

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LIVMARLI (MARALIXIBAT)

Livmarli é indicado para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

20/01/2025

Livmarli (maralixibat)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 31/12/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Maralixibat

Nome do medicamento: Livmarli

Apresentação(ões): 1 frasco - 30 ml, solução oral, 9,5 mg/ml, nº registo 5852546

Titular da AIM: Mirum Pharmaceuticals International B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS), com idade igual ou superior a 2 meses.

A utilização do medicamento Livmarli está condicionada a um diagnóstico genético confirmatório para a indicação referida.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Livmarli (maralixibat) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Livmarli é indicado para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte, o medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: A utilização do medicamento Livmarli está condicionada a um diagnóstico genético confirmatório para a indicação referida.

O tratamento deverá ser interrompido em caso de não identificação de benefício terapêutico ao fim de 3 meses de tratamento, conforme consta no Resumo das Características do Medicamento.

Será efetuada uma monitorização junto das entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, dos dados de vida real de cada um dos doentes tratados com Livmarli.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica do medicamento Livmarli (maralixibat), face aos elevados rácios de custo-efetividade, devido ao facto de ser um medicamento órfão indicado para uma doença rara, procedeu-se a uma avaliação simplificada com recurso a análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A síndrome de Alagille (ALGS) é uma condição multissistémica autossómica dominante altamente heterogénea causada tipicamente por mutações conhecidas em um de dois genes: JAG1 (ALGS tipo 1) ou NOTCH2 (ALGS tipo 2).

Esta doença é considerada rara, sendo que os estudos existentes para determinação da sua incidência/prevalência são extremamente limitados. O primeiro estudo que estimou a incidência da doença foi realizado em 1977 na Austrália e consistiu na avaliação de todos os nascimentos numa região do país entre 1963 e 1974 e na identificação de todas as crianças com atresia biliar intra-hepática, a principal característica da doença. A incidência estimada foi de 1:70000 nados vivos. Nas últimas décadas, com o reconhecimento que a ALGS se caracteriza por um amplo espectro de sinais e sintomas clínicos, não só defeitos hepáticos, esta estimativa foi atualizada. Em 2003 foi realizado um estudo nos familiares de doentes com ALGS, tendo sido verificado que mesmo indivíduos com a mutação genética não apresentavam os critérios clínicos necessários para o diagnóstico. Desta forma foi feita uma revisão da incidência, considerando a possibilidade do número de diagnósticos ser inferior aos casos reportados, tendo sido estimada uma incidência entre 1:30000 e 1:50000 nados vivos. Não existem dados nacionais da incidência ALGS em Portugal. Em uma publicação apresentada no congresso nacional de pediatria, em 2022, num centro pediátrico terciário em Lisboa, sete doentes com ALGS eram seguidos em consulta ativamente nesse centro.

Como descrito anteriormente, a ALGS caracteriza-se por um amplo espectro de sinais e sintomas clínicos, incluindo defeitos hepáticos ou cardíacos congénitos que podem condicionar risco de vida ou se apresentar apenas com manifestações clínicas mais ligeiras ou doença subclínica. Estas manifestações podem incluir; alterações dos níveis séricos das enzimas hepáticas, vértebras em borboleta, embriotaxon posterior (proeminência da linha de Schwalbe na junção da íris com a córnea), retinopatia pigmentar, displasia renal ou

traços faciais característicos. Essa variabilidade está presente mesmo entre indivíduos da mesma família que apresentam a mesma mutação.

Numa revisão sistemática realizada em 2018, a idade de apresentação da doença variou entre as 16 semanas e os 10 anos de idade, sendo que a maioria dos casos foram diagnosticados no primeiro ano de vida. A colestase crónica está presente na maioria dos casos (cerca de 95%) e a disfunção hepática é assim uma das alterações mais precoces e das mais graves e manifesta-se tipicamente nos primeiros 3 meses de vida. A condição é cronicamente debilitante e pode condicionar risco de vida devido à colestase crónica, podendo evoluir para hipertensão portal e insuficiência hepática.

