

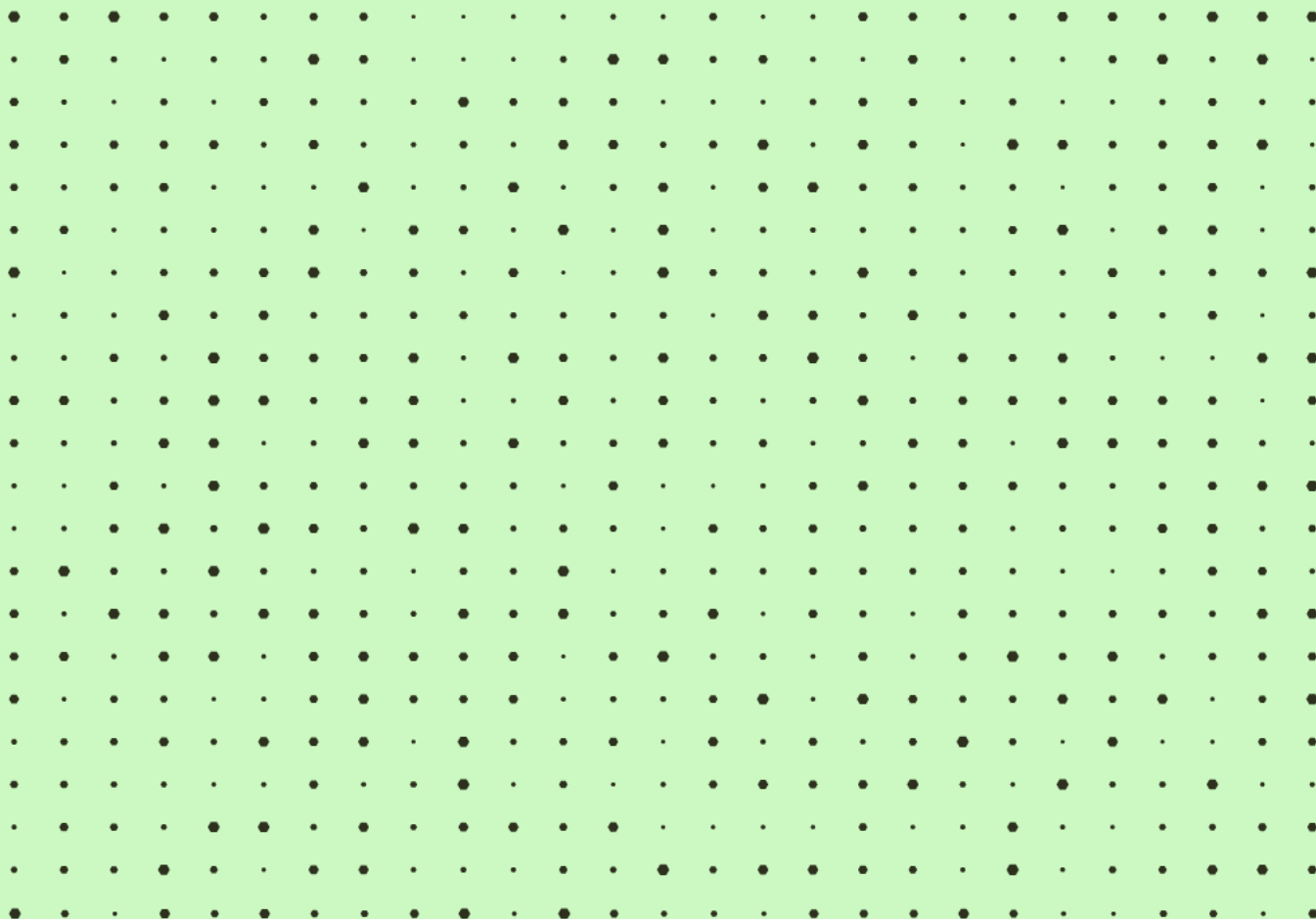
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Maraliksibat (Livmarli)

Til behandling av kolestatisk kløe hos pasienter med Alagilles
syndrom i alderen 2 måneder og eldre

ID2022_060

27.06.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Metodevurdering av ID2022_060	6
Metode	6
Sykdom	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	8
Utvidet informasjon.....	13
1. Klinisk evidensgrunnlag	13
1.1 Oversikt over relevante studier	13
1.2 Resultater fra ICONIC	16
1.2.1 Pasientkarakteristika	16
1.2.2 Effekt	18
1.2.3 Livskvalitet.....	23
1.2.4 Sikkerhet	23
2. Legemiddelkostnader	25
3. Budsjettkonsekvenser	27
3.1 Pasientantall.....	27
3.2 Budsjettkonsekvenser	27
4. Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand	28
Referanser	30
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	31

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	09-12-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23-05-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	19-12-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	30-01-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	10-02-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	17-03-2025
Rapport ferdigstilt	27-06-2025
Total tid hos DMP ¹	190 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	13 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	177 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	42 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	53 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Svanhildur Hafliðadóttir	Oslo universitetssykehus
Rune Rose Tronstad	Haukeland universitetssykehus
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ane Funderud	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder/kvalitetssikrer	Rådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2022_060

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Livmarli (maraliksibat). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av maraliksibat ved kolestatisk kløe hos pasienter med Alagilles syndrom, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA, European Medicines Agency) har vurdert at maraliksibat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk ved kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Mirum Pharmaceuticals International B.V. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av maraliksibat i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_060 : En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maraliksibat til behandling av kolestatisk kløe hos pasienter fra 2 måneder med Alagilles syndrom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Mirum Pharmaceuticals International B.V.
Preparat	Livmarli
Virkestoff	maraliksibat
ATC-kode	A05AX04
Aktuell indikasjon	Kolestatisk kløe hos pasienter med Alagilles syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og eldre. Markedsføringstillatelsen (MT) er betinget og forplikter MT-innehaver til å årlig sende inn: - oppdateringer på eventuell ny informasjon om sikkerhet og effekt av maraliksibat ved Alagilles syndrom - resultater fra studien LEAP (MRX-803), for ytterligere å karakterisere langtidssikkerhet og -effekt av maraliksibat ved behandling av kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom og ved behandling av pasienter med PFIC
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Indikasjonsutvidelse til progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter 3 måneder og eldre fikk MT 14. desember 2023. Det ble bestilt en metodevurdering også av denne indikasjonen (ID2021_082), men firma har ikke sendt inn dokumentasjon til metodevurdering.
Virkningsmekanisme	Hemmer av IBAT (ileal bile acid transporter), som reduserer reopptak av gallesyre fra tarm, og dermed reduserer nivå av gallesyrer i blod.

Dosering	Anbefalt dose ved Alagilles syndrom er 380 µg/kg kroppsvekt én gang daglig, med en startdosering på 190 µg/kg én gang daglig den første uken. Gis oralt som mikstur (9,5 mg/ml).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

Sykdom

Alagilles syndrom	
Om sykdommen (1)	Alagilles syndrom er en sjelden, autosomal dominant sykdom som skyldes mutasjoner i <i>JAG1</i>- eller <i>NOTCH2</i>-genene, som er nødvendig for normal utvikling av ulike organer. Sykdommen gir varierende symptombylde og alvorlighetsgrad. De fleste pasientene utvikler kolestase, dvs. opphopning av gallesyrer i lever og blod, på grunn av manglende galleganger i lever. Pasientene kan ellers ha karakteristisk ansiktsform og synsproblemer, samt malformasjoner i skjelett (ryggvivelforandringer) og hjerte (medfødt hjertefeil, spesielt innsnevring av blodårer). Kolestasen kan gi leverskade, inkludert leverfibrose, og kan medføre behov for levertransplantasjon. Det kan også gi kløe, som rammer 59-88 % av pasienter med Alagilles syndrom, hvorav opptil 45 % har alvorlig kløe ifølge en systematisk litteraturgjennomgang (2). Kløen oppstår gjerne fra 3-5 måneders alder, og hos de fleste innen 3 års alder. Kløen kan variere over tid, og en del opplever bedring omtrent når de kommer i skolealder. Alvorlig kløe kan være svært invalidiserende og påvirke hele familiens hverdag. Pasientene sover svært dårlig om natten, har vanskeligheter med å konsentrere seg og delta i normale aktiviteter og kan få dårligere matlyst. Alvorlig kløe ender nesten alltid opp med behov for levertransplantasjon. Xantomer (avleiring av fett i underhud) er en annen følge av kolestase. Redusert nivå av galle i tarmen gir også dårligere absorpsjon av fett og fettløselige vitaminer, som kan medføre underernæring og redusert vekst, og behov for næringstilskudd.
Pasientgrunnlag i Norge	Ifølge norske medisinske fageksperter som DMP har snakket med er det i overkant av 10 barn med Alagilles syndrom i Norge i dag, hvorav ■ er aktuelle for behandling med maraliksibat per i dag. DMP har vurdert om maraliksibat oppfyller kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Se kapittel 4.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes ikke spesifikke legemidler rettet mot Alagilles syndrom, og dagens behandling er symptomatisk. Diett og vitaminsupplement er viktig for å motvirke ernæringsmangler. Noen legemidler gis utenfor godkjent indikasjon (off-label) for å motvirke kolestase og medfølgende leverdysfunksjon og kløe, men det finnes lite dokumentasjon på effekt hos pasientgruppen, og mange opplever ikke effekt. Legemidlene som brukes er ursodeoksykolsyre,

	kolestyramin og rifampicin. Dersom langvarig og alvorlig kolestase forårsaker leversvikt, eller kløen blir så intens at det påvirker livskvaliteten betydelig, kan levertransplantasjon bli aktuelt. Før transplantasjon vurderes gjerne gallestomi, dvs. at galle ledes fra galleblæren via en del av tarmen ut i en stomipose utenpå magen.
Plassering av maraliksibat i behandlingsalgoritmen	Maraliksibat forventes å være aktuell ved utilstrekkelig effekt av dagens behandling mot kolestatisk kløe, dvs. istedenfor legemidler som ursodeoksykolsyre, kolestyramin og rifampicin.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Maraliksibat er en hemmer av den transmembrane transportøren IBAT (ileal bile acid transporter) som finnes i tarmveggen. Maraliksibat kan dermed hindre gjenopptak av gallesyre fra tarmen, og potensielt bedre kolestase. Maraliksibat vil ikke bedre ikke-kolestaterelaterte manifestasjoner av Alagilles syndrom slik som hjerte- og skjelettmalformasjoner.

