiedzią	Liczebność ITT
ICONIC (analiza podstawowa)	22	>= -1 ItchRO lub >=70% red. sBA lub sBA<70	61,5%	61,5%*	8	13
						
ICONIC	18	>= -1 ItchRO lub >=70% red. sBA lub sBA<70	86,2%**	80,6%	25**	31
ICONIC	48	>= -1 ItchRO	74,1%	64,5%	20	31
ITCH	13	>= -1 ItchRO	70,8%	68,0%	17	25

* wartość w analizie podstawowej; w tym 15 pacjentów z odpowiedzią definiowaną jako redukcja sBA o $\geq 50\%$ w 12. lub 18. tygodniu.

** 2 pacjentów zakończyło leczenie przed 12. tygodniem badania.

Skróty: sBA - kwasy żółciowe w surowicy (ang. serum bile acids).

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w ramieniu BSC przyjęto w analizie podstawowej na poziomie 0% ze względu m.in. na: (a) brak istotności statystycznej względnego prawdopodobieństwo utrzymania jakiejkolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksylatu w badaniu ICONIC (RR=0,58, 95% CI: 0,30 – 1,13, Fisher test p=0,089), (b) brak istotności statystycznej względnego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ItchRo w grupie placebo względem grupy maraliksylatu niezależnie od dawki w badaniu ITCH (RR=0,37, 95% CI: 0,13 – 1,05, Fisher test p=0,015) oraz (c) wyniki analiz danych z rejestru GALA, wskazujące na brak istotnych klinicznie odpowiedzi w grupie pacjentów niestosujących maraliksylatu. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie odpowiedzi w grupie BSC na poziomie wyników RR z badania ICONIC oraz ITCH.

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia (tj. przejścia w modelu do stanu brak odpowiedzi na leczenie) przyjęto na podstawie dostępnych danych z badania ICONIC. Uwzględniono wszystkie dyskontynuacje w badaniu oraz możliwość utraty odpowiedzi w trakcie jego kontynuacji; pominięto pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo. Przyjęto roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji (utruty odpowiedzi) na poziomie 21,045% (ok. 5,29% na cykl, począwszy od 3. cyklu leczenia).

Prawdopodobieństwa przejść między stanami

Przyjęte prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu Wnioskodawcy

Category	Sub-category	Value	Value
Category 1	Sub-category 1.1	Value 1.1	Value 1.2
Category 1	Sub-category 1.2	Value 1.3	Value 1.4
Category 1	Sub-category 1.3	Value 1.5	Value 1.6
Category 1	Sub-category 1.4	Value 1.7	Value 1.8
Category 1	Sub-category 1.5	Value 1.9	Value 1.10
Category 1	Sub-category 1.6	Value 1.11	Value 1.12
Category 1	Sub-category 1.7	Value 1.13	Value 1.14
Category 1	Sub-category 1.8	Value 1.15	Value 1.16
Category 1	Sub-category 1.9	Value 1.17	Value 1.18
Category 1	Sub-category 1.10	Value 1.19	Value 1.20
Category 1	Sub-category 1.11	Value 1.21	Value 1.22
Category 1	Sub-category 1.12	Value 1.23	Value 1.24
Category 1	Sub-category 1.13	Value 1.25	Value 1.26
Category 1	Sub-category 1.14	Value 1.27	Value 1.28
Category 1	Sub-category 1.15	Value 1.29	Value 1.30
Category 1	Sub-category 1.16	Value 1.31	Value 1.32
Category 1	Sub-category 1.17	Value 1.33	Value 1.34
Category 1	Sub-category 1.18	Value 1.35	Value 1.36
Category 1	Sub-category 1.19	Value 1.37	Value 1.38
Category 1	Sub-category 1.20	Value 1.39	Value 1.40
Category 1	Sub-category 1.21	Value 1.41	Value 1.42
Category 1	Sub-category 1.22	Value 1.43	Value 1.44
Category 1	Sub-category 1.23	Value 1.45	Value 1.46
Category 1	Sub-category 1.24	Value 1.47	Value 1.48
Category 1	Sub-category 1.25	Value 1.49	Value 1.50
Category 1	Sub-category 1.26	Value 1.51	Value 1.52
Category 1	Sub-category 1.27	Value 1.53	Value 1.54
Category 1	Sub-category 1.28	Value 1.55	Value 1.56
Category 1	Sub-category 1.29	Value 1.57	Value 1.58
Category 1	Sub-category 1.30	Value 1.59	Value 1.60
Category 1	Sub-category 1.31	Value 1.61	Value 1.62
Category 1	Sub-category 1.32	Value 1.63	Value 1.64
Category 1	Sub-category 1.33	Value 1.65	Value 1.66
Category 1	Sub-category 1.34	Value 1.67	Value 1.68
Category 1	Sub-category 1.35	Value 1.69	Value 1.70
Category 1	Sub-category 1.36	Value 1.71	Value 1.72
Category 1	Sub-category 1.37	Value 1.73	Value 1.74
Category 1	Sub-category 1.38	Value 1.75	Value 1.76
Category 1	Sub-category 1.39	Value 1.77	Value 1.78
Category 1	Sub-category 1.40	Value 1.79	Value 1.80
Category 1	Sub-category 1.41	Value 1.81	Value 1.82
Category 1	Sub-category 1.42	Value 1.83	Value 1.84
Category 1	Sub-category 1.43	Value 1.85	Value 1.86
Category 1	Sub-category 1.44	Value 1.87	Value 1.88
Category 1	Sub-category 1.45	Value 1.89	Value 1.90
Category 1	Sub-category 1.46	Value 1.91	Value 1.92
Category 1	Sub-category 1.47	Value 1.93	Value 1.94
Category 1	Sub-category 1.48	Value 1.95	Value 1.96
Category 1	Sub-category 1.49	Value 1.97	Value 1.98
Category 1	Sub-category 1.50	Value 1.99	Value 2.00
Category 2	Sub-category 2.1	Value 2.1	Value 2.2
Category 2	Sub-category 2.2	Value 2.3	Value 2.4
Category 2	Sub-category 2.3	Value 2.5	Value 2.6
Category 2	Sub-category 2.4	Value 2.7	Value 2.8
Category 2	Sub-category 2.5	Value 2.9	Value 2.10
Category 2	Sub-category 2.6	Value 2.11	Value 2.12
Category 2	Sub-category 2.7	Value 2.13	Value 2.14
Category 2	Sub-category 2.8	Value 2.15	Value 2.16
Category 2	Sub-category 2.9	Value 2.17	Value 2.18
Category 2	Sub-category 2.10	Value 2.19	Value 2.20
Category 2	Sub-category 2.11	Value 2.21	Value 2.22
Category 2	Sub-category 2.12	Value 2.23	Value 2.24
Category 2	Sub-category 2.13	Value 2.25	Value 2.26
Category 2	Sub-category 2.14	Value 2.27	Value 2.28
Category 2	Sub-category 2.15	Value 2.29	Value 2.30
Category 2	Sub-category 2.16	Value 2.31	Value 2.32
Category 2	Sub-category 2.17	Value 2.33	Value 2.34
Category 2	Sub-category 2.18	Value 2.35	Value 2.36
Category 2	Sub-category 2.19	Value 2.37	Value 2.38
Category 2	Sub-category 2.20	Value 2.39	Value 2.40
Category 2	Sub-category 2.21	Value 2.41	Value 2.42
Category 2	Sub-category 2.22	Value 2.43	Value 2.44
Category 2	Sub-category 2.23	Value 2.45	Value 2.46
Category 2	Sub-category 2.24	Value 2.47	Value 2.48
Category 2	Sub-category 2.25	Value 2.49	Value 2.50
Category 2	Sub-category 2.26	Value 2.51	Value 2.52
Category 2	Sub-category 2.27	Value 2.53	Value 2.54
Category 2	Sub-category 2.28	Value 2.55	Value 2.56
Category 2	Sub-category 2.29	Value 2.57	Value 2.58
Category 2	Sub-category 2.30	Value 2.59	Value 2.60
Category 2	Sub-category 2.31	Value 2.61	Value 2.62
Category 2	Sub-category 2.32	Value 2.63	Value 2.64
Category 2	Sub-category 2.33	Value 2.65	Value 2.66
Category 2	Sub-category 2.34	Value 2.67	Value 2.68
Category 2	Sub-category 2.35	Value 2.69	Value 2.70
Category 2	Sub-category 2.36	Value 2.71	Value 2.72
Category 2	Sub-category 2.37	Value 2.73	Value 2.74
Category 2	Sub-category 2.38	Value 2.75	Value 2.76
Category 2	Sub-category 2.39	Value 2.77	Value 2.78
Category 2	Sub-category 2.40	Value 2.79	Value 2.80
Category 2	Sub-category 2.41	Value 2.81	Value 2.82
Category 2	Sub-category 2.42	Value 2.83	Value 2.84
Category 2	Sub-category 2.43	Value 2.85	Value 2.86
Category 2	Sub-category 2.44	Value 2.87	Value 2.88
Category 2	Sub-category 2.45	Value 2.89	Value 2.90
Category 2	Sub-category 2.46	Value 2.91	Value 2.92
Category 2	Sub-category 2.47	Value 2.93	Value 2.94
Category 2	Sub-category 2.48	Value 2.95	Value 2.96
Category 2	Sub-category 2.49	Value 2.97	Value 2.98
Category 2	Sub-category 2.50	Value 2.99	Value 3.00

Prawdopodobieństwo zgonu

Informacje dotyczące przyjętych prawdopodobieństw przejścia do stanu zgon w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Dla stanów przed marskością wątroby uwzględniono bazowe ryzyko zgonu z populacji generalnej Polski w 2023 r.