O prurido colestático, resultante da acumulação de ácidos biliares a nível do sangue e a nível hepático, é um sintoma muito frequente (59-88% dos doentes, grave em 15- 45% dos doentes) e considerado um dos sintomas mais incómodo de ALGS em todas as idades, por doentes e cuidadores. Sendo um sintoma incapacitante e de difícil tratamento pode conduzir à mutilação cutânea, distúrbios do humor, perturbação a nível do sono e do desempenho escolar, causando assim um impacto negativo na saúde física e psicossocial bem como na qualidade geral de vida dos doentes com ALGS. Foi demonstrado que os doentes com ALGS apresentam de forma geral uma qualidade de vida inferior aos indivíduos saudáveis, sendo que fatores como o grau de colestase, elevação da bilirrubina total sérica, má progressão estatura-ponderal e defeitos cardíacos se encontram associados a scores de qualidade de vida inferiores.

Muitos destes doentes, pelo quadro de insuficiência hepática, apresentam indicação para transplante hepático. Apesar deste facto, a existência de prurido colestático refratário ao tratamento pode só por si ser considerado uma indicação para este procedimento. Este sintoma tende a melhorar na adolescência pelo que o seu controlo médico em idade mais precoces pode ser fundamental, para não só melhorar a qualidade de vida dos doentes como para evitar procedimentos cirúrgicos que podem apresentar comorbilidade mais elevada.

Em uma revisão recente de Vandriel et al, estima-se que cerca de 60% dos doentes com ALGS necessitem de transplante hepático antes de chegarem à idade adulta (10). Já a disfunção cardíaca decorrente de defeitos cardíacos típicos desta condição é descrita em mais de 90% dos doentes.

A mortalidade descrita é de aproximadamente 10%, sendo a causa mais frequente de morte associada a acidentes vasculares, doenças cardíacas e doenças hepáticas, sendo mais elevada em idades muito jovens devido à presença de malformações cardíacas. Numa análise retrospectiva de 1433 crianças de 25 países com diagnóstico de ALGS clinicamente e/ou geneticamente confirmado, a sobrevida global aos 5, 10 e 18 anos foi, respetivamente, de 92,8%, 91,2% e de 88,1%.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O maralixibat é um inibidor seletivo, reversível e potente do transportador dos ácidos biliares ileal (IBAT), uma glicoproteína do epitélio luminal expressa principalmente no íleon distal que co-transporta sódio e ácidos biliares. Enquanto a reabsorção passiva mínima de ácidos biliares ocorre em todo o intestino, o transporte ativo via IBAT é o principal mecanismo de reabsorção de ácidos biliares sendo este um elemento-chave na circulação entero-hepática.

O maralixibat é administrado por via oral e atua localmente no íleo distal para diminuir a recaptção de ácidos biliares e aumentar a sua depuração através do cólon, reduzindo assim a concentração sérica de ácidos biliares. Ao inibir o IBAT com seletividade e potência, o maralixibat apresenta o potencial de reduzir a acumulação sistêmica de ácidos biliares resultantes da colestase, aliviar o prurido, melhorar a função hepática e modificar a progressão do dano hepático em doentes com ALGS, sem necessidade de intervenção cirúrgica futura.

A dose-alvo recomendada de maralixibat é de 380 µg/kg uma vez por dia, sendo a dose inicial de 190 µg/kg uma vez por dia e a qual deve ser aumentada para 380 µg/kg uma vez por dia, após uma semana. Em caso de baixa tolerabilidade, pode considerar-se a redução da dose de 380 µg/kg/dia para 190 µg/kg/dia ou a interrupção do tratamento. A dose máxima diária recomendada é de 28,5 mg, nomeadamente em doentes com mais de 70 kg.

Atualmente não existem tratamentos aprovados para a ALGS. As escolhas terapêuticas encontram-se restritas a cuidados de suporte, como suporte nutricional, prevenção de deficiências vitamínicas e tratamento sintomático nomeadamente do prurido. As opções de tratamento, nomeadamente da colestase e do prurido colestático incluem assim o uso *off-label* de ácido ursodesoxicólico (UDCA), colestiramina, anti-histamínicos, rifampicina e naltrexona, mas nenhuma destas terapêuticas demonstrou benefícios para o prognóstico a longo prazo de doentes com ALGS.