Hovedstudien av maraliksibat ved Alagilles syndrom, ICONIC, inkluderte pasienter med Alagilles syndrom med kolestase og kløe > 2 på kløeskalaen ItchRO (Itch-reported outcome), som går fra 0 (ingen kløe) til 4 (ekstrem kløe) (3). Studiepopulasjonen besto av 31 pasienter i alderen 1-15 år og vurderes av medisinske fageksperter å være representativ for norske pasienter.

ICONIC var hovedsakelig en åpen studie, men inkluderte en 4 uker lang randomisert, dobbeltblindet fase (RDW, randomized dose withdrawal-fase) hvor pasientene ble randomisert til å enten midlertidig avslutte (n = 16) eller fortsette behandling med maraliksibat (n = 13). Alle pasientene (n = 31) fikk først maraliksibat 380 µg/kg/dag i 18 uker før RDW-fasen og fram til uke 48 etter RDW-fasen. Deretter var det frivillig å fortsette behandling fram til uke 204. Standardbehandling mot kløe kunne gis i tillegg i hele studieperioden.

Primært utfallsmål i ICONIC var gjennomsnittlig endring i fastende gallesyrer i serum (sBA) fra uke 18 til 22 (RDW-fasen) hos mITT (modifisert ITT)-populasjonen. Denne populasjonen besto av pasienter som hadde respondert på maraliksibat, dvs. hadde $\geq 50\%$ reduksjon i serum gallesyrenivå fram til uke 12 eller 18. Respons ble oppnådd hos 15 av de 31 studiepasientene; og av disse ble 10 pasienter randomisert til placebo og 5 pasienter til maraliksibat i RDW-fasen. Resultater fra det primære endepunktet viste en statistisk signifikant økning i gallesyrenivåer i RDW-perioden hos pasientene i placeboarmen (n = 10), mens pasientene som fortsatte med maraliksibat i RDW-fasen (n = 5) hadde en ytterligere reduksjon i samme periode. Det ga en statistisk signifikant forskjell mellom armene (p = 0,0464). Forskjellen mellom armene var tilsvarende for hele ITT-populasjonen. For hele ITT-populasjonen var gallesyrenivået redusert med i gjennomsnitt 100 µmol/l etter 12 uker og holdt seg stabilt fram til 48 uker (med unntak av den randomiserte perioden hos placebopasientene). Gallesyrenivå er et relevant utfallsmål med tanke på virkemekanismen for maraliksibat, i tillegg til at gallesyrenivå er etablert som en sentral faktor i sykdomsutviklingen av kolestase.

Det reduserte gallesyrenivået ble opprettholdt i den åpne forlengelsesfasen som varte fram til 204 uker. Dette støtter langtids effekt av maraliksibat, men resultatene er usikre da halvparten av pasientene hadde avsluttet studien innen denne perioden, de fleste av ukjent årsak.

Svært relevant for pasientene er også kløe, som ble målt ved hjelp av ItchRO av pasient og omsorgsperson og av kliniker (sekundære utfallsmål). ItchRO er utviklet og validert for å måle kløe hos barn med kolestatisk leversykdommer. Kløen vurderes etter en 5-poengs skala hvor 0 betyr ingen kløe og 4 betyr ekstrem kløe. Etter 18 uker med maraliksibatbehandling ble det målt en reduksjon i kløeintensitet på -1,7 (95 % konfidensintervall -2,1 til -1,4) ved hjelp av ItchRO (Obs, observer), som skåres av omsorgsperson. I den randomiserte fasen økte kløen med 1,7 poeng i gjennomsnitt i placeboarmen (n = 16), mens pasientene i maraliksibatarmen (n = 13) opplevde fortsatt redusert kløe. Kløeintensiteten forble stabil hos pasientene som fortsatt deltok i studien i 204 uker. Resultatene for redusert kløe støttes av reduksjonen i gallesyrenivåer, som er et mer objektivt endepunkt, siden kolestatisk kløe hovedsakelig skyldes høye gallesyrenivåer. Reduksjon i kløe ble også observert ved måling med ItchRO (Pt), som skåres av pasienten selv og med Clinician Scratch Scale (CSS), hvor skåring gjøres av lege, basert på hudpåvirkning av kløe.

Det ble også observert en forbedring i xantomer og Z-skår for tilvekst i løpet av studieperioden totalt sett.

De observerte bedringene i gallesyrenivå og kløe vurderes som klinisk relevante av medisinske fagekspert. Redusert kløe vil kunne ha stor betydning for livskvaliteten hos pasienter med alvorlig kløe. Dette støttes av at økt livskvalitet ble målt i løpet av studien. Endringen var imidlertid relativt moderat, og det ble heller ikke sett forskjeller mellom gruppene i den randomiserte perioden, noe som kanskje kunne forventes i løpet av et 4 ukers tidsrom. Mindre kløe kan også ha betydning for matlyst og motvirke dårlig tilvekst som følge av redusert næringsopptak. Ifølge medisinske fagekspert vil redusert kløe utsette behov for levertransplantasjon, og kanskje også forhindre transplantasjoner som utføres på grunn av kløe. Dette er det mye å vinne på hos de minste barna, hvor man ser økt komplikasjonsrate ved transplantasjon, blant annet kirurgiske komplikasjoner som gallegangskomplikasjoner og negativ påvirkning av nevrokognitiv status.

Fordi gallesyrenivåer spiller en nøkkelrolle i utvikling av kolestase er det også plausibelt at den målte reduksjonen i gallesyrenivå vil bedre kolestase og relaterte komplikasjoner slik som leverskade samt veksthemming og xantomer, og eventuelt behov for levertransplantasjon som følge av dette. I søknad om markedsføringstillatelse for maraliksibat til EMA ble det opprinnelig søkt om indikasjon til *kolestatisk leversykdom* ved Alagilles syndrom, men godkjent indikasjon er begrenset til *kolestatisk kløe* ved Alagilles syndrom, da EMA vurderte at evidensgrunnlaget var usikkert, spesielt over tid. ICONIC er en liten studie, med kun en kort randomisert periode. Studien viste totalt sett ikke klare effekter på leverfunksjonsparametre slik som bilirubin, dvs. utvikling av leverskade. En sammenligning med en ekstern kontrollgruppe fra pasientregisteret GALA (Global Alagille Alliance study) indikerer bedret leverrelatert hendelsesfri overlevelse med maraliksibat, men EMA vurderte at denne sammenligningen ikke var egnet for å dokumentere mereffekt av maraliksibat på kolestatisk leversykdom på grunn av betydelig metodologisk usikkerhet (4). I henhold til godkjent indikasjon er det kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom som er relevant for metodevurderingen.

Maraliksibat framstår å ha en akseptabel sikkerhetsprofil. Gastrointestinale bivirkninger inkludert diare, oppkast og magesmerter var hyppigst rapportert i de kliniske studiene. Sikkerhetsinformasjonen er basert på en begrenset populasjon og derfor usikker, og skal følges opp videre som del av forpliktelsene i forbindelse med den betingede markedsføringstillatelsen, noe som er særlig viktig da legemidlet også gis til små barn.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for et års behandling med maraliksibat er om lag 2,4 millioner NOK for en gjennomsnittlig pasient som antas å ha en vekt på ca. 16 kg, basert på maksimal AUP uten mva.

Legemiddelkostnaden øker med alder og kroppsvekt. Årlig kostnad for en pasient med vekt på 5, 40 eller 70 kg er henholdsvis 0,75, 6,0 og 11 millioner NOK uten mva.

Hvor lenge pasientene vil bruke maraliksibat er svært usikkert. Hos en del pasienter bedres kløen når barna blir eldre slik at behandlingsbehovet reduseres. Det kan være rimelig å anta at behandlingen uansett vil være avsluttet innen voksen alder. I voksen alder er forutsetningene for å gjennomføre levertransplantasjon bedre, slik at det eventuelt vil velges framfor fortsatt behandling med maraliksibat. Ifølge medisinske fageksperter vil de fleste med alvorlig kløe ende opp med å få levertransplantasjon innen voksen alder. Behandling med maraliksibat vil gis med eller uten dagens standardbehandling mot kløe, men kostnadene for disse er lave og ubetydelige sammenlignet med kostnaden for maraliksibat.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Alagilles syndrom er en alvorlig sykdom. En overlevelsesrate på 93, 91 og 88 % hos pasienter ved henholdsvis 5, 10 og 18 års alder, og median alder ved død på 2,6 år, ble rapportert fra pasientregisteret GALA (Global ALagille Alliance). Registeret er internasjonalt og inkluderer over 1 500 barn med Alagilles syndrom (5). Tallene samsvarer med tall i andre publikasjoner ifølge litteratursøk firma har utført. Vanligste årsaker til død var leverkomplikasjoner, inkludert komplikasjoner etter transplantasjon, hjertekomplikasjoner, multiorgansvikt og vaskulære komplikasjoner.

Den aktuelle indikasjonen for maraliksibat i metodevurderingen er kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom. Kløen er i seg selv ikke livstruende, men kan oppleves svært plagsom og påvirke livskvalitet i stor grad. De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med understreker dette. Kløen kan medføre hudinfeksjoner, dårlig søvn, nedsatt konsentrasjonsevne og fatigue. Kløen hos noen pasienter er såpass alvorlig at det er utløsende årsak til å gjennomføre levertransplantasjon. Andre årsaker til transplantasjon er kolestase, dårlig tilvekst, xantomer, samt pulmonal hypertensjon. Ifølge tall fra GALA-registeret har 60 % av pasienter med Alagilles syndrom behov for levertransplantasjon før de blir voksne, og i median gjøres det ved 2,8 års alder. De medisinske fagekspertene forteller at i Norge har kløe vært årsaken til å gjennomføre transplantasjon hos alle de transplanterte pasientene med Alagilles syndrom de siste årene (■■■■ pasienter). Komplikasjoner relatert til levertransplantasjon er som nevnt over den vanligste årsaken til død, og man forsøker derfor å utsette dette så lenge man kan, i alle fall til etter 5 års alder ifølge medisinsk fagekspert.

Mange pasienter med Alagilles syndrom har også en mildere sykdom, og hos endel barn blir symptomene gradvis bedre etter de fem første leveårene.

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk maraliksibat ved behandling av kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom vil være om lag 12 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at fire pasienter vil behandles med maraliksibat i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP inkludert mva. for maraliksibat. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Usikkerhet

Effekt

ICONIC var en åpen og enarmet studie, bortsett fra en fire uker lang randomisert fase. Manglende randomisering innebærer risiko for at målte effekter skyldes andre faktorer enn behandling med maraliksibat. Resultater fra endepunkter som er subjektivt påvirkelige og som varierer naturlig over tid, slik som kløe og livskvalitet, er spesielt usikre i fravær av kontrollgruppe.