Tabela 32. Prawdopodobieństwa przejścia do stanu zgon w modelu Wnioskodawcy

Stan	Raportowana wartość	Prawdopodobieństwo w cyklu*	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* dla stanów przed marskością wątroby uwzględniono bazowe ryzyko zgonu z populacji generalnej Polski w 2023 r.

Zdarzenia niepożądane

Na podstawie danych z badania ICONIC [REDACTED]. Jako czas trwania każdego zdarzenia niepożądanego przyjęto 1 cykl.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z ALGS w stanach klinicznych modelowanych w niniejszej analizie. W analizie podstawowej na 1 pacjenta uwzględniono utratę użyteczności dla 1,7 opiekuna (na podstawie NICE Odevixibat 2021), przyjmując średni wiek opiekuna na podstawie publikacji Quadrado 2022 (40,3 lat) i odpowiadającą mu wagę użyteczności w polskiej populacji ogólnej na podstawie badania Golicki 2015 (0,94). Wagi i źródła użyteczności przyjęte w analizie dla pacjentów i opiekunów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 33. Wagi użyteczności pacjentów przyjęte w analizie podstawowej

Stan	Waga użyteczności	Źródło
Odpowiedź na leczenie	0,854	Quadrado 2022
Brak odpowiedzi na leczenie	0,539	Quadrado 2022
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Stan	Waga użyteczności	Źródło
Po przeszczepie wątroby	0,859	Quadrado 2022

Tabela 34. Wagi użyteczności opiekunów przyjęte w analizie podstawowej

Stan	Waga użyteczności (i źródło)	Utrata użyteczności opiekunów w przeliczeniu na 1 chorego*

* u 1,7 opiekuna, względem wagi użyteczności osoby z populacji ogólnej w Polsce (0,94)

Dla stanu zgon przyjęto dla pacjentów wagę użyteczności wynoszącą 0, a dla opiekunów – utratę użyteczności wynoszącą 0. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wagi użyteczności dla stanu z odpowiedzią na leczenie (0,80) i bez odpowiedzi na leczenie (0,76) przyjęte na podstawie publikacji Kamath 2015 i Khan 2014.

W modelu przyjęto także obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych – uwzględniono ból brzucha. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Przyjęta przez Wnioskodawcę wartość obniżenia użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło
Ból brzucha (inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe)	-0,0512028 (SE=0,005311; 95% CI: -0,0616124 – 0,0407931)	Sullivan 2011

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt wnioskowanej technologii,
- koszty leków BSC,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia oraz wydawania leków,
- koszty leczenia AEs,
- koszty opieki medycznej.

Koszt punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ⁷ (świadczeniodawcy o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2025 r.).

Koszt leku Livmarli przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i zaproponowanym RSS.

Spośród leków uwzględnionych w ramach BSC, tylko w przypadku kwasu ursodeoksycholowego założono refundację we wnioskowanym wskazaniu. Koszt tego leku przyjęto na podstawie danych z publikacji Menon 2022 (wysokość dawki), badania ICONIC (odsetek pacjentów) oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. i Raportu refundacyjnego NFZ za styczeń 2025 r.⁸

⁷ <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 25.04.2025 r.]

⁸ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8758.html [dostęp: 28.04.2025 r.]

(dane kosztowe). Stosowanie takiego leczenia przyjęto w analizie dla obydwu porównywanych grup i we wszystkich stanach klinicznych z wyjątkiem pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep wątroby.

Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.12.2024 r., zaś koszt wydawania leku na podstawie Zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30.01.2025 r.

Koszty leczenia AEs [uwzględniono ból brzucha i podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)] przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17.12.2024 r. W modelu założono, że wpływ AEs na koszty będzie występował w trakcie leczenia i będzie uwzględniany w każdym cyklu horyzontu czasowego.

W celu oszacowania kosztów opieki medycznej, dane dotyczące odsetka i częstotliwości wykonywanych badań przyjęto zgodnie z modelem Wnioskodawcy (warunki brytyjskie; m.in. na podstawie publikacji Gonzales 2021, Menon 2022, Foroutan 2020, NICE Odevixibat 2021 i Bjornland 2021). Jedynie w przypadku opieki po przeszczepie wątroby wykorzystano wyniki badania Kaczor 2012, po aktualizacji cen na podstawie danych GUS. Dla pozostałych stanów dane kosztowe odpowiadające warunkom polskim przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 r. i Nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 r. oraz Biuletynu Poltransplantu 2024, a w przypadku uwzględnionych w analizie wrażliwości stanów SBD i po SBD także na podstawie Zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17.12.2024 r. i publikacji Mighiu 2022.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy – z uwzględnieniem RSS i bez RSS

Kategorie wyników	MRX+BSC	BSC
<u>Analiza podstawowa Wnioskodawcy - uwzględniono utratę użyteczności opiekuna</u>		
Koszty [PLN] – z RSS (bez RSS)		
Wyniki zdrowotne		
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	4,60	2,74
Inkrementalne QALY	1,86	
ICUR [PLN/QALY] – z RSS (bez RSS)		
ICUR [PLN/QALY]	(2 015 834)	
<u>Scenariusz analizy wrażliwości - brak uwzględnienia utraty użyteczności opiekuna</u>		
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	8,56	7,19
Inkrementalne QALY	1,38	
	(2 726 536)	

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy zastosowanie MRX+BSC w porównaniu z samym BSC wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 1,86 QALY oraz [REDACTED] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [REDACTED] ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

Koszt leku Livmarli w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS 10 000 zł, zaś w wariancie bez RSS – 10 000 zł.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [REDACTED], a bez uwzględnienia RSS 2 015 834 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie bez uwzględnienia utraty użyteczności opiekuna wynosi z uwzględnieniem RSS 2 726 536 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowej ceny zbytu netto (CZN) leku Livmarli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji⁹. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Wyniki (analiza podstawowa)		

Oszacowane wartości progowe są

Z uwagi na fakt, iż we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne nie są obecnie refundowane (w tym również leki wchodzące w skład BSC uwzględnionego w analizie Wnioskodawcy), w ocenie analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Należy również zauważyć, że w AKL Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości terapii za pomocą leku Livmarli oraz BSC nad stosowaniem samego PLC+BSC.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy (ogółem przetestowano 138 scenariuszy analizy wrażliwości).

Spośród testowanych parametrów, największy dodatni wpływ na wynik ICUR miało:

W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy.

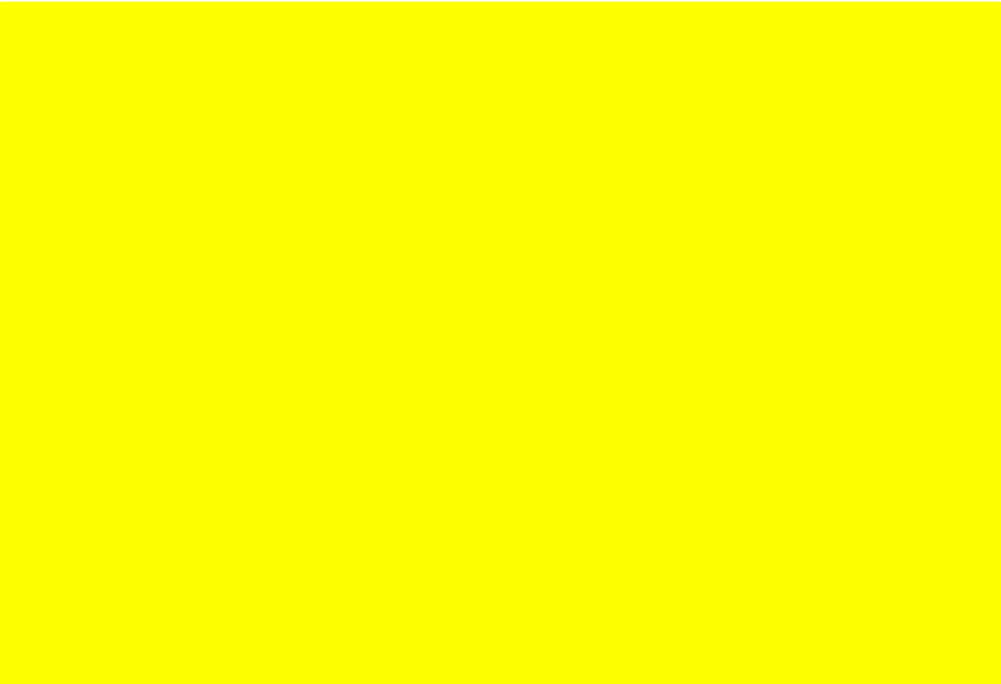
⁹ 217 641 PLN/OALY

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA)

Wnioskodawca zaprezentował wyniki dla 1 000 powtórzeń PSA, w ramach której uwzględnił zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. Wyniki PSA Wnioskodawcy przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 38. Wyniki PSA Wnioskodawcy (z uwzględnieniem RSS)

Kategoria wyników	Koszt inkrementalny [PLN]	Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z PSA (95% CI)			



Rycina 8. Wyniki [źródło: AE Wnioskodawcy]