Uma vez que o tratamento médico sintomático raramente é eficaz, as opções cirúrgicas são consideradas, incluindo a derivação biliar (como derivação biliar externa parcial ou a exclusão ileal) e o transplante hepático. O prurido refratário ao tratamento é a principal indicação para a derivação biliar cirúrgica, a qual geralmente resulta em reduções rápidas e dramáticas nos ácidos biliares séricos e no prurido, bem como em melhorias nos distúrbios do sono e, a longo prazo, está associada a menos fibrose e recuperação do crescimento linear em 1 a 2 anos. O impacto benéfico da derivação biliar cirúrgica na sobrevivência a longo prazo do fígado nativo demonstrou estar correlacionada com a redução dos ácidos biliares séricos observada após a cirurgia. No entanto, para muitos doentes, a derivação biliar não é uma solução definitiva devido à ocorrência de prurido refratário ou evolução para doença hepática terminal. Assim, embora a cirurgia de derivação biliar possa adiar ou eliminar a necessidade de transplante hepático e melhorar o prurido associado à colestase em alguns doentes com ALGS, este é um procedimento invasivo com consequências indesejadas, nomeadamente

colangite pós-operatória e altas taxas de desidratação e hiponatremia clinicamente significativas. O transplante hepático, no entanto, raramente será evitado, apesar da derivação biliar.

Em resumo, a ALGS é uma doença com risco de vida associada a morbidade significativa onde se verifica uma grande necessidade não atendida para estes doentes cujas opções de tratamento são limitadas e restritas à intervenção cirúrgica e terapias médicas sintomáticas off-label. Uma opção de tratamento que reduza o prurido colestático proporcionaria alívio sintomático muito necessário, mas se essa redução do prurido reduzir a necessidade de cirurgia de derivação biliar ou transplante hepático, também seria modificadora da doença.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de maralixibat “para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de maralixibat.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com idade igual ou superior a 2 meses com prurido colestático por síndrome de Alagille (ALGS)	Maralixibat	Melhores cuidados de suporte

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Maralixibat				
		<p>A dose-alvo recomendada é de 380 µg/kg uma vez por dia. A dose inicial é de 190 µg/kg uma vez por dia e deve ser aumentada para 380 µg/kg uma vez por dia após uma semana. A tabela abaixo fornece a dose em ml de solução que deve ser administrada para cada intervalo de peso. Em caso de baixa tolerabilidade, pode considerar-se a redução da dose de 380 µg/kg/dia para 190 µg/kg/dia ou a interrupção do tratamento. Pode tentar-se um aumento gradual da dose renovado, conforme tolerado. A dose diária recomendada máxima para doentes com mais de 70 kg é de 3 ml (28,5 mg).</p>				
			Dias 1 a 7 (190 µg/kg uma vez por dia)		No dia 8 e seguintes (380 µg/kg uma vez por dia)	
		Peso do doente (kg)	Volume uma vez por dia (ml)	Tamanho da seringa oral (ml)	Volume uma vez por dia (ml)	Tamanho da seringa oral (ml)
		5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
		7-9	0,15		0,3	
		10-12	0,2		0,45	
		13-15	0,3		0,6	1
		16-19	0,35		0,7	
		20-24	0,45	0,9		
		25-29	0,5	1		
		30-34	0,6	1	1,25	3
		35-39	0,7		1,5	
		40-49	0,9		1,75	
		50-59	1		2,25	
		60-69	1,25	3	2,5	
		70 ou superior	1,5		3	
		<p>O maralixibat é administrado por via oral através de uma seringa oral por um prestador de cuidados ou pelo doente, antes (até 30 minutos) ou com uma refeição, de manhã. A mistura da solução oral de maralixibat diretamente em alimentos ou bebidas antes da administração não foi estudada e deve ser evitada.</p> <p>Deve considerar-se um tratamento alternativo para os doentes nos quais não foi possível estabelecer qualquer benefício do tratamento após 3 meses de tratamento diário contínuo com maralixibat</p>				