Kun 31 pasienter var inkludert i ICONIC. Dette gir resultater med store konfidensintervaller. Studier med høyt pasientantall kan ikke forventes ved sjeldne sykdommer slik som Alagilles syndrom. Rekruttering kan i tillegg ha blitt vanskelig gjort grunnet andre samtidig konkurrerende studier av IBAT-hemmere. Av de 31 inkluderte pasientene var det to som avsluttet studien på grunn av uønskede hendelser før den randomiserte perioden. Etter den randomiserte perioden avsluttet 14 pasienter behandling, hvorav 11 av ukjente årsaker. Det gjør at de observerte langtidseffektene er svært usikre, dersom for eksempel pasienter med minst opplevd effekt har avsluttet studien. Resultater fra forlengelsesdelen av ICONIC er også usikre fordi pasienter kunne få doblet dosen etter 100 uker ved dårlig effekt etter gitte kriterier, mens preparatomtalen ikke anbefaler doseøkning.

Firma har ikke opplyst om pågående eller planlagte studier som DMP vurderer at eventuelt kunne danne grunnlag for beregning av kostnadseffektivitet på sikt.

Samlet sett er usikkerheten i resultatene fra ICONIC stor på grunn av få pasienter og kort randomiseringsfase. Langtidseffekten er særlig usikker på grunn av manglende randomisering og frafall av pasienter av ukjent årsak. Effekten av maraliksibat på kløe vurderes som klinisk relevant og støttes av reduserte nivåer av gallesyrer. Størrelsen av effekten på kløe og på livskvalitet er imidlertid svært usikker.

Behandlingskriterier

Start- og stoppkriterier kan bidra til at behandling med maraliksibat avgrenses til pasienter med størst forventet nytte. Medisinske fageksperter foreslår at startkriterier kan inkludere høye gallesyrenivåer (forslagsvis $> 50 \mu\text{mol/l}$), invalidiserende kløe og evt. påvirket tilvekst, konsentrasjonsevne og søvn, og manglende effekt av behandling som er tilgjengelig per i dag. Man bør unngå bruk hos pasienter som ikke responderer på behandlingen, og preparatomtalen beskriver at alternativ behandling bør vurderes hvis ingen behandlingsfordel kan fastslås etter tre måneder med kontinuerlig daglig behandling med maraliksibat. Hvis pasientene har effekt av behandlingen kan det også være vanskelig å vite om behandlingsbehov fortsatt er til stede ved langvarig bruk, da sykdommen og kløen i seg selv kan variere over tid. Hos mange barn bedres kløen for eksempel når barnet når skolealder. Medisinske fageksperter foreslår en behandlingspause/prøveseponering på 2 måneder etter 6 måneders behandling, for å vurdere fortsatt behandlingsbehov.

Alle pasienter som kan være aktuelle for behandling med maraliksibat følges opp ved barneleverseksjonen på Rikshospitalet, som kan understøtte likeverdige vurderinger av hvilke pasienter som skal få behandling.

Pasientantall og behandlingsslengde

Hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med maraliksibat er usikkert. De medisinske fagekspertene har god oversikt over dagens aktuelle pasienter, men antallet nye pasienter de neste årene er usikkert. Pasienter som allerede har fått levertransplantasjon er ikke aktuelle for behandling. Derfor kan pasientantallet bli høyere framover, dersom maraliksibat gis istedenfor transplantasjon. Hvor lenge de enkelte pasientene vil ha behov for behandlingen er også svært usikkert, som beskrevet under avsnittet om ressursbruk. Indikasjonen til maraliksibat er ikke begrenset til barn, men studiepopulasjonen i ICONIC inkluderte ikke pasienter over 15 år. De medisinske fagekspertene forteller at det sjelden vil være aktuelt å fortsette behandling i voksen alder. Når de når voksen alder har de bedre forutsetninger for vellykket levertransplantasjon, som dermed kan være en mer aktuell behandling. I tillegg er det usikkert hvor mange pasienter som vil avslutte behandling på grunn av bivirkninger. Dette gjør at de beregnede budsjettkonsekvensene er svært usikre.

En annen IBAT-hemmer, odeviksibat (Bylvay), har også godkjent indikasjon mot kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom (MT 19.09.2024 med produktnavnet Kayfanda), men firma har foreløpig ikke anmodet om metodevurdering i Norge. Odeviksibat er tidligere metodevurdert for bruk ved en annen kolestasetilstand (progressiv familiær intrahepatisk kolestase, PFIC), men ble besluttet ikke innført på grunn av høy pris i forhold til dokumentert klinisk nytte ([ID2021_046](#)). Aktuell pasientpopulasjon for denne indikasjonen ble anslått til 10, og PFIC er i likhet med Alagilles syndrom forbundet med stor grad av invalidiserende kløe og høy alvorlighet. Maraliksibat har også godkjent indikasjon ved PFIC. Det er bestilt en metodevurdering av også denne indikasjonen ([ID2021_082](#)), men firma har ikke sendt inn dokumentasjon.

Virkningsmekanismen til maraliksibat gjør at den er aktuell til å behandle kløe hos samtlige kolestasetilstander. Pasientantall for maraliksibat kan derfor også påvirkes dersom det eventuelt brukes til PFIC eller off-label ved andre kolestasetilstander.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevante studier

EMA har vurdert at maraliksibat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ICONIC. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

ICONIC (LUM001-304) (6)	
Studie ID	NCT02160782
Design	Fase IIb-studie med åpen innlednings- og forlengelsesfase og en dobbelblindet, placebokontrollert dosenedtrappingsfase
Studielokasjon	Global (Australia, Belgia, Frankrike, Spania, Polen og Storbritannia)
Populasjon	Pasienter med Alagilles syndrom (basert på diagnostiske kriterier) mellom 12 måneder og 18 år med evident kolestase og gjennomsnittlig ItchRO-skår > 2 på to påfølgende dager i løpet av screeningperioden (0 = ingen, 4 = svært alvorlig kløe). Pasienter som hadde fått levertransplantasjon eller hadde dekompensert cirrhose ble ekskludert. Behandling med gallesyre-kelaterende resiner (som kolestyramin) måtte avsluttes minst 28 dager før studiestart. I de første 2 dagene kunne pasientene ikke starte med nye legemidler mot kløe. Dosering av samtidige legemidler kunne ikke endres, med unntak av vektrelaterte doseendringer og vitamintilskudd. ITT-populasjon: pasienter som fikk minst en dose maraliksibat (n = 31) mITT (modified ITT)-populasjon: pasienter som oppnådde ≥ 50 % reduksjon i serum gallesyrenivå ved uke 12 eller 18 (n = 15)
Intervensjon	Uke 0-18 (åpen fase): ≥ 380 µg/kg/dag maraliksibat. Uke 19-22 (randomisert seponeringsfase): ≥ 380 µg/kg/dag maraliksibat eller placebo (1:1). Uke 23-48 (åpen fase): ≥ 380 µg/kg/dag maraliksibat. Uke 49-101 (langtidsoppfølgingsfase): ≥ 380 µg/kg/dag maraliksibat. Uke 101-204 (frivillig): ≥ 380 µg/kg maraliksibat én eller to ganger daglig.
Komparator	Placebo i den randomiserte fasen (uke 18-22), ellers ingen komparator.

Primært endepunkt	Gjennomsnittlig endring fra uke 18 til 22 i fastende sBA (gallesyrer i serum) hos mITT-populasjonen. mITT-populasjonen var pasienter som responderte på maraliksibat, dvs. hadde $\geq 50\%$ reduksjon i serum gallesyrenivå fra baseline til uke 12 eller 18.
Andre viktige endepunkter	• Endring i fastende sBA uke 18-22 • Endring i kløe uke 18-22 hos pasienter som hadde fått bedring i kløe (målt ved ItchRO (Obs)/ItchRO (Pt)) • Endring i biokjemiske markører for kolestase og leversykdom (ALAT, ALP, total bilirubin, direkte bilirubin) uke 18-22 • Endring i fastende serum gallesyrenivå fra baseline til uke 18 • Endring i kløe fra baseline til uke 18 målt ved ItchRO (Obs)/ItchRO (Pt) • Endring i biokjemiske markører for kolestase og leversykdom (ALAT, ALP, total bilirubin, direkte bilirubin) fra baseline til uke 18 • Endring i livskvalitet (PedsQL) fra baseline til uke 18, 22, 48, 60, 72, 84, 96 og 100
Observasjonstid	Inntil 5 år. Studiestart 28. oktober 2014.
Datakutt	1. desember 2019 (interim datakutt) 21. august 2020 (endelig datakutt)

ItchRO (Obs/Pt), Itch reported outcome (skåret av observatør (omsorgsperson)/skåret av pasient), ALP, alkalisk fosfatase, PedsQL, Paediatric quality of life inventory

Firma har i tillegg sendt inn flere andre støttende studier som undersøker effekt og sikkerhet av maraliksibat: ITCH, IMAGO, IMAGINE og IMAGINE II, som er oppsummert i Tabell 2. ITCH og IMAGO var randomiserte placebokontrollerte studier som gikk over 13 uker, utført i henholdsvis Nord-Amerika og Storbritannia, mens IMAGINE og IMAGINE II var åpne forlengelsesstudier av hhv. ITCH og IMAGO.

