

Uzupełnienie Analizy Klinicznej: porównanie ODV+SoC vs MRX+SoC

KAYFANDA® (odewiksybat)

w leczeniu w leczeniu świądu cholestatycznego
u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy



Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Ipsen Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 03 października 2025 r.

Spis treści

1	Porównanie ODV+SoC vs MRX+SoC	4
1.1	Opis metodyki.....	6
1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	7
1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	17
1.4	Skuteczność kliniczna.....	18
1.4.1	Zmiana nasilenia świądu.....	18
1.4.2	Zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy.....	21
1.4.3	HRQoL	22
1.5	Bezpieczeństwo	23
	Piśmiennictwo	26

1 Porównanie ODV+SoC vs MRX+SoC

W dostępnych źródłach nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo obu inhibitorów transportera kwasów żółciowych: odewiksybatu (ODV) i maraliksibatu (MRX) stosowanych jako leczenie dodane do terapii standardowej u pacjentów ze świądem występującym w przebiegu zespołu Alagille’a.

Zidentyfikowano jedno badanie RCT, w którym ocenianą interwencję stanowił maraliksibat, dawkowany zgodnie z ChPL Livmarli (*ChPL Livmarli 2025*), w poszukiwanej populacji – próbę *ICONIC* (NCT02160782). Była to wieloośrodkowa próba kliniczna fazy IIb, kontrolowana placebo, z randomizowaną fazą odstawienia, do której włączano pacjentów w wieku od 12 miesięcy do 18 lat, z klinicznym rozpoznaniem ALGS, przebiegającym ze świądem opornym na leczenie i stężeniem kwasów żółciowych w surowicy co najmniej trzykrotnie przekraczającym górną granicę normy. Początkowo, oprócz stosowanych dotychczas leków przeciwświądowych, wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali maraliksibat przez 18 tygodni (MRX+SoC), następnie chorych poddawano randomizacji do jednej z dwóch grup: kontynuującej terapię maraliksibatem albo przechodzącej na placebo (MRX+SoC vs PBO+SoC). Po zakończeniu 4-tygodniowej fazy randomizowanej, ponownie, wszyscy pacjenci byli leczeni maraliksibatem (czas trwania terapii na tym etapie to 26 tygodni). Później, u pacjentów wyrażających zgodę na takie postępowanie, leczenie MRX kontynuowano w ramach opcjonalnej fazy długoterminowej. Badanie *ICONIC* zostało poddane szczegółowej ocenie przez analityków Agencji, w przebiegu postępowania oceniającego wnioski o refundację Livmarli (maraliksibat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a (*AWA Livmarli 2025*). Zauważono, że w badaniu *ICONIC* odnotowano przewagę terapii maraliksibatem nad placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu i poprawy innych aspektów klinicznych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zwrócono jednak uwagę, że uzyskane wyniki są obarczone niepewnością, ze względu na ograniczenia dotyczące metodyki i sposobu prowadzenia badania, przede wszystkim: niewielką liczebność analizowanej populacji (należy zwrócić uwagę na fakt, że ALGS to choroba rzadka, co utrudnia uzyskanie znacznej liczebności populacji) oraz stosunkowo krótki czas trwania fazy randomizowanej (4 tygodnie), uniemożliwiający w pełni wiarygodne porównanie długoterminowych efektów obu terapii.

Natomiast, jedyne badanie RCT dotyczące stosowania odewiksybatu w leczeniu świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a to próba *ASSERT*. Jest to badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, gdzie w momencie włączania pacjentów do badania, przydzielano

ich losowo do jednej z dwóch grup, otrzymujących odewiksybat lub placebo (PBO), dodane do terapii standardowej, a całkowity czas leczenia ODV/PBO został zaplanowany na 24 tygodnie. Następnie, u pacjentów wyrażających zgodę na takie postępowanie, leczenie ODV kontynuowano w trakcie otwartego, jednoramiennego badania długoterminowego (*ASSERT-EXT*). Badanie *ASSERT* i jego faza przedłużona zostały szczegółowo scharakteryzowane w przedłożonej Analizie Klinicznej.