Livmarli (maralixibat)

	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte constituídos por suporte nutricional, prevenção de deficiências vitamínicas e tratamento sintomático nomeadamente do prurido
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Mortalidade global	9	Crítica
Qualidade de vida relacionada com a saúde	9	Crítica
Manifestações da doença (por exemplo, prurido)	8	Crítica
Cirurgia de derivação biliar e/ou transplantação hepática	8	Crítica
Complicações da doença (âmbito hepático)	8	Crítica
Índice Z para a altura e peso	6	Importante
Bilirrubina total sérica	6	Importante
Níveis séricos de Ácidos Biliares	6	Importante
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos que levaram à descontinuação de tratamento	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo LUM001-304 (ICONIC), e um estudo de comparação indireta, de avaliação do efeito de maralixibat a longo prazo utilizando os estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), e um controlo externo (estudo GALA).

O estudo LUM001-304 (ICONIC)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 10 centros, de 7 países (Portugal não participou), de fase 2, que incluiu 31 doentes, com síndrome de Alagille, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem maralixibat, por via oral (n= 13), ou placebo (n= 16), e avaliou a variação nos ácidos biliares séricos entre a semana 18 e a semana 22. O estudo teve 4 fases: na fase 1, que ocorreu entre o basal e a semana 18, os doentes receberam maralixibat em regime aberto, em doses crescentes durante 6 semanas, começando com 14 mcg/Kg/dia e subindo até 400 mcg/Kg/dia, e, depois durante 12 semanas, em doses estáveis de 400 mcg/Kg/dia; na fase 2, que durou 4 semanas (entre as semanas 18 e 22), os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para maralixibat (n= 13), ou placebo (n= 16), em que os doentes alocados a placebo receberam doses decrescentes de maralixibat, que terminaram na semana 22 com a interrupção de maralixibat; na fase 3, que durou 26 semanas, todos os doentes receberam maralixibat em doses estáveis (400 mcg/Kg/dia) entre a semana 22 e 48; fase 4, fase de extensão a longo prazo, que se prolongou até à semana 104. Este estudo foi considerado relevante (fase 2) para avaliação do efeito do tratamento a curto prazo (4 semanas).

O estudo de comparação indireta³, foi um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta, os resultados dos estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), com um estudo controlo externo baseado em dados de registo de doentes com síndrome de Alagille, não tratados (estudo GALA), usando dados individuais dos doentes dos dois estudos. Foi efetuada uma comparação indireta entre tratamentos, não ancorada, ajustada, utilizando o método de probabilidade inversa de ponderação de tratamento (*inverse probability of treatment weighting – IPTW*). Este estudo foi considerado relevante para avaliação do efeito do tratamento a longo prazo.