Zgodnie z wynikami PSA Wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (217 641 PLN/QALY),

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację określono zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Przyjęte dawkowanie i sposób podawania preparatu Livmarli są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia analizy (rozdział 5 „Ograniczenia niniejszej analizy”):

- Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano niską dostępność danych klinicznych wartości użyteczności dotyczących pacjentów z analizowanej populacji oraz wpływu wnioskowanej technologii na odpowiednie punktu końcowe użyteczności oraz długoterminowe efekty względem komparatora. Niemniej jednak zidentyfikowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii (...) wydają się być wystarczające i potwierdzać dodatkowe korzyści wnioskowanej technologii mając na uwadze charakter analizowanego schorzenia.
- ALGS to rzadka choroba wielonarządowa, która wpływa na szereg aspektów życia pacjenta i jego opiekuna. Z tego powodu ograniczona dostępność danych i zróżnicowanie wyników dostępnych źródeł danych (wynikająca m.in. z niskiej liczebności grup pacjentów włączonych do badań i /lub krótkiego okresu obserwacji nie pozwalającego na uzyskanie znacznej liczby analizowanych zdarzeń klinicznych) może zwiększać niepewność wnioskowania na podstawie niniejszego modelu analizy ekonomicznej.
- Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych

w długoterminowym horyzoncie czasowym). Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykazano, że ten aspekt nie ma istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

w modelu w analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności opiekunów pacjentów cierpiących na ALGS. Powyższe założenia nie przedstawiają podejścia konserwatywnego (należy wskazać, że alternatywne podejścia testowano w ramach analizy wrażliwości).

W modelu uwzględniono charakterystykę pacjentów z badania ICONIC. Do badania włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów najwyżej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia. Analiza ekonomiczna nie dostarcza informacji na temat efektywności kosztowej maraliksibatu u pacjentów dorosłych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu zaimplementowano dawkowanie maraliksibatu zgodne z ChPL Livmarli. Istnieje niepewność co do rzeczywistej masy ciała pacjentów, którzy byliby włączani do programu oraz niepewność, co do rzeczywistego zużycia leku przez pacjentów (możliwość wylania leku z butelki, ilość leku, która pozostaje na strzykawce po użyciu).

W modelu w analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności opiekunów pacjentów cierpiących na ALGS. Dane uzyskano z abstraktu konferencyjnego¹⁰ (brak publikacji pełnotekstowej). W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną modelu. Zakres przeprowadzonej przez Wnioskodawcę oceny spójności można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez testowanie wyników przy użyciu wartości skrajnych oraz testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych. Uzyskano pozytywny wynik walidacji.

W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w wyniku którego odnaleziono streszczenie oceny ekonomicznej przeprowadzonej przez kanadyjską agencję HTA (CADTH). W odnalezionym opracowaniu uwzględniono podobne założenia i horyzont czasowy, natomiast definicję odpowiedzi oparto na poziomie kwasów żółciowych w surowicy. W swojej ocenie CADTH wskazało na brak opłacalności leczenia maraliksibatem względem BSC i potrzebę redukcji ceny o 96,5% w celu jej osiągnięcia.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej porównano prognozy modelu ekonomicznego z wynikami badań Hansen 2023 (w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu MRX+BSC) oraz Kamath 2020 (w zakresie przeżycia całkowitego w ramieniu BSC). W obydwu przypadkach stwierdzone rozbieżności pomiędzy porównywanymi wynikami nie były znaczne i miały charakter konserwatywny.

¹⁰ https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/quadrado-l-2022-ispor-patient-and-caregiver-burden-associated-with-caring-for-a-child-with-algs-pdf.pdf?sfvrsn=7b342bf1_0 [dostęp: 29.04.2025 r.]

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z ALGS w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego. Porównano stosowanie interwencji wnioskowanej w połączeniu z BSC (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) względem samego BSC. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ (perspektywę wspólną uznano za tożsamą), w dożywotnim (94,6 lat) horyzoncie czasowym.

Zastosowanie MRX+BSC w porównaniu z samym BSC wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 1,86 QALY oraz [REDAKTOWANE] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE] bez uwzględnienia RSS). Koszt leku Livmarli w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [REDAKTOWANE], zaś w wariancie bez RSS – [REDAKTOWANE]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [REDAKTOWANE], a bez uwzględnienia RSS 2 015 834 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie bez uwzględnienia utraty użyteczności opiekuna wynosi z uwzględnieniem RSS [REDAKTOWANE], a bez uwzględnienia RSS 2 726 536 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto (CZN) leku Livmarli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [REDAKTOWANE].

Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE]. Z uwagi na fakt, iż we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne nie są obecnie refundowane (w tym również leki wchodzące w skład BSC uwzględnionego w analizie Wnioskodawcy), w ocenie analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. W AKL Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości terapii za pomocą leku Livmarli oraz BSC nad stosowaniem samego BSC.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest konieczność modelowania wyników badania ICONIC, które nie dostarczyło informacji m.in. na temat: liczby wykonywanych przeszczepień wątroby i przeżycia całkowitego pacjentów. W modelu uwzględniono szereg niekonserwatywnych założeń, a także spadek użyteczności opiekunów pacjentów cierpiących na ALGS, co nie jest standardowym podejściem. Analiza nie dostarcza także informacji na temat efektywności kosztowej maraliksiybatu u pacjentów dorosłych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiybat) 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia i zidentyfikowanych kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (koszt dopłaty do leków BSC) nie ma istotnego wpływu na wynik. W analizie Wnioskodawcy przyjęto, że wyniki AWB w perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca) są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego i odstąpiono od ich przedstawienia.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Livmarli w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący (brak finansowania maraliksiybatu w ramach programu lekowego), ze scenariuszem nowym, w którym założono, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produkt leczniczy Livmarli we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii u:

- wszystkich pacjentów mających do niej dostęp w ramach RDTL od 1. roku realizacji programu lekowego;
- 75% (od 50% do 100%) pacjentów z kohorty chorobowościowej w 1. roku realizacji programu lekowego;
- 95% (od 75% do 100%) pacjentów rozpoznanych w 2. roku (kohorty zapadalnościowej) oraz pozostałych pacjentów z kohorty chorobowościowej, którzy nie rozpoczęli leczenia w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Przyjęto, że pacjenci będą stopniowo włączani do proponowanego programu lekowego. W 1. roku realizacji program lekowego pacjenci z kohorty chorobowościowej będą włączani przede wszystkim na początku roku, z niewielkim opóźnieniem wynikającym z inicjalizacji programu w kolejnych ośrodkach medycznych i/lub inicjalizacji systemu pozwalającego raportować program lekowy do NFZ. Przyjęto dodatkowo, że pacjenci obecnie stosujący maraliksiyat w ramach RDTL będą włączeni do proponowanego programu lekowego od początku jego realizacji. W 2. roku założono równomierne włączanie pacjentów do programu (głównie pacjenci z kohorty zapadalnościowej).

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym brak jest refundacji leku Livmarli we wnioskowanym wskazaniu z wykorzystaniem programu lekowego i tym samym następuje przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii u 3 pacjentów w ramach RDTL (styczeń 2024).

W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie leku Livmarli do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego. Ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w proponowanym programie lekowym wyniesie:

- [redacted] w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego;
- [redacted] w 2. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Liczebność pacjentów leczonych maraliksiyatem w programie lekowym wyniesie:

- [redacted]
- [redacted]

Warianty analizy

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji wskazanej we wniosku

W analizie uwzględniono zawężenie populacji docelowej wskazanej przez ekspertów do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawionych w raporcie TLI Livmarli oraz raporcie OT.4211.7.2022 Agencji określono:

- liczbę pacjentów z ALGS w Polsce (80 pacjentów), liczbę pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii (20 pacjentów) oraz liczbę nowych rozpoznań ALGS w Polsce co roku (5 pacjentów) [Opinia Konsultanta Krajowego];
- że w Polsce żyje 30 pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii i co roku rozpoznawanych jest od 2 do 4 takich pacjentów (średnia z odpowiedzi eksperta równa 3) [opinii prof. Dr hab. n. med. Piotra Sochy].

Na podstawie danych z badania ICONIC ustalono, że wśród 28 pacjentów z $\text{ItchRo} \geq 2,0$ w momencie kwalifikacji do badania, 22 pacjentów cechowało się dodatkowo stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ (kryterium kwalifikacji do badania ICONIC obejmowało stężenie kwasów żółciowych w surowicy $>3 \times$ górny wynik normy definiowanej jako $8 \mu\text{mol/l}$). Tym samym uznano, że do zatwierdzonego przez ekspertów klinicznych programu lekowego kwalifikować się będzie o 78,6% ze znacznym świądem (22/28; zakres w skrajnych wariantach: od 95% LCI dla rozkładu beta danych z badania ICONIC, czyli 61,9% do 100% obrazującego brak wpływu uwzględnienia dodatkowego kryterium kwalifikacji). Także opinie ekspertów klinicznych w dotychczas przeprowadzonych analizach AOTMIT dotyczących Livmarli, dotyczyły pacjentów ze znacznym świądem (zazwyczaj z wynikiem w skali $\text{ItchRo} \geq 2,0$).