Nietypowa metodyka badania *ICONIC* stanowi również problem w kontekście rozważanego porównania pośredniego. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali maraliksiyat, a pod warunkiem braku przedwczesnego przerwania terapii, leczenie MRX trwało co najmniej 44 tygodnie. Dotyczyło to zarówno pacjentów przydzielonych do „grupy interwencji” na czas fazy randomizowanej (ciągła terapia MRX przez 48 tygodni), jak i chorych randomizowanych do „grupy placebo” (stosowanie placebo zamiast MRX obejmowało tylko tygodnie 19-22, poza tym okresem ci chorzy również otrzymywali aktywne leczenie). Znaczna część danych prezentowanych w publikacjach źródłowych odnosiła się do całej kohorty pacjentów włączonych do badania *ICONIC* (brak komparatora). Jedyne dane porównawcze, przedstawione z podziałem na grupę interwencji i grupę kontrolną, stanowią wyniki dotyczące fazy randomizowanej, o bardzo krótkim okresie trwania (4 tygodnie).

Zestawienie takich wyników z opublikowanymi danymi pochodzącymi z próby *ASSERT*, które odnoszą się do znacznie dłuższego okresu leczenia odewiksybatem vs placebo (24 tygodnie) nie byłoby wiarygodne. Co więcej, w badaniu *ICONIC* w obu ocenianych grupach uwzględniono pacjentów, którzy otrzymywali 18-tygodniową terapię maraliksiyatem, w związku z czym trudno uznać taką grupę za właściwą kontrolną, porównywalną z grupą placebo z próby *ASSERT* (pacjenci, którzy nigdy nie otrzymali leczenia odewiksybatem). Biorąc pod uwagę powyższe, wykonanie klasycznego porównania pośredniego ODV+SoC vs MRX+SoC na podstawie opublikowanych wyników badań *ASSERT* i *ICONIC*, przez wspólny komparator (placebo) nie jest możliwe.

W wyniku kontaktu ze Zleceniodawcą, zidentyfikowano jednak nieopublikowane analizy, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.1 Opis metodyki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 1. Zestawione najważniejszych informacji dotyczących metodyki ocenianych badań oraz danych wykorzystanych w analizach; ODV+SoC vs MRX+SoC (*Ovchinsky 2024, Gonzales 2021, AlbireoPharma 2025, AlbireoPharma 2025a*)

Parametr	ODV+SoC	MRX+SoC
Włączone badanie	ASSERT (NCT04674761)	ICONIC (NCT02160782)
Metodyka badania	randomizowane badanie kliniczne III fazy, kontrolowane placebo, w układzie równoległym	badanie kliniczne fazy IIb, kontrolowane placebo z randomizowaną fazą odstawienia (<i>randomised withdrawal period</i>) i otwartą fazą przedłużoną
Lokalizacja ośrodków uczestniczących	Wieloośrodkowe (21 ośrodków w 10 krajach (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Malezja, Holandia, Polska, Turcja, Wielka Brytania, USA)	Wieloośrodkowe (9 ośrodków w Australii i Europie [Belgia, Francja, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania])
Przebieg badania	- randomizacja pacjentów w stosunku 2:1 do grup ODV+SoC vs PBO+SoC¹ oraz stosowanie przypisanego leczenia przez 24 tygodnie - u pacjentów wyrażających zgodę na takie postępowanie, leczenie ODV mogło być kontynuowane lub rozpoczynane na etapie otwartej fazy wydłużonej, bez grupy kontrolnej (ASSERT-EXT)	- faza otwarta, leczenie MRX+SoC stosowano u wszystkich włączonych pacjentów (tygodnie: 0-18) - randomizowana faza odstawienia, w ramach której pacjentów losowo przypisywano do grupy leczonej MRX+SoC lub PBO+SoC przez 4 tygodnie (tygodnie: 19-22) - otwarta faza, w której wszyscy pacjenci stosowali MRX w stabilnej dawce (tygodnie: 23-48) - faza wydłużona, kontynuacja leczenia MRX (od tygodnia 48)
Liczebność analizowanych populacji ^{2,3}	▪ 35 chorych leczonych ODV w trakcie randomizowanej fazy badania ▪ 42 chorych leczonych ODV przez co najmniej 48 tygodniu, w trakcie badania ASSERT i/lub jego fazy przedłużonej⁶ ▪ 16 chorych stosujących ODV, rozpoczynających leczenie na etapie otwartego badania przedłużonego	▪ 31 chorych, którzy otrzymali leczenie MRX⁴ ▪ 13 chorych stosujących MRX przez 22 tygodnie⁵ ▪ 27 chorych stosujących MRX po upływie 48 tygodni⁷
Rodzaj i źródła danych wejściowych	Dane indywidualnych pacjentów (IPD)	Dane zagregowane
Okres obserwacji	ocena prowadzona po 18, 22 albo 48 tygodniach aktywnego leczenia	
Punkty końcowe	zmiana nasilenia świądu, zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy, HRQoL, ocena bezpieczeństwa	