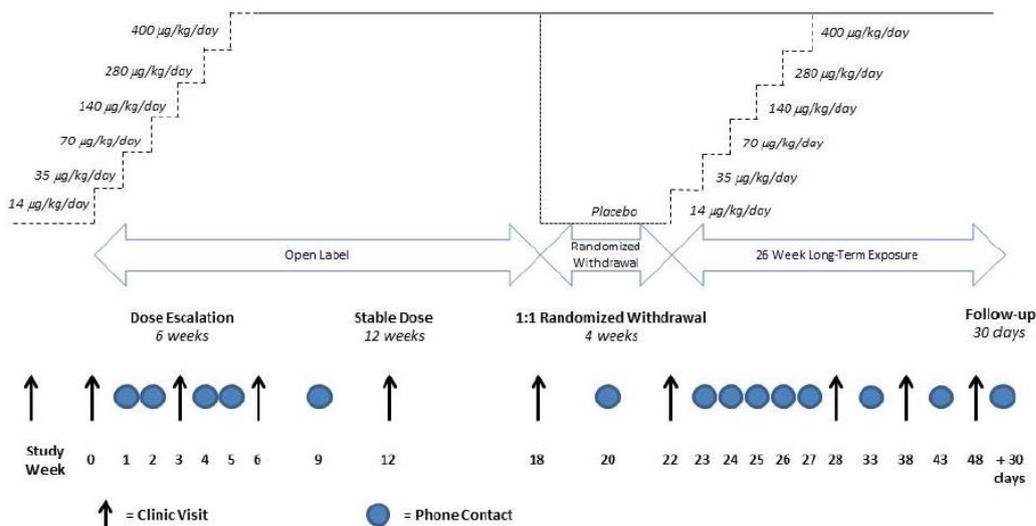
Estudo LUM001-304 (ICONIC) ²

Desenho de estudo

O estudo LUM001-304 (ICONIC)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 10 centros, de 7 países (Portugal não participou), de fase 2, que incluiu 31 doentes, com síndrome de Alagille, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem maralixibat, por via oral (n= 13), ou placebo (n= 16), e avaliou a variação nos ácidos biliares séricos entre a semana 18 e a semana 22. O estudo teve 4 fases: na fase 1, que ocorreu entre o basal e a semana 18, todos os doentes receberam maralixibat em regime aberto, em doses crescentes durante 6 semanas, começando com 14 mcg/Kg/dia e subindo até 400 mcg/Kg/dia, e, durante as 12 semanas subsequentes, receberam doses estáveis de maralixibat (400 mcg/Kg/dia); na fase 2, que durou 4 semanas (entre as semanas 18 e 22), os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para maralixibat (n= 13), ou placebo (n= 16), em que os doentes alocados a placebo receberam doses decrescentes de maralixibat, que terminaram na semana 22 com a interrupção de maralixibat; na fase 3, que durou 26 semanas, todos os doentes receberam maralixibat em doses estáveis (400 mcg/Kg/dia) entre a semana 22 e 48; a fase 4, que foi uma fase opcional, foi uma fase de extensão a longo prazo, que se prolongou até à semana 104.

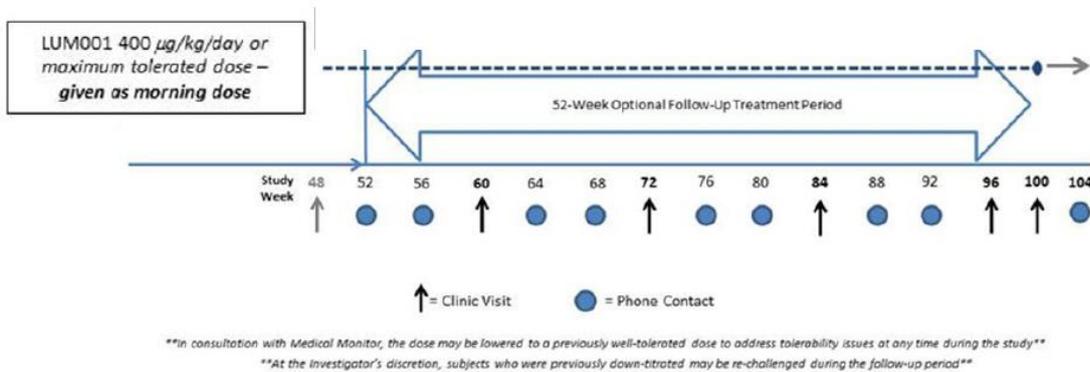
O desenho do estudo LUM001-304 está representado nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: *Desenho do estudo LUM001-304 (até à semana 48)*



Fonte: Extraído de referência 1

Figura 2: *Desenho do estudo LUM001-304 (semanas 48 a 104)*



Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu crianças com idades entre 12 meses e 18 anos, inclusive; com um diagnóstico de ALGS baseado em critérios diagnósticos; que apresentavam evidência de colestase baseado em pelo menos um dos seguintes critérios: ácidos biliares séricos superiores a 3 vezes o limite superior do normal para a idade, bilirrubina conjugada superior a 1 mg/dL, deficiência de vitaminas lipo-solúveis sem outra explicação, gama GT superior a 3 vezes o limite superior do normal, e/ou prurido intratável apenas explicado por doença hepática.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter pelo menos 10 registos no e-Diary durante cada uma das duas semanas do período de seleção (eram feitos 2 registos por dia, manhã e tarde, pelo que o máximo de registos possíveis por semana era de 14), apresentarem uma pontuação diária média superior a 2 no questionário *Itch Reported Outcome* (pontuação máxima possível por dia era de 4) durante as duas semanas de período de seleção, sendo a pontuação diária definida pela pontuação mais alta do registo diário (manhã e tarde), e a média de pontuação diária calculada pela soma das pontuações diárias dividida pelo número de dias.