Dodatkowo pominięto wpływ innych zmian w opisie programu na liczebność populacji (zmian wprowadzonych na etapie ustalania treści programu lekowego z MZ, dostosowanie analiz do uwag przedstawionych w piśmie ws. wym. min.. Agencji). Uznano, że zmiana minimalnego wieku z 2 do 6 miesięcy oraz zdefiniowanie okresu wcześniejszego stosowania nieskutecznych leków tylko nieznacznie wpłynie na moment włączenia pacjenta do programu (przesunie o kilka miesięcy względem poprzedniej wersji programu).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania maraliksiyat wśród pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a rozpoznanych w danym roku oraz w poprzedzających latach (dane typu chorobowość).

Oszacowanie ilości pacjentów w Polsce

Wyłącznie kilku pacjentów stosuje wnioskowaną technologię w ramach RDTL. Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat zużycia leku, długości stosowania tego wśród pacjentów otrzymujących maraliksiyat, skutkiem czego nie ma możliwości oceny kosztu leczenia tych pacjentów. Przyjmując, że wszyscy pacjenci z RDTL są w wieku uczestników badania ICONIC koszt leczenia Livmarli może wynosić około [REDACTED] miesięcznie.

Podjęto również próbę estymacji liczebności populacji chorych na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Zidentyfikowane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 40. Liczebność populacji docelowej określona na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych

Parametr	Średnia	Minimum	Maksimum	Źródło
Chorobowość: liczba ALGS na kohortę urodzeniową	1 : 42 000 (średnia z zakresu)	1 : 70 000	1 : 30 000	Kamath BM 2018 ¹¹ oraz Orphanet ¹²
Urodzenia w Polsce	306 155	306 155	306 155	Dane GUS 2022 (brak uwzględnienia trendu spadkowego liczby urodzeń)
% z cholestazą	93,5% (średnia z zakresu)	87%	100%	Kamath BM 2018
% ze świądem	73,5% (średnia z zakresu)	59%	88%	Kamath BM 2018
% z istotnym świądem	45%	45%	45%	Kamath BM 2018
Zapadalność	2,3	1,0	4,0	Iloczyn ww. parametrów
Okres manifestacji, lata	10	10	10	Kamath BM 2018
Chorobowość	22,5	10,1	40,4	Iloczyn zapadalności i okresu manifestacji

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających leczenie (z uwzględnieniem zapadalności); w nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone

Kategoria populacji wg Rozporządzenia MZ*	Rok 1.	Rok 2.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami)	Chorobowość: 25 pacjentów (od 20 do 30)	Zapadalność: 2 pacjentów (od 1 do 4)
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)	Chorobowość: 20 pacjentów (od 12 do 30)	Zapadalność: 2 pacjentów (od 1 do 4)
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)	[REDACTED]	[REDACTED]
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym)	[REDACTED]	[REDACTED]

¹¹ Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):148-156.

¹² Orphanet: Alagille syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=52 [dostęp: 29.04.2025 r.]

Kategoria populacji wg Rozporządzenia MZ*	Rok 1.	Rok 2.

* Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżkę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	25 (20-30)*	2 (1-4)**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Chorobowość pacjentów kwalifikujących się do leczenia.
** Zapadalność na stan kliniczny zgodny z zarejestrowanym wskazaniem.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny, analiza podstawowa

Kategorie kosztów	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]		
Koszt Livmarli		
Koszt całkowity		
Scenariusz nowy [mln PLN]		
Koszt Livmarli		
Koszt całkowity		
Wydatki inkrementalne [mln PLN]		
Koszt Livmarli		
Koszt całkowity	7,18	9,11

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli w populacji wnioskowanej:

- będzie związane nakładów w wysokości w I roku oraz w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 7,18 mln PLN w I roku oraz 9,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Livmarli (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą , natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio .

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

Wariant	z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [mln PLN]		
Prawdopodobny	1,18 / 7,18	1,11 / 9,11
Minimalny	0,00	0,00
Maksymalny	2,36	8,00
Koszty refundacji leku Livmarli [mln PLN]		
Prawdopodobny	0,00	0,00
Minimalny	0,00	0,00
Maksymalny	0,00	0,00

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się ze zwiększeniem kosztów.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki BIA cechuje wysoka stabilność liczby leczonych pacjentów w proponowanym programie od 2. roku refundacji (od połowy 2. roku refundacji liczba pacjentów leczonych w programie nie zmiana się o więcej niż ██████████), co oznacza, że w kolejnych latach (przy braku zmiany warunków refundacji) obserwowane będą konsekwencje kosztowe zbliżone do tych obserwowanych w 2. roku refundacji. Należy wskazać, iż istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistej średniej długości terapii za pomocą MRX.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Livmarli nie jest aktualnie powszechnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano w UPL zgodnie z ChPL Livmarli.

Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej oraz populacji stosującej wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Livmarli oszacowano w oparciu o dane populacyjne oraz opinie ekspertów.

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji ściśle określonej na podstawie przedłożonego wniosku, w tym danych od ekspertów klinicznych, dlatego w opinii analityków Agencji w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody, należy jednak wziąć pod uwagę, że liczebność populacji ma największy wpływ na koszty proponowanego programu lekowego.

Dodatkowa pula pacjentów

Pomimo braku powszechnego finansowania terapii lekiem Livmarli, pojedynczy pacjenci korzystają z finansowania w ramach RDTL i będą mogli przejść do finansowania w ramach programu lekowego.

Model nie uwzględnia możliwości włączenia do programu lekowego dorosłych pacjentów. Jak wskazuje ekspert dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska: „Prawdopodobnie byłibyśmy w stanie zidentyfikować ponad 60 pacjentów wypisanych do dorosłych”. Ze względu na dawkowanie leku zależne od masy ciała pacjentów, włączenie nawet pojedynczych osób dorosłych, istotnie wpłynęłoby na wyniki analizy BIA Wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla produktu leczniczego Livmarli Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości (AW) w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy.

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od -80% do +139%.

Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w grupie wnioskowanej technologii (parametr wpływający na odsetek pacjentów kontynuujących leczenie). Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej nie miały istotnego wpływu na wyniki.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Populację docelową analizy stanowią pacjenci z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

W analizie uwzględniono zawężenie populacji docelowej wskazanej przez ekspertów do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [] nakładów w wysokości [] w I roku oraz [] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 7,18 mln PLN w I roku oraz 9,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Livmarli (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [], natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [].

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od -80% do +139%.

Model nie uwzględnia możliwości włączenia do programu lekowego dorosłych pacjentów. Jak wskazuje ekspert dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska: „Prawdopodobnie byłibyśmy w stanie zidentyfikować ponad 60 pacjentów wypisanych do dorosłych”. Ze względu na dawkowanie leku zależne od masy ciała pacjentów, włączenie nawet pojedynczych osób dorosłych, istotnie wpłynęłoby na wyniki analizy BIA Wnioskodawcy.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 24.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Livmarli i maralixibat.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono: jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2024 i ZIN 2023) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2023 r. Dodatkowo odnaleziono projekt rekomendacji angielskiego NICE.

HAS wydał pozytywną rekomendację zaznaczając, iż Livmarli stanowi postęp terapeutyczny w opiece nad pacjentami z ALGS. Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz obniżenia ceny leku). IQWiG wskazał na dodatkową korzyści leku z uwagi na status sierocy leku nadany w procesie rejestracji.

Odnaleziony projekt rekomendacji NICE¹³, to projekt rekomendacji negatywnej dot. zastosowania maraliksiybatu we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Negatywną rekomendację uzasadniono wątpliwościami dot. skuteczności maraliksiybatu w zmniejszaniu świądu w dłuższej perspektywie. Rozważano również czy lek pomoże pacjentom żyć dłużej w porównaniu ze standardową opieką. Wskazano na brak dowodów na stosowanie maraliksiybatu u osób dorosłych oraz niepewności związane z szacunkami efektywności kosztowej.

Szkocki SMC wskazał, iż Livmarli podlega obecnie ocenie (brak daty wydania ostatecznej rekomendacji)¹⁴. Natomiast walijska agencja AWMSG wykluczyła konieczność oceny produktu leczniczego Livmarli ze względu na ocenę prowadzoną w NICE¹⁵. Irlandzki NCPE przedstawił informację, iż zalecana jest pełna ocena HTA leku.¹⁶

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Livmarli

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024	CADTH rekomenduje, aby Livmarli był refundowany poprzez publiczne plany leków w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS), jeśli spełnione są określone warunki. Którzy pacjenci kwalifikują się do refundacji? Livmarli powinien być refundowany wyłącznie w leczeniu pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych ze zdiagnozowanym ALGS, u których występuje upośledzenie przepływu żółci, co objawia się co najmniej jednym z następujących objawów: podwyższonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy (sBA), bilirubiny sprzężonej lub gamma-glutamylotransferazy; niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; i/lub nieustępującym świądem. Pacjenci muszą doświadczać umiarkowanych lub ciężkich objawów świądu i muszą być obecnie lub wcześniej leczeni ogólnoustrojowymi lekami na świąd. Jakie są warunki refundacji?

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10832/documents/consultation-document> [dostęp: 24.04.2025 r.]

¹⁴ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/maralixibat-livmarli-2nd-resub-smc2806/> [dostęp: 24.04.2025 r.]

¹⁵ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/maralixibat-livmarli/> [dostęp: 24.04.2025 r.]