- 1 dane dla grupy PBO+SoC nie były ekstrahowane przez autorów opisywanych analiz;
- 2 podano liczebność grup uwzględnionych w analizach wykonanych przez autorów *AlbireoPharma 2025* i *AlbireoPharma 2025a*; pominięto informacje dotyczące nieocenianych grup;
- 3 szczegółowe informacje na temat analiz, w których wykorzystane są poszczególne populacje przedstawiono poniżej;
- 4 wszyscy pacjenci włączeni do badania;
- 5 wyłącznie pacjenci przypisani do grupy interwencji (MRX+SoC) na etapie randomizowanej fazy odstawienia;
- 6 w części analiz uwzględniono jedynie tych pacjentów, dla których dostępne były odpowiednie dane, w związku z czym liczebność populacji może być inna;
- 7 ze względu na ograniczenia w dostępności danych, liczebność grup uwzględnionych w części analiz może być inna.

1.2 Charakterystyka włączonej populacji

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów rekrutowanych do badań ASSERT i ICONIC.

Tabela 2. Zestawienie najważniejszych kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań; ODV+SoC vs MRX+SoC (*Ovchinsky 2024, ICONIC-protocol 2019*).

Badanie <i>ASSERT</i>	Badanie <i>ICONIC</i>
Kryteria włączenia	
- Genetycznie potwierdzone rozpoznanie ALGS (udokumentowana mutacja w genie <i>JAG1</i> lub <i>NOTCH2</i>)¹ - Świąd o znacznym nasileniu w historii. Wymagano, aby nasilenie drapania mierzone przez opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO² (dotyczy pacjentów w wieku <18 lat) lub nasilenie świadu mierzone przez pacjenta za pomocą narzędzia PRUCISION PRO³ (dotyczy chorych w wieku ≥18 lat) zostało ocenione na średnio ≥2 punkty (w skali od 0 do 4), dla pomiarów uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją⁴. - Podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy. W obu pomiarach, wykonanych w czasie skryningu stężenie kwasów żółciowych powinno przekraczać GGN. - Pacjenci obu płci w wieku < 18 lat: - Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu wyrażona przez pacjenta i/lub jego opiekuna prawnego. - Aktywni seksualnie pacjenci obu płci muszą stosować wia-rygodne metody antykoncepcji z odsetkiem niepowodzeń ≤1% przez cały okres trwania badania i do 90 dni po przy-jęciu ostatniej dawki leku.	- Klinicznie potwierdzone rozpoznanie ALGS⁷ - Świąd oceniony na średnio > 2 punkty (na maksymalnie 4 możliwe) w ocenie prowadzonej za pomocą kwestionariu-sza ItchRO™ przez dwa kolejne tygodnie w okresie przesie-wowym⁸ - Dowody na występowanie cholestazy (≥1 z poniższych): - całkowite stężenie kwasów żółciowych w surowicy > 3 × GGN odpowiedniej dla wieku - bilirubina sprzężona > 1 mg/dl. - niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (któ-rego nie można wytłumaczyć inaczej) - aktywność GGTP > 3 × GGN odpowiedniej dla wieku. - świąd, niepoddający się leczeniu, niewyjaśniony ina-czej niż chorobą wątroby. - Pacjenci obu płci w wieku od 12 miesięcy do 18 lat (włączy-nie) - Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu - Aktywni seksualnie pacjenci w wieku rozrodczym muszą stosować akceptowalne metody antykoncepcji w trakcie badania i przez 30 dni po ostatniej dawce leku. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciąż-owego z surowicy podczas badania przesiewowego.⁹
Kryteria wykluczenia	
- Zdekompensowana choroba wątroby, klinicznie istotne wodobrzusze, krwotok z żyłaków i/lub encefalopatia, obecne aktualnie lub w historii. - INR >1,4 (dopuszczano dożylne stosowanie witaminy K, je-śli w kolejnym pomiarze wykonywanym w czasie skryningu osiągnięto wartość INR ≤1,4, pacjent mógł zostać poddany randomizacji). - Aktywność ALT >10 x GGN podczas skryningu lub aktyw-ność ALT >15 x GGN w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z wyjątkiem sytuacji, gdy potwier-dzono alternatywną przyczynę takiego stanu. - Stężenie bilirubiny całkowitej >15 x GGN podczas skry-ningu. - Leczenie chirurgiczne z przerwaniem ciągłości krążenia je-litowo-wątrobowego (zabieg odprowadzania żółci) w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem. - Przebiec przeszczepienia wątroby lub planowane jego przeprowadzenie w okresie 6 miesięcy od randomizacji - Stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe i leków spo-walniających motorykę przewodu pokarmowego - Ekspozycja na lek, środek biologiczny lub urządzenie me-dyczne oceniane w ramach badania klinicznego w ciągu 30 dni przed skryningiem lub 5 okresów półtrwania badanego leku, którekolwiek jest dłuższe.	- Niewyrównana marskość wątroby (ALT > 15 x GGN, INR > 1,5 [nieodpowiadający na leczenie witaminą K], albumina < 3,0 g/dl, klinicznie istotne wodobrzusze [aktualnie lub w wywiadzie], krwawienie z żyłaków i/lub encefalopatia). - Przebiec chirurgicznego przerwania krążenia wątrobowo-jelitowego - Przeszczepienie wątroby w przeszłości. - Stosowanie kwasów żółciowych lub żywic wiążących lipidy w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym i w trakcie całego badania - Przyjęcie eksperymentalnego leku, środka biologicznego lub zastosowanie urządzenia medycznego w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub 5 okresów półtrwania badanego środka (którykolwiek okres jest dłuższy). - Inna, współistniejąca choroba wątroby (aktualnie lub w wywiadzie) - Jakakolwiek inna choroba lub stan, o którym wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli żółciowych w jelitach (np. nieswoiste zapalenia jelit). - Znana nadwrażliwość na maraliksiyat (LUM001) lub jaki-kolwiek składnik leku