Tabell 2 Oversikt over andre studier av maraliksibat i tillegg til ICONIC

	Studiedesign	Lokasjon	Populasjon	Behandling	Primært endepunkt
ITCH (LUM001-301) NCT02057692	Randomisert, dobbelblindet placebokontrollert	13 studiesteder i USA og Canada	Pasienter 12 mnd-18 år med kolestase og kløe (ItchRO (Obs) ≥ 2)	Maraliksibat 70/140/280 $\mu\text{g/kg/dag}$ (n=8/11/6) eller placebo (n=12) i 13 uker	Endring i kløe (ItchRO (Obs))
IMAGO (LUM001-302) NCT01903460	Randomisert, dobbelblindet placebokontrollert	3 studiesteder i UK	Pasienter 12 mnd-18 år med kolestase og kløe (ItchRO (Obs) ≥ 2)	Maraliksibat 140/280 $\mu\text{g/kg/dag}$ (n=6/8) eller placebo (n=6) 13 uker	Endring i serum gallesyrenivå fra baseline til uke 13
IMAGINE (LUM001-303) NCT02047318	Åpen forlengelsesstudie	3 studiesteder i UK	12 mnd-18 år som har fullført IMAGO-studien	Maraliksibat 35/70/140/280/560 $\mu\text{g/kg/dag}$ i opptil 252 uker (N=19)	Endring i serum gallesyrenivå fra baseline til uke 48
IMAGINE II (LUM001-305) NCT02117713	Åpen forlengelsesstudie	11 studiesteder i USA og Canada	12 mnd-18 år som har	Maraliksibat 280 $\mu\text{g/kg/dag}$ i opptil 213 uker	Sikkerhet og tolerabilitet. Endring i

			fullført ITCH-studien	(N=34)	serum gallesyrenivå fra baseline til uke 48
MRX-801 NCT04729751	Studie hos spebarn	14 studiesteder i USA, Sør-Amerika og Europa	Barn ≥ 2 mnd < 12 mnd	Maraliksibat 380 µg/kg/dag 13 uker + forlengelsesfase N = 8	Kløe (CSS) og gallesyrenivå
MERGE MRX-800 NCT04168385	Åpen forlengelsesstudie for IMAGINE(II)- og ICONIC-studiene	17 studiesteder i USA, Australia, Canada og Europa	Barn > 12 mnd og voksne	Maraliksibat	Sikkerhet og effekt
LEAP NCT06193928	Observasjonsstudie	USA	Pasienter med Alagilles som får forskrevet maraliksibat	Maraliksibat 380 µg/kg/dag Estimert N = 50	Sikkerhet og effekt

Det er kun ICONIC hvor den markedsførte doseringen er undersøkt, og som dermed er mest relevant for metodevurderingen.

Firma sendte også inn resultater fra en sammenligning mot sykdomsregisteret GALA (Global ALagille Alliance), som er et internasjonalt register med over 1 500 barn med Alagilles syndrom. I sammenligningen, kalt GALA Cohort Comparison Study (7), ble 84 maraliksibat-behandlede pasienter fra IMAGINE, ICONIC og IMAGINE II, sammenlignet med en kontrollgruppe fra GALA-registeret (469 pasienter). Studien undersøkte langtidseffekter (over 6 år) av maraliksibat på lever, inkludert EFS (event-free survival, dvs. fravær av leverdekompensasjon, gallestomi, levertransplantasjon og død). Kontrollgruppen fra GALA ble selektert utifra prespesifiserte kriterier som tilsvarte inklusjonskriteriene i maraliksibat-studiene. Sammenligningen ble også sendt inn til EMA som del av søknaden om markedsføringstillatelse. EMA beskriver i EPAR at baseline karakteristika for pasientgruppene generelt var sammenlignbare, men at median gallesyrenivå var høyere i maraliksibatgruppen. Gallesyrenivå i kontrollgruppen var imidlertid usikkert på grunn av manglende data hos 85 % av pasientene. Gallesyrenivå er en sentral parameter i vurderingen av om disse pasientene har sammenlignbar sykdom. En ujustert sammenligning mot en historisk kontroll er i tillegg generelt svært usikker. Det kan for eksempel være forskjeller i hvilke pasienter som er rekruttert, og dermed risiko for at ukjente faktorer påvirker resultatet. EMA vurderte at sammenligningen på grunn av betydelig metodologisk usikkerhet ikke var egnet til å dokumentere effekt av maraliksibat på kolestatisk leversykdom. Indikasjonen ble i løpet av MT-vurderingen endret fra å omfatte kolestatisk leversykdom til kolestatisk kløe. DMP har derfor ikke lagt sammenligningen til grunn i vurderingen.

Effekten hos spebarn er særlig usikker da ICONIC kun inkluderte barn fra 1 år. Godkjent indikasjon inkluderer barn fra 2 måneder basert på studien LUM001-801. Denne var en åpen studie med kun 13 ukers varighet med 8 barn under 1 år. Ytterligere data hos spebarn skal leveres som del av forpliktelsen for den betingede MT.

En annen forpliktelse for den betingede MT'en er at firma skal levere resultater fra observasjonsstudien LEAP, som inkluderer pasienter som får foreskrevet maraliksibat i klinisk praksis, for å karakterisere videre effekt og sikkerhet.

1.2 Resultater fra ICONIC

31 pasienter ble inkludert i studien. To pasienter avsluttet behandling i løpet av den 18 uker lange åpne innledningsfasen grunnet uønskede hendelser som ikke var relatert til maraliksibat. 29 pasienter, hvorav 13 randomisert til maraliksibat og 16 til placebo, fullførte den 4 uker lange placebokontrollerte RDW (randomized dose withdrawal)-fasen. I den påfølgende åpne fasen fram til uke 48 avsluttet én pasient behandling grunnet høyt nivå av bilirubin. 23 pasienter fortsatte i forlengelsesfasen av studien, mens samtykke manglet for de resterende 6 pasientene. I løpet av forlengelsesfasen avsluttet 7 pasienter pga. uønskede hendelser (2 pasienter), legens avgjørelse (1 pasient), omsorgspersonens avgjørelse (1 pasient) og manglende samtykke (4 pasienter). 15 pasienter var inkludert i uke 204-analysen.

1.2.1 Pasientkarakteristika

Pasientene var i gjennomsnitt 5,4 år gamle (1 til 15 år), og 61 % var gutter. De hadde i gjennomsnitt redusert vekt og høydevekst (z-scores henholdsvis -1,7 (1,18) and -1,7 (1,34)) og gjennomsnittlig kløeskår var 2,9 (standardavvik 0,55). De fleste (94 %) brukte andre legemidler mot kløe i tillegg til maraliksibat i studien. Ursodeoksykolsyre (81 %) og rifampicin (74 %) var vanligst brukt.

Tabell 3 Pasientkarakteristika ved baseline fra ICONIC-studien (fra innsendt dokumentasjon)

Parameter/ Category	Baseline all participants MRX (n=31)	Baseline MRX-MRX-MRX group MRX (n=13)	Baseline MRX-PBO-MRX group Placebo (n=16)
Age, in years ^a			
Mean (SD)	5.4 (4.2)	5.5 (5.0)	5.8 (3.7)
Median (IQR)	5 (2.0 – 7.0)	4 (2.0 – 7.0)	5 (3.5 – 8.0)
Sex (males), n (%)	19 (61)	9 (69)	10 (63)
Genotyped mutation within <i>JAG1</i>, n (%)	31 (100)	13 (100)	16 (100)
ALGS Family History, n (%)	8 (26)	1 (8)	7 (44)
Presence of bile duct paucity, n (%)	18 (58)	4 (31)	12 (75)
Additional criteria/features of ALGS, n (%)			
Chronic cholestasis	31 (100)	13 (100)	16 (100)
Heart disease	29 (94)	12 (92)	15 (94)
Renal abnormalities	12 (39)	4 (31)	8 (50)
Vascular abnormalities	5 (16)	1 (8)	3 (19)

Bone abnormalities	17 (55)	7 (54)	9 (56)
Ocular abnormalities	17 (55)	7 (54)	8 (50)
Characteristic facial features	29 (94)	12 (92)	15 (94)
ItchRO (Obs) Weekly Morning Average Severity score			
Mean (SD)	2.9 (0.5)	2.9 (0.5)	2.9 (0.6)
Median (IQR)	3.0 (2.4–3.3)	2.8 (2.4–3.3)	3.0 (2.5–3.3)
Clinician Scratch Scale Score			
Mean (SD)	3.3 (0.9)	0.3 (1.1)	3.5 (0.7)
Median (IQR)	4.0 (3.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)	4.0 (3.0–4.0)
Clinician Xanthoma Scale Score, mean (SD)	0.9 (1.3)	1.0 (1.3)	0.9 (1.3)
Participants presenting with xanthomas, n (%)	14 (45)	7 (54)	7 (44)
Total PedsQL Parent Scale score, mean (SD)	61 (17.0)	65 (13.8)	56 (17.8)
Serum bile acids (µmol/L)			
Mean (SD)	283 (211)	318 (234)	250 (197)
Median (IQR)	276 (79–479)	335 (79–412)	196 (79–460)
Alkaline phosphatase (U/L), mean (SD)	601 (275)	638 (386)	585 (169)
Alanine Aminotransferase (U/L), mean (SD)	181 (109)	218 (150)	147 (55)
Aspartate Aminotransferase (U/L), mean (SD)	168 (76)	172 (76)	147 (61)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L), mean (SD)	508 (389)	614 (482)	404 (300)
Total bilirubin (µmol/L)			
Mean (SD)	104.2 (98.9);	111.5 (112.4)	82.6 (72.9)
Median (IQR)	78.7 (23.9–148.8)	78.7 (13.7–152.2)	48.7 (26.5–135.9)
Direct bilirubin (µmol/L)			
Mean (SD)	78.2 (62.7)	80.2 (64.9)	69.0 (61.4)
Median (IQR)	70.1 (13.7–138.5)	70.1 (13.7–138.5)	46.2 (12.8–123.1)
Cholesterol (mmol/L)			

Mean (SD)	13.3 (10.9)	14.4 (14.3)	11.9 (8.2)
Median (IQR)	8.5 (7.3–14.1)	8.4 (7.6–11.6)	9.1 (7.3–12.6)
7α-C4 (nmol/L)			
Mean (SD)	25.8 (36.6)	36.9 (49.7)	16.3 (21.8)
Median (IQR)	11.3 (4.5–31.5)	19.0 (10.0–31.5)	7.3 (3.5–19.3)
FGF-19 (pmol/L)			
Mean (SD)	27.4 (60.1)	30.5 (69.4)	26.1 (55.5)
Median (IQR)	8.4 (4.0–17.3)	9.4 (4.0–17.3)	7.7 (4.3–21.4)

7α-C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; FGF-19: fibroblast growth factor-19; ItchRO (Obs): Itch Reported Outcome (Observer)

Vurdering av om studiepopulasjonen er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis

De siste 21 årene er det 15 barn med Alagilles syndrom som har blitt fulgt opp ved Rikshospitalet, som ikke er et nasjonalt kompetansesenter, men hvor alle med Alagilles henvises og følges opp minst én gang årlig. Av de 11 pasientene som er under 18 år og som følges opp i dag, vurderer medisinsk fagekspert at totalt ■■■ kunne vært aktuelle for behandling med maraliksibat. ■■■ av pasientene har per i dag fått gallestomi eller levertransplantasjon, dvs. at de ikke lenger er aktuelle for maraliksibat, men ville kunne vært det på tidspunktet før transplantasjonen/gallestomien. Basert på disse pasientene vurderer medisinske fagekspert at studiepasientene generelt ser ut til å være representative for norske pasienter som er aktuelle for behandling med maraliksibat. De norske pasientene har alle hatt høyt nivå av gallesyre (over 100 µmol/l, gjerne 200-300 µmol/l) ifølge medisinsk fagekspert. Studiepasientene hadde i gjennomsnitt 283 µmol/l. De norske pasientene er i alderen 1-10 år. Gjennomsnittsalder som i studien, rundt 5 år, er trolig representativt.