¹⁶ <https://www.ncpe.ie/maralixibat-livmarli-hta-id-25001/> [dostęp: 24.04.2025 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Livmarli powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisywany przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu ALGS, jeśli pacjenci odczuwają poprawę świadu po 6 miesiącach stosowania Livmarli i jeśli koszt Livmarli zostanie obniżony. Livmarli należy przerwać, jeśli pacjent otrzyma przeszczep wątroby lub operację odprowadzenia żółci. Dlaczego CADTH wydało takie zalecenie? - Dowody z badania klinicznego wykazały, że u pacjentów z ALGS leczenie Livmarli poprawia nasilenie świadu i poziom sBA w porównaniu z placebo. - ALGS jest rzadką chorobą, często z towarzyszącym silnym świadem. Pacjenci stwierdzili potrzebę skutecznych metod leczenia ALGS, które zmniejszą świad, opóźnią przebieg choroby, pozwolą uniknąć lub opóźnią konieczność przeszczepienia wątroby i poprawią jakość życia związaną ze zdrowiem. Livmarli może zmniejszyć świad u pacjentów i poprawić ich jakość życia, chociaż dowody są niepewne. - Na podstawie oceny CADTH dotyczącej dowodów ekonomicznych w zakresie zdrowia, Livmarli nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. Dlatego też wymagana jest obniżka ceny. - Na podstawie cen katalogowych szacuje się, że Livmarli będzie kosztować publiczne plany leków około 132 milionów dolarów (kanadyjskich przypis. analityka) w ciągu najbliższych 3 lat.
IQWiG 2023	IQWiG nie oceniał dodatkowej korzyści leku z uwagi na status sierocy leku nadany w procesie rejestracji – przyjmuje się, że lek sierocy ma dodatkową korzyść. Liczebność populacji pacjentów w leczeniu świadu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych w Niemczech określono na 258 (139–377).
ZIN 2024	Rekomendacja: ZIN rekomenduje umieszczenie maraliksiybatu (Livmarli) w załączniku 1A w nowo utworzonym klastrze z odewiksiybatem (Bylvay) z następującymi warunkami zwrotu kosztów: - Tylko dla osób ubezpieczonych w wieku dwóch miesięcy i starszej; - z silnym świadem cholestatycznym spowodowanym przez ALGS; - leczonych w ośrodku specjalistycznym; - u których nieinwazyjne, objawowe leczenie nie zostało jeszcze rozpoczęte lub nie przyniosło trwałego, zadowalającego efektu terapeutycznego. - Leczenie należy przerwać, jeżeli po nie więcej niż czterech miesiącach ciągłego leczenia nie można wykazać klinicznie udowodnionych, objawowych korzyści terapeutycznych.
HAS 2023	Pozytywna opinia w sprawie refundacji leczenia świadu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) od 2 miesiąca życia. Odnotowano postęp terapeutyczny w opiece. Leczenie świadu cholestatycznego w przebiegu ALGS jest leczeniem wielodyscyplinarnym. Do chwili obecnej nie ma leku dopuszczonego do obrotu ani zalecanego do leczenia ALGS. Obecnie stosowane leczenie jest niespecyficzne, objawowe i opiera się na stosowaniu leków we wskazaniach pozarejestracyjnych. Kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna i naltrekson są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu świadu. Technologie te można stosować w monoterapii lub w połączeniu w przypadkach trudnego do leczenia świadu. Ograniczoną skuteczność leczenia stosowanego we wskazaniach pozarejestracyjnych potwierdza fakt, że oporny świad jest jedną z przyczyn podejmowania decyzji o przeszczepieniu wątroby w przypadku ALGS. Ponadto ich profil bezpieczeństwa ogranicza ich zastosowanie, zwłaszcza w pediatrii. Można zastosować dietę wysokokaloryczną, bogatą w maltozę-dekstrynę i trójglicerydy średniołańcuchowe. Suplementy diety i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach stosuje się w celu zapobiegania niedoborom witamin lub korygowania ich poziomu. Przeszczepienie wątroby wskazane jest w przypadku marskości wątroby, opornego na leczenie świadu lub zahamowania wzrostu, które prowadzą do pogorszenia jakości życia. Livmarli (maraliksiybat) to lek pierwszego rzutu stosowany w leczeniu świadu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) od 2. miesiąca życia. Komisja zaleca, aby wstępne przepisanie leku Livmarli (maraliksiybat) i monitorowanie odbywały się w ośrodku referencyjnym lub kompetencyjnym właściwym dla danej choroby.

Skróty: **CADTH** - Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **ZIN** - Zorginstituut Nederland

Podsumowanie projektu rekomendacji NICE 2024

Maraliksiybat nie jest rekomendowany, we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, do leczenia świadu cholestatycznego w zespole Alagille'a u osób w wieku 2 miesięcy i starszych.

Niniejsza rekomendacja nie ma wpływu na leczenie maraliksiybatem rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, które poddają się leczeniu poza niniejszym zaleceniem, mogą kontynuować je bez zmiany ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one i ich pracownik służby zdrowia z NHS nie uznają za stosowne przerwanie leczenia. W przypadku dzieci lub młodzieży decyzję tę powinni podjąć wspólnie pracownik służby zdrowia, dziecko lub osoba młoda oraz ich rodzice lub opiekunowie.

Dlaczego komitet wydał te zalecenia:

Zespół Alagille'a to rzadka choroba genetyczna, która często powoduje świąd cholestatyczny (swędzenie), który zwykle zaczyna się we wczesnym dzieciństwie. Większość osób z zespołem ma cholestazę. Powoduje to gromadzenie się kwasów żółciowych w wątrobie i skórze, co może prowadzić do marskości wątroby i świądu. W ramach NHS nie ma żadnych dopuszczonych do stosowania w leczeniu świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a metod leczenia. Standardowa opieka obejmuje leczenie przeciwświądowe, które nie jest zarejestrowane do stosowania w ALGS. Niektórzy pacjenci poddawani są przeszczepieniu wątroby z powodu ciągłego, silnego świądu. Firma wprowadziła maraliksiyat jako leczenie uzupełniające do standardowej opieki.

Dowody z badań klinicznych sugerują, że świąd zespołu Alagille'a reaguje prawdopodobnie lepiej na maraliksiyat w połączeniu ze standardową opieką niż na placebo w połączeniu ze standardową opieką. Nie jest jednak jasne, jak skuteczny jest maraliksiyat w zmniejszaniu świądu w dłuższej perspektywie i czy pomoże pacjentom żyć dłużej w porównaniu ze standardową opieką. Nie ma również dowodów na stosowanie maraliksiyat u osób dorosłych.

Istnieje również wiele niepewności w modelu ekonomicznym firmy, więc szacunki opłacalności są niepewne. Nawet biorąc pod uwagę ciężkość schorzenia i wpływ maraliksiyat na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności są wyższe niż zakres, który NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego maraliksiyat nie jest rekomendowany.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni

Dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska w swojej opinii wskazała na propozycję zmiany tytułu programu lekowego na „Leczenie świądu u chorych z cholestazą w przebiegu zespołu Alagille’a”.

Uwagi ekspertów klinicznych do treści proponowanego programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Uwagi ekspertów klinicznych do treści proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Kryteria kwalifikacji	„Rozpoznany zespół Alagille’a, - Wiek 6 miesięcy, - Cholestaza z nasilonym świądem skóry (bilirubina bezpośrednia >1 mg%), - Podwyższone stężenie kwasów żółciowych >70umol/l, - Brak skuteczności leczenia UDCA oraz rifampicyną.”	„Za wysokie stężenie kwasów żółciowych. Miewamy pacjentów z dotkliwym świądem i niższym stężeniem kwasów żółciowych. Proponuję zmniejszenie tej wartości do 40 umol/l; - W poniższym zdaniu dopisałabym fragment: Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, <u>którzy byli leczeni którymkolwiek z inhibitorów IBAT</u> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. - Do pkt 6 dopisałabym fragment: udokumentowany brak skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po min. 3 miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała, <u>lub po krótszym okresie leczenia w razie nietolerancji tych leków.”</u>
Określenie czasu leczenia w programie	„Leczenie długoterminowe - brak danych jak długo. Być może do końca życia.”	-
Kryteria wyłączenia z programu	„Brak cholestazy z towarzyszącym świądem skóry, - Prawidłowe stężenie kwasów żółciowych, - Ciąża oraz okres karmienia piersią, - Brak skuteczności leczenia 0 6 miesiącach leczenia.”	-
Kryteria ponownego włączenia do programu	„Cholestaza z nasilonym świądem skóry, - Podwyższone stężenie kwasów żółciowych. 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; 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	-