Badanie <i>ASSERT</i>	Badanie <i>ICONIC</i>
▪ Inne choroby wątroby obecne aktualnie lub w historii (w tym: atrezja dróg żółciowych dowolnego typu, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową, łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobową, podejrzana lub udokumentowana choroba nowotworowa wątroby lub przerzuty do wątroby widoczne w badaniu obrazowym). ▪ Niekontrolowany, oporny na leczenie świąd występujący w przebiegu choroby innej niż ALGS (w tym: oporne atopowe zapalenie skóry lub inne pierwotne choroby skóry przebiegające ze świądem). ▪ Inne choroby i stany zakłócające wchłanianie, dystrybucję, metabolizm⁶ lub wydalanie leków przez przewód pokarmowy, obecne aktualnie lub w historii (w tym: nieswoiste zapalenia jelit). ▪ Przewlekła biegunka (>3 miesiące), wymagająca nawodnienia dożylnego lub interwencji żywieniowej (leczenie biegunki lub jej następstw), obecna aktualnie lub w przeszłości. ▪ Potwierdzone zakażenie HIV w przeszłości lub inne aktywne, klinicznie istotne zakażenie przewlekłe. ▪ Niedawne zakażenie wymagające hospitalizacji lub parenteralnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub zakończenie doustnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem skryningu. ▪ Choroba nowotworowa obecna w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego. ▪ Choroba nowotworowa występująca >5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem nowotworów innych niż nowotwory wątroby, bez dowodów na nawrót choroby. ▪ Przewlekła choroba nerek z upośledzeniem czynności nerek i GFR <70 ml/min/1,73m². ▪ Uzależnienie od alkoholu lub nadużywanie środków odurzających w historii. Pacjenci muszą wyrazić zgodę na powstrzymanie się od stosowania niedozwolonych substancji oraz alkoholu w trakcie badania. ▪ Dowolna inna choroba lub nieprawidłowość, która, wg badacza, może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, lub zakłócić jego zdolność do udziału lub ukończenia badania. ▪ Ciąża lub karmienie piersią, lub planowanie ciąży w okresie 24 tygodni po randomizacji.	▪ Przewlekła biegunka wymagająca leczenia dożylnego płynami lub interwencji żywieniowej. ▪ Znane rozpoznanie zakażenia wirusem HIV ▪ Choroba nowotworowa, z wyjątkiem raka <i>in situ</i>, lub nowotworu wyleczone ≥ 5 lat przed skryningiem, bez oznak nawrotu. ▪ Obecność kamieni żółciowych lub nerkowych, aktualnie lub w wywiadzie ▪ Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie ▪ W wywiadzie: nieprzestrzeganie zaleceń medycznych, niestabilność psychiczna lub niezdolność, które mogłyby podważyć ważność świadomej zgody lub prowadzić do nieprzestrzegania protokołu badania (według oceny badacza) ▪ Jakiegokolwiek inne stany lub nieprawidłowości, które zdaniem badacza lub monitora medycznego mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócić jego udział w badaniu bądź jego ukończenie. ▪ Ciąża lub karmienie piersią (w tym pacjentki planujące zajście w ciążę w trakcie badania) ▪ Uczestnicy ważący > 50 kg w trakcie skryningu ▪ Niedawny wywiad medyczny lub obecny stan sugerujący, że uczestnik może nie być w stanie ukończyć badania.