1.2.2 Effekt

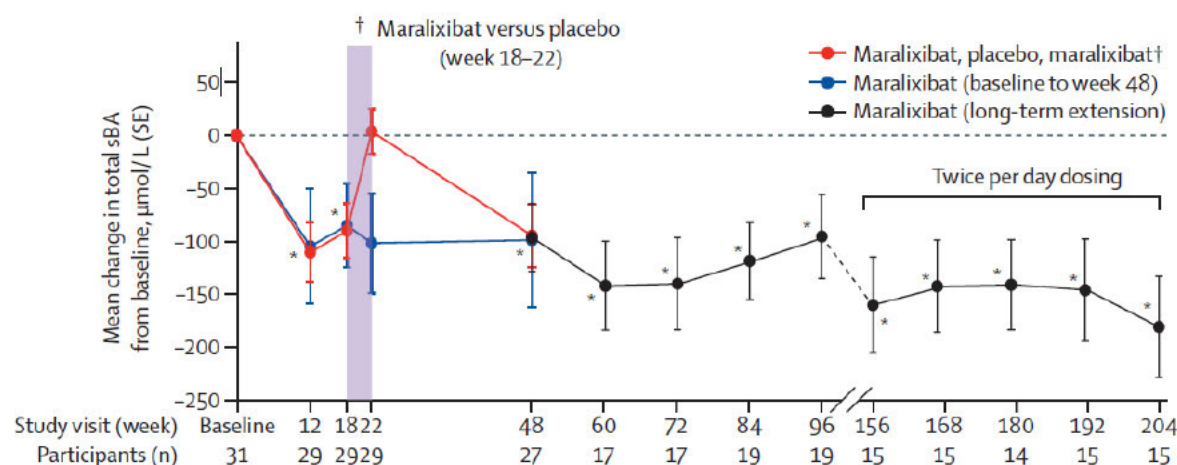
1.2.2.1 Gallesyrenivå i serum (sBA)

Det primære endepunktet i ICONIC-studien var forskjell i endring i serum gallesyrenivå i den placebokontrollerte fasen (uke 18-22) mellom de som fortsatt fikk maraliksibat og de som fikk placebo, målt i mITT (modified ITT)-populasjonen, dvs. pasienter som hadde fått minst 50 % reduksjon i serum gallesyrenivå fra grunnlinje til uke 12 eller 18 (n = 15). Pasientene som fikk placebo (n = 10) hadde en gjennomsnittlig økning i serum gallesyrenivå på 96 µmol/l, mens pasienter som fortsatt fikk maraliksibat (n = 5) hadde i gjennomsnitt en reduksjon på 22 µmol/l, som ga en statistisk signifikant forskjell i LS gjennomsnittlig endring mellom gruppene (p = 0,0464). Se Tabell 4.

Tabell 4 Forskjell i endring i serum gallesyre mellom pasienter som fikk maralixibat og placebo i den randomiserte fasen i mITT-populasjonen (fra innsendt dokumentasjon).

Previous responders (mITT) (n=15)	Maralixibat group (MRX-MRX-MRX) (n=5)	Placebo group (MRX-PBO-MRX) (n=10)
LS Mean during RWP (SE) ($\mu\text{mol/L}$)	-21.73 (43.125)	+95.55 (30.488)
95% Confidence Interval	-115.69 to 72.23	29.12 to 161.97
LS Mean Change between groups (SE of the Mean)	-117,28 (52,828)	
95% CI for LS Mean Change	-232,38 to -2,18	
p-value (Difference**)	p=0.0464	

Figur 1 viser endring i serum gallesyre fra baseline for ITT-populasjonen i hele studieperioden inkludert forlengelsesfasen. I forlengelsesfasen (uke 156-204) fikk pasienter som hadde høye serum gallesyrenivåer ($> \text{ULN}$, upper level of normal, $8 \mu\text{mol/l}$) eller kløe (ItchRO (Obs) $\geq 1,5$) økt doseringsfrekvensen av maralixibat til 2 ganger daglig, noe som gjaldt 14 av de 16 gjenværende studiepasientene.



Figur 1 Gjennomsnittlig endring fra baseline i serum gallesyrenivå for ITT-populasjonen over tid (fra innsendt dokumentasjon, modifisert fra Gonzales et al 2021 (3)).

*95% CI excludes zero (compared with baseline, overall population (ITT); maralixibat treatment group vs placebo group).

†The maralixibat, placebo, maralixibat group (n=16) received placebo during the RWP (red-shaded area), and the maralixibat treatment group (n=13) continued to receive maralixibat.

Note: Dashed line depicts data not shown between Weeks 96 and 156. 12 patients went to twice per day dosing based on raised sBA in the open-label extension.

Abbreviations: sBA, serum bile acid; SE, standard error.

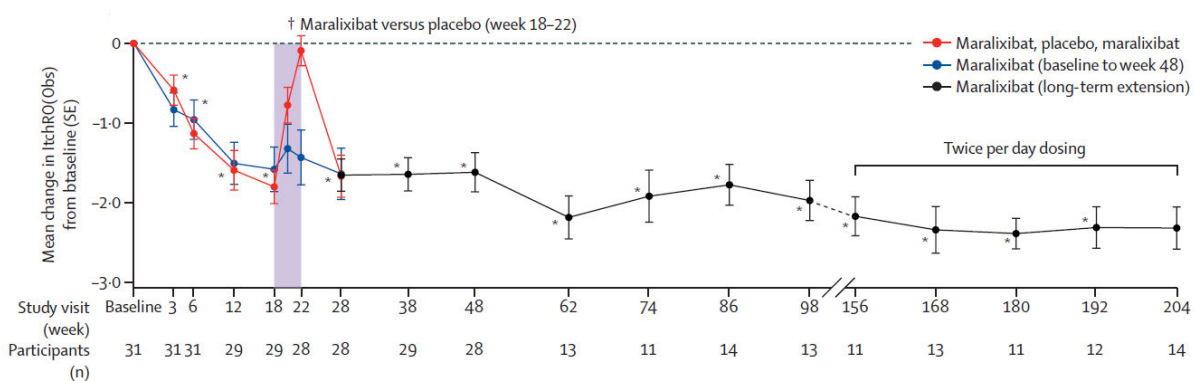
1.2.2.2 Reduksjon i kløe

Kløe ble målt ved ItchRO (Itch reported outcome) og CSS (Clinician scratch scale). ItchRO er et verktøy som er utviklet for å måle kløe hos barn med Alagilles syndrom. Det er en 5-poengs kløeskala som går fra 0 (ingen kløe) til 4 (ekstrem kløe). Kløe ble vurdert av både en omsorgsperson (ItchRO (Obs, observer)) og

av pasienten selv (ItchRO (Pt, *patient*)), ved bruk av en elektronisk dagbok. ItchRO (Pt) ble ikke gjennomført hos barn under 5 år, og barn 5-9 år fikk hjelp av en omsorgsperson.

Kløe ble også vurdert av lege ved hjelp av CSS (*clinician scratch scale*), hvor det hovedsakelig er synlige tegn og skader på huden på grunn av kløe som vurderes. CSS er en 5-poengs skala fra 0 til 4 hvor 0 = ingen, 1 = gniing eller mild skraping når udistrahert, 2 = aktiv kløing uten tydelig hudskade, 3 = tydelig hudskade, 4 = kutan mutilasjon, blødning, tydelig arr.

I løpet av den åpne innledningsfasen ble det målt en reduksjon i kløe i ITT-populasjonen. Gjennomsnittlig endring fra baseline var -1,7 poeng på ItchRO (Obs), 95 % konfidensintervall -2,1 til 1,4. Se Figur 2.



Figur 2 Endring i kløe (ItchRO(Obs)) over tid i ITT-populasjonen (fra innsendt dokumentasjon, modifisert fra Gonzales et al 2021).

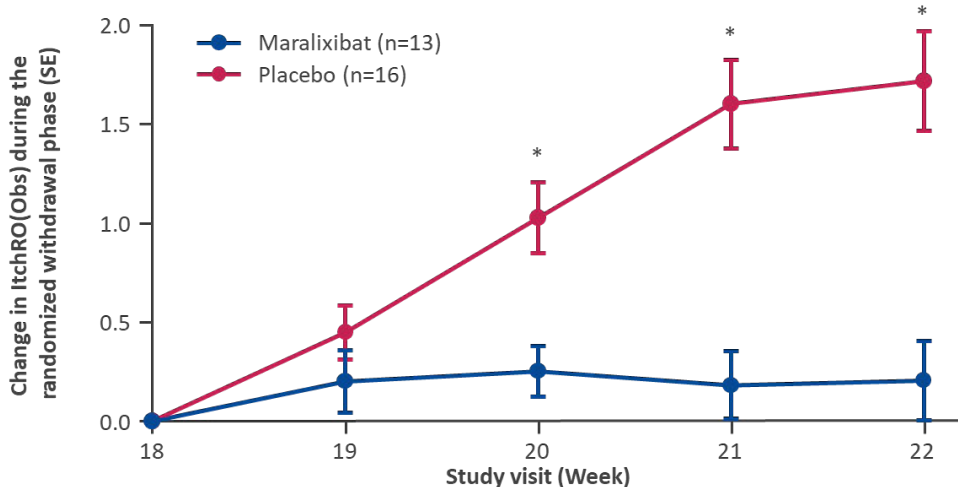
*95% CI excludes zero (compared with baseline, overall population (ITT)).

†The maralixibat, placebo, maralixibat group (n=16) received placebo during the RWP (purple-shaded area), whereas the maralixibat treatment group (n=13) continued to receive maralixibat.

Note: Dashed lines represent data not shown between Week 98 to Week 156. Asterisks in represent paired t-test comparing the change from baseline (testing if the change was equal to zero or not). 12 patients went to twice per day dosing on the basis of raised sBA in the open-label extension.

SE: standard error.