Część programu	Uwagi	
	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
	kryteriów wykluczenia, w sytuacji gdy wstrzymanie leczenia trwało nie dłużej niż 3 miesiące.”	
Dawkowanie	„380ug/kg/24h.”	-
Badania przy kwalifikacji	• „Morfologia krwi z rozmazem, • Parametry cholestazy (GGTP, bilirubina całkowita +bezp, kwasy żółciowe), • Parametry uszkodzenia komórki wątrobowej (AlAT, AspAT), • Parametry wydolności wątroby (INR, albuminy), • Stężenie kreatyniny oraz mocznika, • Oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ADE, • Oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów, • Badanie fizykalne z oceną skali świądu z użyciem skali ItchRO oraz skali Whitingtona, • Usg jamy brzusznej.”	-
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	„Pierwsze badania po 4 tygodniach leczenia: • morfologia krwi z rozmazem, • parametry cholestazy (GGTP, bilirubina całkowita +bezp, kwasy żółciowe), • parametry uszkodzenia komórki wątrobowej (AlAT, AspAT), • parametry wydolności wątroby (INR, albuminy), • stężenie kreatyniny i mocznika, • oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów, • badanie fizykalne z oceną skali świądu z użyciem skali ItchRO oraz skali Whitingtona, • test ciążowy. Potem co 3 miesiące: • Parametry cholestazy (GGTP i bilirubina całkowita +bezp, kwasy żółciowe), • Parametry uszkodzenia komórki wątrobowej (AlAT, AspAT), • Parametry wydolności wątroby (INR, albuminy), • Oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ADE, • Usg jamy brzusznej, • Pomiar antropometryczny, masa ciała, wzrost, BMI.”	• „Proponuje usunąć pkt 10 – test ciążowy. Temat ten poruszony jest w kryteriach wyłączenia z programu. • USG i ocena stężenia witamin ADE nie powinna być wymagana częściej niż 1 raz na 6 mies. Lekarz oceni, czy konieczne jest częstsze wykonywanie tych badań.”
Monitorowanie skuteczności leczenia	„1) stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub zostanie osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$; 2) oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora (ObsRO) - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu przez ponad 50% czasu leczenia; pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego (oceny świądu przeprowadzane są rano i wieczorem stosując 5-punktową skalę ItchRO(Obs) (0-4); 3) oceny świądu wg skali Whitingtona - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu, którą stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego.”	„Odpowiednio do zmiany w kryteriach kwalifikacji również zmiana tu – spadek stężenia kwasów żółciowych $<40 \mu\text{mol/l}$.”

Część programu	Uwagi	
	dr hab. n. med. Sabina Więcek Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II	dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska Kierownik Poradni Hepatologicznej Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Monitorowanie programu	„1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: a) stężenia kwasów żółciowych, b) oceny świądu oraz jakości snu wg skali ItchRO(Obs) oraz skali Whittingtona, c) zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wyszczególnionych w pkt 2 Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.”	-

Uwagi analityków Agencji

Jak wskazano w rozdziale 3.1.2.2 „Ocena analityków Agencji”

W ChPL Livmarli wskazano, iż „Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Livmarli lekarz może zlecić wykonanie badań krwi w celu oznaczenia (...) stężeń niektórych witamin magazynowanych w tkance tłuszczowej (witamina A, D, E i K). Jeśli stężenie tych witamin jest małe, lekarz może zalecić przyjmowanie witamin.” W zapisach UPL wskazano na konieczność monitorowania poziomu „witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E”, z pominięciem witaminy K.

Kryteriami wykluczenia z badania ICONIC były m.in.: wcześniejsze chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego oraz historia przeszczepienia wątroby. Zapisy UPL nie odnoszą się do powyższego (zarówno w ramach kryteriów włączenia, jaki i kryteriów wykluczenia z udziału w programie).

Istnieje niepewność co do optymalnego czasu oceny skuteczności leczenia. ChPL Livmarli nie odnosi się do powyższej kwestii. Dr hab. n. med. Sabina Więcek zaznaczyła, iż: „Ocena skuteczności zastosowanego leczenia maralixibatem powinna mieć miejsce po 3-6 miesiącach stosowanego leczenia, według mnie po 4 miesiącach - oceniając zmniejszenie nasilenia świądu oraz obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi.”. Natomiast dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska określiła, że: „zaproponowany okres 6 mies. jest optymalny. Niektórzy pacjenci mogą nie prezentować jeszcze pełnej poprawy w zakresie nasileniu świądu po 3 mies. Poza tym u niektórych dzieci, nawet po ustąpieniu świądu pozostaje jeszcze nawyk drapania, który z czasem się wygasa.”.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (prezentacja Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie		
Belgia	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Nie		
Dania	Nie dotyczy		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie dotyczy		
Francja	Tak		
Grecja	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie dotyczy		
Holandia	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie		
Słowacja	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak		
Szwajcaria	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie dotyczy		
Węgry	Nie dotyczy		
Włochy	Tak		

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 16.04.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Livmarli

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Livmarli **roztwór doustny, 9,5 mg/ml** jest refundowany w 4 wyżej wymienionych kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w żadnym z krajów (na 9 wskazanych) o zbliżonym PKB do Polski.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.03.2025 r., znak PLR.4500.2173.2024.29.DWI (data wpłynięcia do AOTMiT 16.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”.

Problem zdrowotny

Zespół Alagille’a (ALGS, ang. Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyrzazikowych przewodów żółciowych.

Rzadka (1/70 000) choroba wielonarządowa, dziedziczona autosomalnie dominująco, ze zmienną ekspresją objawów, spowodowana w większości przypadków przez mutację genu Jagged1 (JAG1) – AGS typu 1, a w 2% przypadków genu NOTCH2 – AGS typu 2.

W AGS występują tzw. cechy główne:

- 1) nieprawidłowy fenotyp twarzy (wydatne i wypukłe czoło, głęboko osadzone oczy, hiperteloryzm, szeroka nasada nosa, spiczasty podbródek);
- 2) cholestazy;
- 3) wady: serca (głównie prawych jam serca [55%], w tym zastawkowe lub nadzastawkowe zwężenie drogi odpływu prawej komory, zwężenie obwodowych gałęzi tętnic płucnych [35–67%]; tetralogia Fallota; ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej [5%]);
- 4) wady kręgosłupa (tzw. kręgi motyle, rzadziej niezrośnięcie łuków kręgów lędźwiowych);
- 5) wady gałek ocznych (wada kąta przesączania [embryotoxon posterior], nieprawidłowa pigmentacja siatkówki, druzy [złogi hialinopodobne] tarczy nerwu wzrokowego, które mogą powodować zmiany w polu widzenia), twarzoczaszki, rzadziej nerek oraz innych narządów.

W okresie noworodkowym może się objawiać przedłużającą się żółtaczką, z przewagą bilirubiny sprzężonej. U dzieci i dorosłych przebieg może być bezżółtaczkowy, ze zwiększoną aktywnością GGT i zwiększonymi stężeniami cholesterolu i triglicerydów w surowicy, świądem skóry i żółtakami. Może wystąpić skaza osoczowa, ustępująca po podaniu witaminy K i.v. U części chorych stwierdza się niskorosłość, a w AGS typu 2 małe i dysplastyczne nerki oraz niedoczynność tarczycy.

Do rozpoznania zespołu Alagille’a niezbędne jest stwierdzenie 3 z 5 ww. cech głównych (lub 2 cech, jeśli osoba pochodzi z rodziny obciążonej chorobą).

W rozpoznaniu różnicowym pomocne jest stwierdzenie skąpości dróg żółciowych w badaniu histologicznym wycinka wątroby (co pozwala na odróżnienie zespołu Alagille’a od atrezji dróg żółciowych). Konieczne jest również różnicowanie z innymi cholestazami (m.in. mukowiscydozą i niedoborem α_1 -antytrypsyny).

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby wątroby i wad układu sercowo-naczyniowego. W starszym wieku częściej ujawniają się choroby nerek i malformacje naczyniowe, częściej też występują udary mózgu.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) uwzględniającą zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholertyramina, naltrekson oraz sertralina.

Agencja uważa, że wybór BSC, jako komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy, ww. technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych i wskazywane przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne o wysokiej wiarygodności:
 - RCT (badanie rejestracyjne, II fazy) ICONIC, w którym porównano maraliksiyat (MRX) w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksiyat) vs placebo [Gonzales 2021, łącznie 15 publikacji];
- Badania o niższej wiarygodności [źródła podano w AKL Wnioskodawcy];
- Badania wtórne:
 - Muntaha 2022 - przegląd systematyczny i metaanaliza dot. blokerów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w leczeniu cholestatycznej choroby wątroby u pacjentów pediatrycznych z zespołem Alagille'a;
 - Imran 2025 - metaanaliza badań kontrolowanych z randomizacją dot. skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w dziedzicznych zaburzeniach czynności wątroby związanych z cholestazą.

Skuteczność

W poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla MRX vs PLC (badanie ICONIC).

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

- Od etapu wyjściowego do 18. tyg.: dotyczy zmian podczas otwartego okresu wstępnego trwającego od wizyty początkowej do 18. tyg., w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali maraliksiyat raz dziennie, n=29;
- od 19. do 22. tyg.: dotyczy zmian podczas randomizowanego okresu odstawienia leczenia (RWD): w którym uczestnicy zostali losowo przydzieleni do pozostania na maraliksiyacie lub otrzymywania placebo raz dziennie, nMRX=13, nPLC=16;
- w 22 tyg.: dotyczy porównania wartości uzyskanych w obu ramionach terapeutycznych (MRX-PLC) po ukończonym RWD, nMRX=13, nPLC=16;
- Od etapu wyjściowego do 48. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do 48. tyg., podczas którego od 23. do 48. tyg. następował otwarty okres stabilnego dawkowania po odstawieniu leczenia z maraliksiyatem podawanym raz dziennie, n=27;
- Od etapu wyjściowego do 204. tyg.: dotyczy zmian od wizyty początkowej do wizyty końcowej w 204. tyg., podczas którego od 49. do 204. tyg. następował otwarty, długoterminowy okres przedłużenia leczenia maraliksiyatem podawanym raz lub dwa razy dziennie, n=15.