<i>Ovchinsky 2024</i>	<i>ICONIC-protocol 2019</i>
1	dopuszczano zakwalifikowanie chorego na podstawie wyników badania genetycznego dostępnych w dokumentacji medycznej pacjenta; w przypadku braku odpowiednich wyników, wymagano wykonania badania genetycznego podczas skryningu, randomizacja chorego odbywała się dopiero po genetycznym potwierdzeniu diagnozy.
2	inaczej: narzędzie Albireo ObsRO;
3	inaczej: narzędzie Albireo PRO;
4	pomiary powinny być wykonywane dwa razy dziennie (rano i wieczorem). Do obliczenia średnich wyników dla danego tygodnia: porannego i wieczornego, wymagano odnotowania co najmniej 4 spośród 7 zakładanych pomiarów wykonywanych rano lub wieczorem. Wynik końcowy to średnia arytmetyczna obliczana na podstawie uśrednionych tygodniowych wyników dla pomiarów porannych i wieczornych.
5	ogółem, do badania dopuszczano pacjentów w dowolnym wieku. Jednak, analiza główna miała obejmować populację pacjentów w wieku <18 lat. Zgodnie z protokołem, do udziału w badaniu dopuszczano również pacjentów w wieku ≥18 lat (zaplanowano ich włączenie do odrębnej, eksploracyjnej kohorty, w ramach której miała zostać przeprowadzona osobna randomizacja); jednak do badania nie zakwalifikowano żadnych chorych w wieku ≥18 lat.
6	w szczególności: metabolizm kwasów żółciowych.

- 7 nie podano, aby udokumentowanie obecności mutacji genetycznych charakterystycznych dla zespołu Alagille’a było warunkiem koniecznym do zakwalifikowania pacjenta do badania. Jednak, u wszystkich osób włączonych do badania potwierdzona została
- 8 dzienny wynik to wyższy z wyników uzyskanych dla pomiaru porannego i wieczornego ItchRO. Średni dzienny wynik to suma wszystkich dziennych wyników podzielona przez liczbę dni, w których ItchRO został uzupełniony.
- 9 zastosowano dodatkowe kryteria włączenia dla uczestników kwalifikujących się do 52-tygodniowego opcjonalnego okresu leczenia uzupełniającego, obejmujące brak obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii oraz brak chirurgicznego przerwania krążenia wątrobowo-jelitowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 3. [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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 5. [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]	[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]
[redacted]						
[redacted]						

Tabela 6.