Figur 3 viser at pasientene som deretter fikk placebo i den randomiserte seponeringsfasen igjen fikk økt kløe i motsetning til pasientene som fortsatt fikk maralixibat.



Figur 3 Endring i kløe (ItchRO (Obs)) i den randomiserte seponeringsfasen uke 18-22 (fra innsendt dokumentasjon, modifisert fra Gonzales et al 2021).

Tabell 5 viser lignende resultater for ItchRO (Pt) og CSS, vurdert av henholdsvis pasienten selv og lege.

Tabell 5 Endring i kløe fra baseline til uke 204 målt ved ItchRO (Obs), ItchRO (Pt) og CSS (fra innsendt dokumentasjon, modifisert fra Gonzales et al 2021).

	Change from baseline at Week 18	Change during the randomized withdrawal window phase (RWP)		Maralixibat-placebo comparison (Week 22)	Change from baseline to Week 48	Change from baseline to Week 204
	MRX (n=29)	MRX (n=13)	Placebo (n=16)	NA	MRX (n=27)	MRX (n=15)
ItchRO (Obs) Weekly morning average	-1.7 (-2.1 to -1.4) *	0.2 (-0.3 to 0.7)	1.7 (1.2 to 2.2) *	-1.5 (-2.1 to -0.8) *	-1.6 (-2.1 to -1.1) *	-2.3 (-2.9 to -1.7) *
ItchRO (Pt) Weekly morning average‡	-2.1 (-2.6 to -1.5) *	-0.1 (-1.4 to 1.2)	1.8 (0.9 to 2.7) *	-2.0 (-3.0 to -1.0) *	-2.3 (-2.8 to -1.7) *	-2.4 (-3.5 to -1.3) *
CSS score	-1.8 (-2.3 to -1.2) *	0.4 (-0.4 to 1.1)	1.6 (0.7 to 2.4) *	-0.9 (-1.8 to 0.1) *	-1.8 (-2.3 to -1.3) *	-2.3 (-3.0 to -1.7) *

Data are mean (95% CI). *Significant 95% CIs (that exclude 0).

‡Numbers for this row are as follows: change from baseline at Week 18 (n=14), change during the randomised withdrawal window period (Weeks 19–22; n=5), maralixibat-placebo comparison (Week 22; n=9), change from baseline to Week 48 (n=14), change from baseline to Week 204 (n=6).

Values shown are for the overall study population, including but not limited to the 15 participants who achieved prespecified criteria for inclusion in the primary endpoint analyses. All analyses, with exception of the maralixibat-placebo comparison, were made based on within group comparisons.

Mean difference and 95% CI are the least square mean difference from a repeated measures ANCOVA model that includes treatment groups a fixed effect and baseline value as a covariate. As a result, the least square mean difference is not equal to the difference of the individual treatment groups in the two columns to the left.

Abbreviations: CSS: Clinician Scratch Scale; ItchRO (Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO (Pt): Itch Reported Outcome (Patient); NA: not applicable.

1.2.2.3 Andre sekundære og eksplorative endepunkter

Tabell 6 viser resultater fra utvalgte sekundære og eksplorative utfallsmål.

Tabell 6 Resultater fra ulike utfallsmål fra baseline til uke 204 (ITT-populasjonen)

	Change from baseline at Week 18	Change during the randomized withdrawal window phase (RWP)		Maralixibat-placebo comparison (Week 22)	Change from baseline to Week 48	Change from baseline to Week 204
	MRX (n=29)	MRX (n=13)	Placebo (n=16)	NA	MRX (n=27)	MRX (n=15)
CXS score, with xanthoma at baseline (n=14)	-0.4 (-0.9 to 0.1) *	NA§	NA§	NA§	-0.9 (-1.3 to -0.5) *	-1.5 (-2.4 to -0.6) *
Growth (height), Z score	0.12 (-0.04 to 0.29)	NA§	NA§	NA§	0.18 (-0.02 to 0.37)	0.40 (0.12 to 0.69) *
Growth (weight), Z score	0.02 (-0.10 to 0.14)	NA§	NA§	NA§	0.02 (-0.15 to 0.18)	0.16 (-0.25 to 0.58)
Cholesterol, mmol/L	-2.3 (-3.6 to -0.9) *	0.3 (-0.5 to 1.0)	2 (0.3 to 3.4) *	-1.9 (-3.5 to -0.4) *	-1.6 (-2.7 to -0.5) *	-3.7 (-5.9 to -1.6) *
Cholesterol (7α-C4), nmol/L	35.1 (12.1 to 58.1) *	-16.5 (-55.3 to 22.3)	-20.4 (-48.2 to 7.4)	31.1 (1.0 to 61.3) *	21.3 (-2.0 to 44.7)	40.9 (15.5 to 66.2) *
Fibroblast growth factor (FGF-19), pmol/L	-19.9 (-40.2 to 0.4)	NA§	NA§	NA§	-16.1 (-38.7 to 6.6)	-9.5 (-17.2 to -1.8) *

Adapted from Gonzales E, et al. *Lancet* 2021; 398:1581–1592 (3).

Data are mean (95% CI). *Significant 95% CIs (that exclude 0).

§The duration of the time window was insufficient to generate clinically meaningful data.

Values shown are for the overall study population, including but not limited to the 15 participants who achieved prespecified criteria for inclusion in the primary endpoint analyses. All analyses, with exception of the maralixibat–placebo comparison, were made based on within group comparisons. Mean difference and 95% CI are the least square mean difference from a repeated measures ANCOVA model that includes treatment groups a fixed effect and baseline value as a covariate. As a result, the least square mean difference is not equal to the difference of the individual treatment groups in the two columns to the left.

Abbreviations: 7α-C4: 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; CSS: Clinician Scratch Scale; CXS: Clinician Xanthoma Scale; FGF-19: fibroblast growth factor-19; ItchRO (Obs): Itch Reported Outcome (Observer); ItchRO (Pt): Itch Reported Outcome (Patient); NA: not applicable; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; sBA: serum bile acid.

CXS (Clinician Xanthoma Severity)-skår måler hvor mye xantomer en pasient har og i hvilken grad de begrenser aktivitet. Xantomer er fettavleiringer i hud som framstår som klumper, som er en følge av hyperkolesterolemi på grunn av kolestase. Xantomer kan være en psykisk belastning når de er lokalisert på synlige deler av kroppen og også hindre fysisk funksjon. CXS er en 5-poengsskala hvor 0 = ingen xantomer, 1 = færre enn 20, 2 = mer enn 20 xantomer som ikke påvirker aktivitet, 3 = mange xantomer som påvirker ansikt eller ekstremiteter grunnet antall eller størrelse, 4 = xantomer som påvirker funksjon (f.eks. bruk av hender eller gange) grunnet størrelse eller mengde.

Det ble målt en bedring i CXS blant de 14 pasienter i ICONIC som hadde xantomer ved studiestart. Gjennomsnittlig reduksjon i CXS-skår (95 % konfidensintervall) var -0,4 (-0,9, 0,1) etter 18 uker, -0,9 (-1,3, -0,5) etter 48 uker og -1,5 (-2,4, -0,6) etter 204 uker.

Leverfunksjonsmarkører ble også målt i ICONIC med tanke på leverkomplikasjoner som følge av kolestase. Det ble ikke sett endringer av stor betydning i total eller direkte bilirubin eller alanin aminotransferase (ALAT), bortsett fra etter 204 uker hvor det var 15 pasienter igjen i studien og det ble målt en statistisk signifikant reduksjon i direkte bilirubin. Det ble også målt en reduksjon i kolesterol, som vil forventes som et resultat av reduksjon i serum gallesyre. I den randomiserte seponeringsfasen hadde pasienter som fortsatt fikk maraliksibat en reduksjon i kolesterol på 0,3 mmol/l, mens de som fikk placebo hadde en økning på 2 mmol/l.

Det ble målt en forbedring i **Z-skår (avvik fra populasjonsgjennomsnitt) for høyde** etter 48 uker, og ytterligere forbedring etter 204 uker, basert på de 15 pasientene som da var igjen i studien.

1.2.3 Livskvalitet

Livskvalitet ble målt med PedsQL spørreskjema, som er laget for å vurdere livskvalitet relatert til fysisk helse, emosjonell helse, sosial fungering og skolegang hos barn og ungdom. Hvert tema har fem nivåer (fra 0 til 4) hvor 4 betyr best livskvalitet. I resultatene indikerer høyere skår bedre livskvalitet og 0-4 skalaen er omregnet til en skala fra 0-100. PedsQL finnes i ulike versjoner tilpasset ulike aldre. I ICONIC ble det benyttet en versjon som besvares av omsorgsperson (PedsQL Core (Parent)). Gjennomsnittlig skår var 61 ved baseline i ITT-populasjonen. PedsQL multidimensjonal fatigue-skala, som måler generell fatigue, søvn/hvile-fatigue og mental fatigue, ble også brukt.

For begge PedsQL-skalaene ble det målt statistisk signifikant bedring etter 18, 48 og 204 uker, men ingen forskjell mellom placebo og maraliksibat i den randomiserte seponeringsfasen.

Tabell 7 Gjennomsnittlig endring fra baseline i livskvalitet (PedsQL) over tid (fra innsendt dokumentasjon)

	Change from baseline at Week 18	Change during the randomized withdrawal window phase (RWP)		Maralixibat-placebo comparison (Week 22)	Change from baseline to Week 48	Change from baseline to Week 204
	MRX (n=29)	MRX (n=13)	Placebo (n=16)	NA	MRX (n=27)	MRX (n=15)
Quality of Life, PedsQL Core (parent)	11 (4 to 17) *	-8 (-17 to 1)	-8 (-17 to 0)	2 (-10 to 15) *	9 (2 to 16) *	9 (-2 to 21)
Fatigue, PedsQL Multidimensional Fatigue Scale	20 (9 to 32) *	-4 (-17 to 10)	-17 (-36 to 3)	14 (-3 to 31)	20 (9 to 32) *	17 (6 to 29) *

Student's t-test used to test if mean change was statistically significant. Data are mean (95% CI). *Significant 95% CIs (that exclude 0).

1.2.4 Sikkerhet

Tabell 8 viser oversikt over sikkerhetsdata i ICONIC-studien. Nesten alle pasientene opplevde bivirkninger, men få bivirkninger krevde tiltak eller seponering av behandlingen.

Tabell 8 Oversikt over sikkerhetsdata fra ICONIC-studien (fra innsendt dokumentasjon).