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

Poziom sBA u pacjentów zmniejszył się istotnie od wartości wyjściowych zarówno do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: -108 µmol/L (95% CI: -166; -50) oraz -88 µmol/L (95% CI: -133; -42).

Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksiyat (n=13) utrzymywali zmniejszenie sBA obserwowane w pierwszych 18 tygodniach, podczas gdy pacjenci przypisani do grupy placebo (n=16) mieli znaczny wzrost sBA w większości do poziomów zbliżonych lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: MD=-114 µmol/L (95% CI: -213; -15).

Pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. (n=15, w tym 5 pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 µmol/L (95% CI: -232; -2, p=0,0464).

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

Ocena nasilenia świądu

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

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

Podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO(Obs) w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maralixybat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt (-0,3; 0,7). Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 w grupie MRX i 2,8 w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, $p < 0,0001$).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maralixybatu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym także w skali ItchRO(Pt) (MD=-2,0; 95% CI: -3,0; -1,0) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

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

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

Ocena nasilenia świądu za pomocą skali CSS (ang. Clinician Scratch Scale)

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

Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs], z istotną poprawą od wartości wyjściowych do 18. i 48. tyg., która utrzymywała się do 204. tyg. Podczas RWD, analogicznie jak w przypadku poprzedniego wskaźnika, zaobserwowano znaczące pogorszenie wyników w grupie placebo i niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maralixybat w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-0,9 pkt (95% CI: -1,8; -0,1).

W tyg. 18. 20 (69%) z 29 uczestników uzyskało wyniki nasilenia świądu w skali niskie/umiarkowane, dotyczyło to również 20 (71%) z 28 uczestników w 48. tyg. i 12 (80%) z 15 uczestników w 204. tyg.

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

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

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

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6).

Różnica między grupami MRX vs PLC była statystycznie istotna: MD= -1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść maraliksytatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowane zmiany w poziomie 7α-C4 wykazywały tendencję spadkową lub wzrostową w zależności od punktu czasowego, w którym dokonywano pomiarów. Zmiana podczas randomizowanego okresu odstawienia (od 19. do 22. tygodnia badania) była istotna statystycznie MD = 31,1 nmol/L (95%CI: 1,0; 61,3).

Zmiany parametrów stanu wątroby

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

Zmiana wzrostu i wagi w skali Z-score

Średnia punktacja (z-score) dotycząca wzrostu od wartości początkowej do 18. i 48. tyg. nie wzrosła znacząco, ale dla 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie do 204 tyg., wyniki uległy poprawie w stosunku do wartości początkowych, zmiana wartości z-score o 0,40 (95% CI: 0,12; 0,69). Dla średnia punktacja (z-score) dotyczącej wagi nie odnotowano różnic.

Jakość życia i odczuwanie zmęczenia w skali PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

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

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

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

Bezpieczeństwo

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony.

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

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,24], $p>0,05$).

W początkowym okresie OL-MRX u 2 pacjentów z 31 włączonych przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, jeden uczestnik zrezygnował z powodu pourazowych krwiaków nadtwardówkowych i podtwardówkowych, kolejny uczestnik przerwał badanie z powodu gronkowcowego zakażenia rąk. Trzynastu z 29 pacjentów, którzy ukończyli okres wstępny badania, przydzielono do MRX, a 16 do PLC. Nie wykazano różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events AEs) prowadzących

do odstawienia badanego leku zarówno w przypadku maraliksytatu (n=0) jak i placebo (n=0). Podczas stabilnego okresu dawkowania, jeden uczestnik przerwał leczenie z powodu podwyższonego poziomu bilirubiny w surowicy. W fazie przedłużenia u 2 pacjentów z 23, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) (n=1) oraz ostra niewydolność nerek (n=1), doprowadziły do odstawienia badanego leku. Podsumowując, u 5 uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania udziału w badaniu od punktu początkowego do 204. tygodnia. Dwa z tych zdarzeń uznano za prawdopodobnie związane z badanym lekiem (zakażenie gronkowcowe rąk i zwiększenie aktywności ALT).

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

Poszczególne TEAEs

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

Najczęstszymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ podczas okresu OL były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% (w przypadku bólu brzucha i biegunki) i 36% w przypadku wymiotów. W okresie ARW najczęstsze TEAEs to zapalenie nosogardła (28%), gorączka (24%) i ból brzucha (21%). TEAEs w okresie LTE obejmowały ból brzucha (52%), gorączkę (44%), zapalenie nosogardła (39%), wymioty (35%) i biegunkę (30%). Dodatkowymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ w okresie przedłużenia były: kaszel (35%), infekcje wirusowe, nieżyt żołądka i jelit, infekcje ucha (w każdym przypadku po 22%). Należy przy tym podkreślić, że objawy podwyższonego poziomu transaminaz występowały u pacjentów jedynie w okresie LTE. Dla żadnych innych markerów uszkodzenia wątroby (w tym poziom bilirubiny) nie odnotowano wzrostu w tym okresie badania.

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

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

Poszczególne SAEs

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

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

Niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

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

Żadne AEs związane z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach nie zostały ocenione przez badacza jako związane z leczeniem maraliksiybatem.

Główne ograniczenia

- Odnaleziono jedno badanie RCT II fazy (ICONIC), gdzie MRX stosowanie zgodnie z dawkowaniem przyjętym w ChPL Livmarli, z relatywnie małą liczbą pacjentów biorących udział w badaniu, co wynika przede wszystkim z tego, że zespół Alagille'a jest chorobą rzadką
- Czas trwania fazy randomizowanej badania był relatywnie krótki (tj. wynosił 4 tygodnie), szczególnie w przypadku oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii, niemniej jednak już w tak krótkim okresie czasu możliwe było utrzymanie znamiennych korzyści płynących z terapii maraliksiybatem, podczas gdy w grupie stosującej placebo notowano znaczne pogorszenie większości parametrów związanych ze skutecznością; zatem dłuższe stosowanie placebo u pacjentów z grupy kontrolnej byłoby w takiej sytuacji nieetyczne.
- Nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności schematu dawkowania dwa razy na dobę ze względu na otwarty charakter badania, ograniczoną wielkość włączonej populacji i potencjalne czynniki zakłócające. Należy wspomnieć, że dawkę maraliksibatu zwiększono maksymalnie do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku, gdzie zalecana dawka to 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę.
- Do badania ICONIC włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów najwyższej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia.
- Badanie ICONIC, najwyższej jakości przedłożone badanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa MRX, nie dostarcza informacji nt. wpływu leczenia MRX na przeżycie ogólne pacjentów, częstotliwość wykonywania przeszczepień wątroby, ryzyko hospitalizacji. Dane dot. rozwoju psychoruchowego ograniczają się do punktów końcowych zmian wzrostu i wagi w skali Z-score.
- Ze względu na fakt, iż ALGS to rzadka choroba, planowana wielkość próby, tj. 30 pacjentów opierała się na aspektach praktycznych, a nie na mocy testu dla wcześniej zdefiniowanej różnicy. Projekt analizy statystycznej nie uwzględniał zastosowania procedur związanych z porównaniami wielokrotnymi. Wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych należy traktować jako wartości nominalne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z ALGS w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego. Porównano stosowanie interwencji wnioskowanej w połączeniu z BSC (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) względem samego BSC. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ (perspektywę wspólną uznano za tożsamą), w dożywotnim (94,6 lat) horyzoncie czasowym.

Zastosowanie MRX+BSC w porównaniu z samym BSC wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 1,86 QALY oraz [redacted] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [redacted] ([redacted] bez uwzględnienia RSS). Koszt leku Livmarli w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted], zaś w wariancie bez RSS – [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 2 015 834 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie bez uwzględnienia utraty użyteczności opiekuna wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 2 726 536 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto (CZN) leku Livmarli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted].

[redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted]. Z uwagi na fakt, iż we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie

medyczne nie są obecnie refundowane (w tym również leki wchodzące w skład BSC uwzględnionego w analizie Wnioskodawcy), w ocenie analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. W AKL Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości terapii za pomocą leku Livmarli oraz BSC nad stosowaniem samego BSC.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest konieczność modelowania wyników badania ICONIC, które nie dostarczyło informacji m.in. na temat: liczby wykonywanych przeszczepień wątroby i przeżycia całkowitego pacjentów. W modelu uwzględniono szereg niekonserwatywnych założeń, a także spadek użyteczności opiekunów pacjentów cierpiących na ALGS, co nie jest standardowym podejściem. Analiza nie dostarcza także informacji na temat efektywności kosztowej maraliksiyat u pacjentów dorosłych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Populację docelową analizy stanowią pacjenci z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych spełniający kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

W analizie uwzględniono zawężenie populacji docelowej wskazanej przez ekspertów do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli w populacji wnioskowanej:

- będzie związane nakładów w wysokości w I roku oraz w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariancie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 7,18 mln PLN w I roku oraz 9,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariancie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Livmarli (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariancie z RSS wyniosą , natomiast w wariancie bez RSS odpowiednio .

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od -80% do +139%.