	2019	2020	2021
1	1.1	1.2	1.3
2	2.1	2.2	2.3
3	3.1	3.2	3.3
4	4.1	4.2	4.3
5	5.1	5.2	5.3
6	6.1	6.2	6.3
7	7.1	7.2	7.3
8	8.1	8.2	8.3
9	9.1	9.2	9.3
10	10.1	10.2	10.3
11	11.1	11.2	11.3
12	12.1	12.2	12.3
13	13.1	13.2	13.3
14	14.1	14.2	14.3
15	15.1	15.2	15.3
16	16.1	16.2	16.3
17	17.1	17.2	17.3
18	18.1	18.2	18.3
19	19.1	19.2	19.3
20	20.1	20.2	20.3
21	21.1	21.2	21.3
22	22.1	22.2	22.3
23	23.1	23.2	23.3
24	24.1	24.2	24.3
25	25.1	25.2	25.3
26	26.1	26.2	26.3
27	27.1	27.2	27.3
28	28.1	28.2	28.3
29	29.1	29.2	29.3
30	30.1	30.2	30.3
31	31.1	31.2	31.3
32	32.1	32.2	32.3
33	33.1	33.2	33.3
34	34.1	34.2	34.3
35	35.1	35.2	35.3
36	36.1	36.2	36.3
37	37.1	37.2	37.3
38	38.1	38.2	38.3
39	39.1	39.2	39.3
40	40.1	40.2	40.3
41	41.1	41.2	41.3
42	42.1	42.2	42.3
43	43.1	43.2	43.3
44	44.1	44.2	44.3
45	45.1	45.2	45.3
46	46.1	46.2	46.3
47	47.1	47.2	47.3
48	48.1	48.2	48.3
49	49.1	49.2	49.3
50	50.1	50.2	50.3
51	51.1	51.2	51.3
52	52.1	52.2	52.3
53	53.1	53.2	53.3
54	54.1	54.2	54.3
55	55.1	55.2	55.3
56	56.1	56.2	56.3
57	57.1	57.2	57.3
58	58.1	58.2	58.3
59	59.1	59.2	59.3
60	60.1	60.2	60.3
61	61.1	61.2	61.3
62	62.1	62.2	62.3
63	63.1	63.2	63.3
64	64.1	64.2	64.3
65	65.1	65.2	65.3
66	66.1	66.2	66.3
67	67.1	67.2	67.3
68	68.1	68.2	68.3
69	69.1	69.2	69.3
70	70.1	70.2	70.3
71	71.1	71.2	71.3
72	72.1	72.2	72.3
73	73.1	73.2	73.3
74	74.1	74.2	74.3
75	75.1	75.2	75.3
76	76.1	76.2	76.3
77	77.1	77.2	77.3
78	78.1	78.2	78.3
79	79.1	79.2	79.3
80	80.1	80.2	80.3
81	81.1	81.2	81.3
82	82.1	82.2	82.3
83	83.1	83.2	83.3
84	84.1	84.2	84.3
85	85.1	85.2	85.3
86	86.1	86.2	86.3
87	87.1	87.2	87.3
88	88.1	88.2	88.3
89	89.1	89.2	89.3
90	90.1	90.2	90.3
91	91.1	91.2	91.3
92	92.1	92.2	92.3
93	93.1	93.2	93.3
94	94.1	94.2	94.3
95	95.1	95.2	95.3
96	96.1	96.2	96.3
97	97.1	97.2	97.3
98	98.1	98.2	98.3
99	99.1	99.2	99.3
100	100.1	100.2	100.3

[illegible][illegible]

1.4.2 Zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy

[Redacted text block]

Tabela 10. [Redacted text]

[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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1.5 Bezpieczeństwo

[illegible]

Tabela 13.

[illegible]

KAYFANDA® (odewiksybat)

w leczeniu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS)
w wieku od 6 miesięcy

Piśmiennictwo

F

[Redacted text]

F

[Redacted text]

**ChPL Livmarli
2025**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Livmarli z dnia 28.08.2025 r. – EMEA/H/C/005857/S/0019 (udostępniona na portalu EMA w dniu 12.09.2025 r.).

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.

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. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34755627.

**ICONIC-protocol
2019**

CLINICAL PROTOCOL. LUM001-304. ICONIC STUDY. Long-term, open-label study with a double-blind, placebo-controlled, randomized drug withdrawal period of LUM001, an apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTi), in patients with Alagille Syndrome. Version 5.1. 08 February 2019.

Dostęp on-line pod adresem: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/82/NCT02160782/Prot_000.pdf

Data ostatniego dostępu: 15.09.2025 r.

Ovchinsky 2024

Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, Czubkowski P, Durmaz Ö, Fischer R, Indolfi G, Karnsakul WW, Lacaille F, Lee WS, Maggiore G, Rosenthal P, Ruiz M, Sokal E, Sturm E, van der Woerd W, Verkade HJ, Wehrman A, Clemson C, Yu Q, Ni Q, Ruvido J, Manganaro S, Mattsson JP. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(7):632-645. DOI:10.1016/S2468-1253(24)00074-8

**AWA Livmarli
2025**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Livmarli (maralixybat) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.21.2025. 30 kwietnia 2025.

Dostęp on-line pod adresem:

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/039/AWA/39_AWA_OT.423.1.21.2025_Livmarli_30.04.2025_BIP_REOPTR.pdf

Data ostatniego dostępu: 23.09.2025 r.