	Open-label period (baseline to Week 18)	Randomized withdrawal window phase (RWP)		Stable-dosing period (Week 23-48)	Long-term extension (weeks 48 to 204)
	MRX (N=31)	MRX (N = 13)	Placebo (n = 16)	MRX (N=29)	MRX (N=23)
Participants with 1 or more treatment emergent adverse event	30 (97%)	7 (54%)	12 (75%)	25 (86%)	23 (100%)
Treatment emergent adverse events potentially related to study drug*	12 (39%)	1 (8%)	3 (19)	1 (3%)	8 (35 %)
Treatment emergent adverse events leading to study drug discontinuation†	2 (7%)	0	0	1 (3%)	2 (9%)
Serious adverse events	4 (13%)	1 (8%)	1 (6%)	5 (17%)	6 (26%)
Serious adverse events potentially related to study drug*	0	0	0	0	0

Adapted from Gonzales E, et al. *Lancet* 2021; 398:1581–1592 (3).

Data are n (%).

*Any treatment emergent or serious adverse event that was determined by an investigator as related or possibly related to the study drug is considered as potentially related to the study drug.

†**Open-label period of the study:** one participant discontinued for a serious adverse event deemed unrelated to maralixibat by the investigator (post-traumatic epidural and subdural haematomas), one participant discontinued for a treatment emergent adverse event deemed possibly related to maralixibat by the investigator (staphylococcal hand infection).

Stable dosing period: one participant discontinued due to a treatment emergent adverse event deemed unrelated to maralixibat by the investigator (increased serum bilirubin levels).

Long-term extension: 1 participant discontinued due to a TEAE deemed unrelated to maralixibat by the investigator (acute renal failure), and 1 participant discontinued due to ALT elevations considered possibly related to study medication by the investigator. A third discontinuation occurred after the period reported here (Week 213) due to an ALT elevation considered related to study drug.

EMA konkluderer i EPAR at maraliksibat generelt tolereres godt. De vanligste bivirkningene er diare, magesmerter og oppkast. De aller fleste bivirkningene rapportert i studiene var milde eller moderate og gikk over uten tiltak (4). Sikkerhetsprofilen er imidlertid usikker, da den er basert på en hittil liten pasientpopulasjon, spesielt hos de minste barna. Maraliksibat virker i tarmen, og absorberes i liten grad systemisk, noe som reduserer risiko for bivirkninger. Videre karakterisering av sikkerhetsprofilen er del av kravene til den betingede markedsføringstillatelsen, gjennom observasjonsstudien LEAP (MRX-310). I de kliniske studiene ble det observert asymptomatiske økninger i leververdier (ALAT) hos noen pasienter. I preparatomtalen anbefales det derfor å overvåke leververdier med tanke på potensiell leverskade, og MT-innehaver er forpliktet til å undersøke videre om de rapporterte målingene er bivirkninger av maraliksibat eller en konsekvens av sykdommen.

2. Legemiddelkostnader

Dosering av maraliksibat

Anbefalt dose i preparatomtalen er 190 µg/kg/dag som startdose de første 7 dagene, deretter 380 µg/kg/dag. Det antas en gjennomsnittlig pasientvekt på om lag 16 kg, basert på at gjennomsnittsalder i ICONIC-studien var 5,4 år, som de medisinske fagekspertene vurderer som rimelig.

Årlige legemiddelkostnader

Tabell 9 viser årlige kostnader for maraliksibat og de ulike legemidlene som utgjør dagens behandling. Beregningen for maraliksibat inkluderer startdosering den første uken, slik at kostnaden blir litt høyere for de påfølgende årene (3 040 187 NOK). DMP vurderer likevel at beregnet pris i tabellen er et rimelig årlig anslag, da det uansett kan bli aktuelt med behandlingspauser og eventuelt ny startdosering ved oppstart. De ulike legemidlene som utgjør dagens behandling forsøkes sekvensielt og maraliksibat vil først og fremst gis istedenfor disse når de ikke har gitt tilstrekkelig effekt ifølge de medisinske fagekspertene.

Tabell 9 Legemiddelkostnader for maraliksibat og dagens behandling (for en gjennomsnittlig pasient som antas å veie 16 kg)

	Pakningsstørrelse	Daglig dose	Pris per pakning (AUP inkl. mva.)	Pris per dag (inkl. mva.)	Pris per år (inkl. mva.)
Livmarli (maraliksibat):	30 ml (9,5 mg/ml)	190 µg/kg/dag i 7 dager, deretter 380 µg/kg/dag	390 435 NOK	8 329 NOK (etter startdosering)	3 011 035 NOK
Dagens behandling:					
Ursodeoksykolsyre (Ursofalk mikstur)	250 ml (50 mg/ml)	300 mg	344,70 NOK	8,28 NOK	3 019 NOK
Rifampicin (Rimactan)	100 x 150 mg	150 mg	837 NOK	8,37 NOK	3 055 NOK
Kolestyramin (Questran)	50 x 4 g	4 g	232,50 NOK	4,65 NOK	1 697 NOK

Legemiddelkostnaden for maraliksibat vil i stor grad avhenge av alder og kroppsvekt til pasienten. I Tabell 10 er årlig kostnad ved økende kroppsvekt, inkluderte den antatte gjennomsnittsvekten på om lag 16 kg presentert.

Tabell 10 Legemiddelkostnader for maraliksibat (1. år) ved ulike kroppsvekt

Vekt		Pris per år (inkl. mva.)
5 kg	Gjennomsnittlig vekt for barn på 2-3 måneder	940 948
16 kg	Antatt vekt for gjennomsnittlig pasient. Gjennomsnittlig vekt i ICONIC-studien	3 011 035
40 kg	Gjennomsnittlig vekt for barn på 10-11 år	7 527 587
70 kg	Gjennomsnittlig vekt for ungdom på 15-17 år	13 173 277

Andre kostnader

Maraliksibat er en mikstur som tas oralt hjemme, slik at behandlingen ikke medfører kostnader til administrasjon. Behandlingen antas heller ikke å medføre behov for ekstra oppfølging utover oppfølging pasientene allerede får i dag.

3. Budsjettkonsekvenser

3.1 Pasientantall

De medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med oppgir at de kjenner til at det er totalt 11 pasienter under 18 år med Alagilles syndrom i Norge i dag, hvorav ■ er blitt transplantert og ■ har gallestomi. Av de ■ resterende vurderer de at ■ pasienter er aktuelle for behandling, og at alle aktuelle pasienter vil tilbys behandlingen når den blir tilgjengelig, dvs. ikke et gradvis markedsopptak. De anslår videre at det vil tilkomme én ny aktuell pasient hvert tredje år. På bakgrunn av dette anslår DMP pasientantall for de neste fem årene som angitt i Tabell 11. Tallene er usikre, da antall nye pasienter er usikkert og tallene forutsetter kontinuerlig bruk. Tallene kan evt. bli lavere hvis noen pasienter avslutter behandling på grunn av bivirkninger eller redusert behandlingsbehov. På sikt kan pasientantallet bli høyere enn dagens tall fordi en del av dagens pasienter allerede har fått transplantasjon/stomi, og derfor ikke er aktuelle for maraliksibat. Eventuelle start- og stoppkriterier kan også påvirke pasientantallet.

Tabell 11 Forventet pasientantall som behandles med maraliksibat (Livmarli) de neste fem årene

	2025	2026	2027	2028	2029
Maraliksibat (Livmarli)	2	3	3	3	4

3.2 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen av å innføre Livmarli er vist i Tabell 12 og forutsetter pasientantall som vist i Tabell 11. Beregningene er forenklede og usikre, og avhenger av pasientantall, behandlingens lengde og alder (vekt) av pasientene som behandles. Kostnader for dagens behandling er ikke hensyntatt da de er ubetydelige sammenlignet med kostnaden for Livmarli (se Tabell 9).

Tabell 12 Budsjettkonsekvenser av å innføre Livmarli de neste fem årene, basert på AUP inkl. mva. og gjennomsnittlig vekt på 16,3 kg.

	2025	2026	2027	2028	2029
Budsjettvirkning	6 022 069	9 033 104	9 033 104	9 033 104	12 044 139

4. Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

For særskilt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenlignet med andre tiltak, som beskrevet i Prioriteringsmeldingen. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand, jf. [notat](#) på DMP sin nettside:

- 1) Særskilt liten pasientgruppe:** Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel, mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel
- 2) Svært alvorlig tilstand:** Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår
- 3) Stor forventet nytte av legemidlet:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

Kriterium 1 Særskilt liten pasientgruppe:

Maraliksibat har fått status som «orphan medicine» av europeiske legemiddelmyndigheter, noe som krever at færre enn 5 av 10 000 personer har sykdommen. I EPAR for Livmarli antas en prevalens av Alagilles syndrom på 1:70 000. Det angis at estimatene varierer fra 1:30 000 til 1:100 000 (4). Det er pasientantallet for legemiddelets totale bruksområde, og ikke kun for indikasjonen for Alagilles syndrom som vurderes her, som må oppfylles i punkt 1. For PFIC, som også omfattes av godkjent indikasjon for Livmarli, oppgis en prevalens på mellom 1:50 000 og 1:100 000 (8). Totalt pasientantall i Norge er 160 hvis man legger til grunn en prevalens på 1:70 000 for hver av indikasjonene. Kun rundt halvparten av pasientene med Alagilles har kløe, slik at pasientantallet som dekkes av Alagilles-indikasjonen vil være lavere. Det kan ikke utelukkes at det totale pasientantallet som dekkes av godkjent bruksområde i Norge er over 50 pasienter. Det er også mulig at bruksområdet vil utvides til andre kolestasesykdommer i fremtiden. Dersom man kun ser på antall pasienter som forventes å bruke legemiddelet i klinisk praksis, basert på anslag fra medisinske fageksperter, er tallet betydelig lavere, rundt 4 pasienter årlig med Alagilles syndrom og 10 pasienter med PFIC basert på metodevurdering av odeviksibat, en annen IBAT-hemmer med tilsvarende PFIC-indikasjon (9).

Kriterium 2 Svært alvorlig tilstand:

Som beskrevet under avsnittet om alvorlighet har DMP ikke kvantifisert alvorlighetsgraden av Alagilles syndrom i denne metodevurderingen. I henhold til godkjent indikasjon er det kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom som er vurdert. Kolestatisk kløe i seg selv gir ikke et høyt absolutt prognosetap. Alagilles syndrom er imidlertid en alvorlig sykdom, hvor hjerte- og leverkomplikasjoner inkludert komplikasjoner etter levertransplantasjon kan medføre tidlig død. Alvorligheten vil variere mye mellom de individuelle pasientene, og DMP vurderer at det er usannsynlig at gjennomsnittlig prognosetap for alle pasienter med Alagilles syndrom er over 30 QALY, selv om det vil være det for de pasientene som er mest alvorlig rammet.