Model nie uwzględnia możliwości włączenia do programu lekowego dorosłych pacjentów. Jak wskazuje ekspert dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska: „Prawdopodobnie bylibyśmy w stanie zidentyfikować ponad 60 pacjentów wypisanych do dorosłych”. Ze względu na dawkowanie leku zależne od masy ciała pacjentów, włączenie nawet pojedynczych osób dorosłych, istotnie wpłynęłoby na wyniki analizy BIA Wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska w swojej opinii wskazała na propozycję zmiany tytułu programu lekowego na „Leczenie świądu u chorych z cholestazą w przebiegu zespołu Alagille'a”. Odnosnie wymaganego stęż. kwasów żółciowych ekspert wskazał: „Za wysokie stężenie kwasów żółciowych. Miewamy pacjentów z dotkliwym świądem i niższym stężeniem kwasów żółciowych. Proponuję zmniejszenie tej wartości do $40 \mu\text{mol/l}$ ”.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Jak wskazano w rozdziale 3.1.2.2 „Ocena analityków Agencji”

W ChPL Livmarli wskazano, iż „Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Livmarli lekarz może zlecić wykonanie badań krwi w celu oznaczenia (...) stężeń niektórych witamin magazynowanych w tkance tłuszczowej (witamina A, D, E i K). Jeśli stężenie tych witamin jest małe, lekarz może zalecić przyjmowanie witamin.” W zapisach UPL wskazano na konieczność monitorowania poziomu „witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E”, z pominięciem witaminy K.

Kryteriami wykluczenia z badania ICONIC były m.in.: wcześniejsze chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego oraz historia przeszczepienia wątroby. Zapisy UPL nie odnoszą się do powyższego (zarówno w ramach kryteriów włączenia, jaki i kryteriów wykluczenia z udziału w programie).

Istnieje niepewność co do optymalnego czasu oceny skuteczności leczenia. ChPL Livmarli nie odnosi się do powyższej kwestii. Dr hab. n. med. Sabina Więcek zaznaczyła, iż: „Ocena skuteczności zastosowanego leczenia maralixibatem powinna mieć miejsce po 3-6 miesiącach stosowanego leczenia, według mnie po 4 miesiącach - oceniając zmniejszenie nasilenia świądu oraz obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi.”. Natomiast dr n. med. Dorota Gliwicz-Miedzińska określiła, że: „zaproponowany okres 6 mies. jest optymalny. Niektórzy pacjenci mogą nie prezentować jeszcze pełnej poprawy w zakresie nasileniu świądu po 3 mies. Poza tym u niektórych dzieci, nawet po ustąpieniu świądu pozostaje jeszcze nawyk drapania, który z czasem się wygasza.”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono: jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), dwie rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2024 i ZIN 2023) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2023 r. Dodatkowo odnaleziono projekt rekomendacji angielskiego NICE.

HAS wydał pozytywną rekomendację zaznaczając, iż Livmarli stanowi postęp terapeutyczny w opiece nad pacjentami z ALGS. Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz obniżenia ceny leku). IQWiG wskazał na dodatkową korzyść leku z uwagi na status sierocy leku nadany w procesie rejestracji

Odnaleziony projekt rekomendacji NICE, to projekt rekomendacji negatywnej dot. zastosowania maraliksiybatu we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Negatywną rekomendację uzasadniono wątpliwościami dot. skuteczności jest maraliksiybat w zmniejszaniu świądu w dłuższej perspektywie i czy pomoże pacjentom żyć dłużej w porównaniu ze standardową opieką; brakiem dowodów na stosowanie maraliksiybatu u osób dorosłych oraz niepewnościami związanymi z szacunkami efektywności kosztowej.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet		
W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Zgodnie z modelowaniem w AE oraz wynikami badania GALA czas leczenia maraliksytatem wynosi ponad 2 lata. Należy zatem ustalić średni czas terapii za pomocą wnioskowanej interwencji i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT. uzasadnienie (§6 ust. 2 Rozporządzenia)."	?	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Wnioskodawca wskazuje, iż wyniki BIA cechuje wysoka stabilność liczby leczonych pacjentów w proponowanym programie od 2. roku refundacji (od połowy 2. roku refundacji liczba pacjentów leczonych w programie nie zmiana się o więcej niż [REDACTED]), co oznacza, że w kolejnych latach (przy braku zmiany warunków refundacji) obserwowane będą konsekwencje kosztowe zbliżone do tych obserwowanych w 2. roku refundacji. Należy wskazać, iż istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistej średniej długości terapii za pomocą MRX.

12. Źródła

Badania pierwotne

- Gonzales 2021** Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, Lacaille F, Lachaux A, Sturm E, Setchell KDR, Kennedy C, Dorenbaum A, Steinmetz J, Desai NK, Wardle AJ, Garner W, Vig P, Jaecklin T, Sokal EM, Jacquemin E. 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.
- Hansen 2024** Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W et al. Global ALagille Alliance (GALA) Study Group. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology*. 2024 Jun 1;79(6):1279-1292. doi: 10.1097/HEP.0000000000000727. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38146932; PMCID: PMC11095900.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11095900/pdf/hep-79-1279.pdf> [dostęp: 28.04.2025 r.]
- Imran 2025** Imran M, Elshhory AB, Ibrahim AA, Elnaggar M, Tariq MS, Mehmood AM, Ali S, Khalil S, Khan SH, Ali M, Abuelazm M. Efficacy and Safety of Ileal Bile Acid Transport Inhibitors in Inherited Cholestatic Liver Disorders: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2025 May-Jun;15(3):102462.
- Muntaha 2022** Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, Sarfraz M, Felix M, Cherrez-Ojeda I. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 19;11(24):7526.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9784790/pdf/jcm-11-07526.pdf> [dostęp: 28.04.2025 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BAD 2018** Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, Ajithkumar T, Andrews MJ, Rushbook SM, Coelho RR, Catten SJ, Lee KYC, Skellett AM, Affleck AG, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Levell NJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):34-60. doi: 10.1111/bjd.16117
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.16117> [dostęp: 29.04.2025 r.]
- CADTH 2024** Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation Maralixibat (Livmarli). Canadian Journal of Health Technologies. May 2024 Volume 4 Issue 5
https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0780%20Livmarli_Rec.pdf [dostęp: 25.04.2025 r.]
- Choroby Rzadkie 2020** D. Gliwicz-Miedzińska, „Zespół Alagille'a” [w:] Dobrzańska A., Obrycki Ł., Socha P. Choroby rzadkie. Standardy medyczne. Warszawa; 2020, s.178-180.
- Düll 2018** Düll MM, Kremer AE. Management of Chronic Hepatic Itch. *Dermatol Clin*. 2018 Jul;36(3):293-300. doi: 10.1016/j.det.2018.02.008. Epub 2018 May 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29929600/> [dostęp: 29.04.2025 r.]
- EDF/EADF 2019** Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Şavk E, Streit M, Tschachler E, Wallengren J, Ständer S. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2019 Apr 1;99(5):469-506. doi: 10.2340/00015555-3164
https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/99/5/5431.pdf [dostęp: 29.04.2025 r.]
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé. SYNTHÈSE maralixibat. LIVMARLI 9,5 mg/mL, solution buvable. Première évaluation. Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/livmarli_22022023_synthese_ct20135.pdf [dostęp: 25.04.2025 r.]
- IQWiG 2023** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Maralixibat (cholestatischer Pruritus). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Projekt: G23-02. Version: 1.0. Stand: 06.04.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1534.
https://www.iqwig.de/download/g23-02_maralixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 25.04.2025 r.]
- Menon 2022** Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc*. 2022 Feb 23;15:353-364. doi: 10.2147/JMDH.S295441
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8883402/pdf/jmdh-15-353.pdf> [dostęp: 29.04.2025 r.]
- NORD 2020** National Organization for Rare Disorders. Alagille Syndrome 2020 <https://rarediseases.org/rare-diseases/alagille-syndrome/> [dostęp: 29.04.2025 r.]
- Polskie opracowanie wytycznych EASL 2025** 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/Pediatrica* 2025; T. 22. <https://www.standardy.pl/artykuly/id/2118> [dostęp: 29.04.2025 r.]
- PTG-E 2018** Hartleb M, Krawczyk M, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Cichoż-Lach H, Żorniak M, Gutkowski K, Ołdakowska-Jedynak U, Milkiewicz P, Mach T, Habiór A. Choroby cholestatyczne u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). *Gastroenterologia Praktyczna*. 2018;10(2):5–32. <https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/Cholestaza.pdf> [dostęp: 29.04.2025 r.]
- ZIN 2024** Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed maralixibat (Livmarli®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met het syndroom van Alagille (ALGS). 20 september 2024.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/09/20/qvs-advies-maralixibat-livmarli-bij-het-syndroom-van-alagille-algs> [dostęp: 25.04.2025 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Livmarli	Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli. Data ostatniej aktualizacji: 12.07.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.04.2025 r.]
Livmarli TLI	Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 nr 11/2023. 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. Opracowanie analityczne. Data ukończenia: 02.03.2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/11_Livmarli_reoptr.pdf [dostęp: 29.04.2025 r.]
Raport OT.4211.7.2022	Livmarli (maraliksiyat) we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.7.2022 Data ukończenia: 7 lipca 2022 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/RPT/OT.4211.7.2022%20Livmarli_07.07.2022.pdf [dostęp: 29.04.2025 r.]

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Livmarli (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, styczeń 2024 (aktualizacja: kwiecień 2025).
- Załącznik 2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Livmarli (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, styczeń 2024 (aktualizacja: marzec 2025).
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Livmarli (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, kwiecień 2025.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Livmarli (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, kwiecień 2025.
- Załącznik 5. Uzupełnienie wymagań minimalnych. Livmarli (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Kraków, kwiecień 2025.