Kriterium 3 Stor forventet nytte:

I denne metodevurderingen er nytten av maraliksibat ved kolestatisk kløe ved Alagilles syndrom vurdert, i henhold til bestilling og godkjent indikasjon. Maraliksibat har vist klinisk relevant effekt på kløe, som kan ha stor betydning for livskvaliteten til pasienter som opplever alvorlig kløe. Dersom redusert kløe kan utsette eller forhindre transplantasjon hos små barn kan det redusere risikoen som transplantasjon hos små barn medfører. I henhold til bestilling er det i denne metodevurderingen ikke gjort noen beregning av antall

vunne leveår sammenlignet med dagens behandling, og kriteriet om stor forventet nytte kan ikke avgjøres. Med tanke på at det er effekt på kløe som legges til grunn er det lite sannsynlig at pasientgruppen vil oppnå en gjennomsnittlig nytte på over 2 vunne gode leveår, selv om det kan gjelde enkelte pasienter.

Referanser

1. UpToDate. Alagille syndrome[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/alagille-syndrome?search=alagille%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E27&usage_ty=pe=default&display_rank=1#H2609001258
2. 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;67(2):148-56.
3. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021;398(10311):1581-92.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Livmarli[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology* 2023;77(2):512-29.
6. Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, Magee JC, Ignacio RV, Huang S, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatol Commun* 2022;6(8):1922-33.
7. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W, Mogul DB, Loomes KM, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology* 2024;79(6):1279-92.
8. European Medicines Agency. Variation Assessment Report Livmarli Procedure No. EMEA/H/C/005857/II/0003/G[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/livmarli-h-c-005857-ii-0003-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Direktoratet for medisinske produkter. Metodevurdering ID2021_046: Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4a8bef/siteassets/documents/rapporter/id2021_046_odeviksibat_bylvay_progressiv-familiar-intrahepatisk-kolestase-fra-6-maneder_hurtig-metodevurdering-kun-offentlig-versjon.pdf

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent



Maralixibat (Livmarli) for the treatment of cholestatic pruritus in patients with Alagille syndrome (ALGS) aged 2 months and older

We welcome the opportunity to comment on the draft HTA report and have structured our comments into the following key points:

Feedback on DMP's assessment of the unmet need and disease burden of cholestatic pruritus in ALGS

Cholestatic pruritus is the primary and most debilitating symptom of Alagille syndrome (ALGS). Unlike common forms of itching, which are typically localized and transient, cholestatic pruritus is a relentless, systemic sensation caused by the accumulation of bile acids in the bloodstream due to impaired bile flow. It is not merely uncomfortable, it is tormenting.^{1,2} Children often scratch themselves to the point of bleeding, scarring, and skin mutilation. Many wake to blood-stained sheets, unable to sleep through the night, and spend their days in a state of exhaustion, irritability, and emotional distress.^{3,4} The severity of the itch leads to self-harm, social withdrawal, and psychological breakdowns.^{1,3} Caregivers describe their children as "never at rest," constantly scratching, crying, and unable to engage in normal childhood activities. The impact of pruritus on quality of life, sleep, and development is profound. Cholestatic pruritus is the leading indication for liver transplantation in ALGS, accounting for 69% of transplants among patients with complications of persistent cholestasis, even in the absence of liver failure.⁵ For some patients, effective reduction of pruritus may delay or even eliminate the need for liver transplantation, potentially translating into meaningful life-year gains. Historically, treatment options for ALGS-related liver disease have been limited to supportive care, focused on optimizing fat-soluble vitamin levels, nutritional support, and off-label use of antipruritic agents such as ursodeoxycholic acid, rifampicin, and cholestyramine. These therapies offer limited and often short-lived relief and are poorly tolerated in pediatric populations. Despite these measures, approximately 60% of patients undergo liver transplantation before adulthood.⁵ Native liver survival drops from 66.8% at age 5 to just 40.3% by age 18, with a median liver transplant age of only 2.8 years, underscoring the devastating impact of the disease in early childhood.⁵

In Norway, clinical experts report that in recent years, pruritus has been the primary indication for liver transplantation in all pediatric patients who underwent the procedure (n=4). Furthermore, post-transplant complications remain the leading cause of mortality in this population, underscoring the clinical imperative to defer transplantation for as long as clinically feasible, preferably beyond five years of age. This approach is consistently supported by hepatologists across other Nordic countries, who advocate for delaying liver transplantation (LTx) when possible. They emphasize that maralixibat represents a non-invasive, well-tolerated therapeutic option that can effectively reduce serum bile acid levels, alleviate cholestatic pruritus, and stabilize hepatic function, thereby reducing the need for early transplantation. Avoidance of early LTx is not only clinically advantageous but is often considered essential for optimizing long-term patient outcomes.

Maralixibat addresses this critical unmet need in a high-burden disease by offering a non-invasive, well-tolerated therapy that significantly reduces serum bile acid (sBA) levels and cholestatic pruritus, improves growth (e.g., height z-scores), resolves xanthomas, enhances sleep, reduces fatigue, improves health-related quality of life, and postpones the need for LTx.^{6,7} For these children and their families, maralixibat is not just a treatment, it is a critical therapeutic option.

¹ Kamath BM, Baker A, Howson R, Todorova L, Kerkar N. "Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):148-156. doi:10.1097/MPG.0000000000001958.

² Kamath BM, Yu W, Goodrich NP, Looney KM, Romero R, Hsu JJ, Leung DH, Spinner NB, Piccoli DA, Alonso EM, Gathers SL, Karpen SI, Mack CL, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Squires JF, Teckman J, Wang KS, Thompson R, Magee JC, Sokol RJ; Childhood Liver Disease Research Network (ChLDRN). Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun*. 2020 Jan 22;4(1):387-398. doi: 10.1002/hep4.1468. PMID: 33313463; PMCID: PMC7048675.

³ Kamath BM, Magee JC, et al. "Quality of life and health status in children with Alagille syndrome: A cross-sectional study." *Journal of Pediatrics*, 2015.

⁴ Elkofon SA, Emerick KM, Sincore JM, Alonso EM. "Health status of patients with Alagille syndrome." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2010;51(6):759-765.

⁵ Vardiel S, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*, 2023. 77(2): p. 512-529.

⁶ Gonzalez F, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hieron L, Glawicz D, Lacaille F, Lachaux A, Sturm F, Setchell KDR, Kennedy C, Dorenbaum A, Steinmetz J, Desai NK, Wardle AJ, Garner W, Vij R, Jackelin T, Sokol EM, Jacquemin E. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (CONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1581-1592. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00256-3. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34755627.

⁷ Hansen, S.E., et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology*, 2024. 79(6): p. 1279-1292.



Feedback on DMP's assessment of the rarity level of the ALGS condition

According to the DMP, the number of patients covered by the approved indication for maralixibat in ALGS is estimated to be between 50 and 80. However, clinical experts consulted by DMP report that there are currently 11 pediatric patients with ALGS in Norway, of whom two are considered eligible for treatment. We object to the DMP's estimation, as it appears to overstate both the prevalence of ALGS in Norway and the number of patients eligible for maralixibat under the approved indication (i.e., "maralixibat is indicated for the treatment of cholestatic pruritus in patients with ALGS aged 2 months and older").

In the absence of published epidemiological data specific to Norway, clinical expert opinion represents the most reliable and contextually appropriate source for estimating both the prevalent and treatment-eligible patient population for maralixibat in ALGS. Expert assessments are grounded in direct clinical experience, access to patient records, and an understanding of local diagnostic and treatment practices. Therefore, this approach is preferred over using prevalence-at-birth rates from publications that do not reflect the incidence at the national level in Norway.

Reliance on expert opinion ensures a more accurate and pragmatic approach to defining the target population for therapy, especially in rare diseases, where national registries are often lacking and literature-based prevalence figures may not reflect actual clinical need.

Feedback on the DMP's exclusion of the GALA-MRX comparative study from its assessment

Real-world evidence (RWE) is critical for demonstrating the long-term efficacy and potential disease-modifying effect of maralixibat in ALGS, a rare and progressive pediatric liver disease. In such conditions, long-term randomized controlled trials (RCTs) are often infeasible or unethical, making high-quality RWE indispensable.

The GALA-MRX study⁷ provides robust evidence of maralixibat's clinical benefit. Over six years of follow-up, maralixibat-treated patients experienced a 70% reduction in hepatic events (HR 0.305; 95% CI 0.189–0.491; $p < 0.0001$) compared to a well-matched historical control cohort from the GALA registry. This benefit is driven by sustained reductions in sBA, pruritus, and xanthomas, factors that contribute to delaying or avoiding liver transplantation. The study applied rigorous methodology, including Cox regression, propensity score matching, inverse probability of treatment weighting (IPTW), and average treatment effect in the treated (ATT) weighting, and adhered to STROBE and CONSORT standards.⁷ Clinical endpoints—including transplantation, surgical biliary diversion, death, and portal hypertension—were objective, meaningful, and directly relevant to disease progression. Importantly, the extended follow-up far exceeded typical trial durations, offering valuable insights into the durability of maralixibat's effect. Moreover, the study confirmed that early biomarker improvements, such as reductions in pruritus (>1 -point ItchRO-Obs), bilirubin, and sBA at week 48, were significantly associated with improved long-term outcomes, reinforcing maralixibat's role beyond symptomatic relief.⁷

Excluding the GALA-MRX study⁷ from the assessment is unjustified and weakens the overall evidence base. While regulatory bodies like the EMA require RCTs for marketing authorization, HTA agencies such as NoMA explicitly permit the use of RWE when it is methodologically sound and aligned with Good Clinical Practice (GCP). In fact, NoMA encourages the use of RWE to address evidence gaps, particularly in rare diseases where RCTs are often unfeasible. The GALA-MRX study meets these standards. Its transparent design, robust statistical methodology, and extensive sensitivity analyses directly address the typical limitations of observational research. It provides critical long-term data in ALGS, a setting where RCTs are not practical.

In rare pediatric diseases like ALGS, RWE is not merely supportive, it is essential. It enables comparative effectiveness assessments, reflects real-world clinical practice, and enhances the relevance and generalizability of findings. Therefore, we strongly advocate for its inclusion in the evaluation of maralixibat.