Foram excluídos os doentes com diarreia crónica necessitando de hidratação intravenosa ou intervenção nutricional; submetidos a interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática; que receberam uma transplantação hepática; com cirrose descompensada (definida por ALT

superior a 15 vezes o valor superior do normal, INR superior a 1,5 não respondendo a vitamina K, albumina inferior a 3 g/dL, com história ou presença de ascite, hemorragia esofágica, e/ou encefalopatia); história ou presença de outra doença hepática concomitante; história ou presença de outra doença com interferência na absorção, distribuição, metabolismo, ou excreção de fármacos (p.e., doença inflamatória do intestino); história ou presença de litíase biliar ou renal; doentes com infecção VIH; ou doentes com cancros (excluindo carcinoma in situ, e cancros tratados há mais de 5 anos sem recorrência).

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes iniciaram o estudo no dia 0, e todos os doentes foram tratados em regime aberto com maralixibat até à semana 18. Na semana 18, os doentes foram aleatorizados (lista de aleatorização preparada pelo promotor), numa relação de 1:1, para receberem maralixibat (n= 13), ou placebo (n= 16), através de um sistema “que manteve ocultação dos braços a que os doentes estavam alocados, para doentes, investigadores, e promotor”, recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. Não é reportado o método utilizado para ocultar a alocação. Esta fase em dupla ocultação durou 4 semanas, entre as semanas 19 e 22.

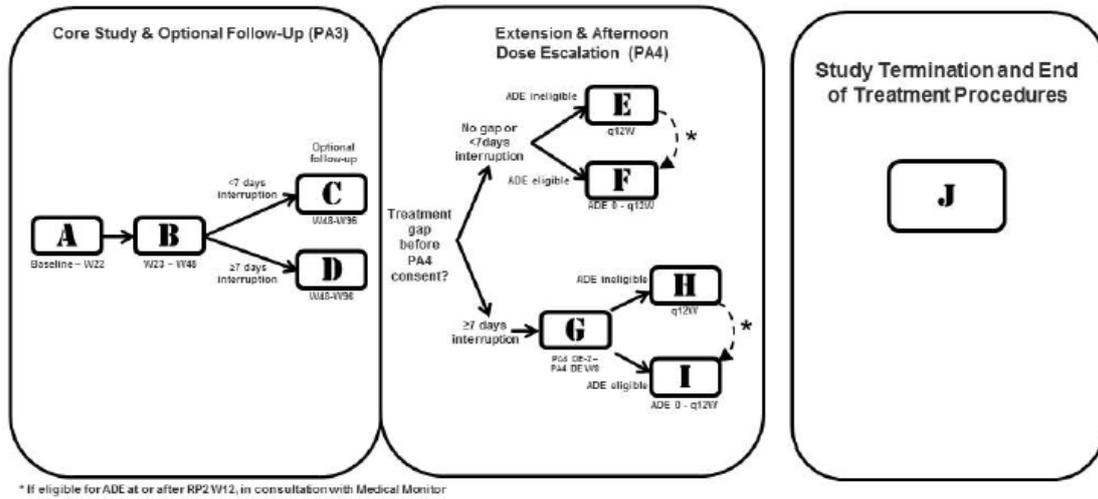
A aleatorização foi estratificada por critérios de resposta dos ácidos biliares entre o basal e as semanas 12 ou 18 ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$). O estudo teve um desenho em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Até à semana 22, as visitas foram realizadas nos dias 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 63, 84, 126, 140 e 154. Durante o estudo, foi preenchido diariamente (duas vezes por dia) o questionário *Itch Reported Outcome* através do eDiary, e avaliado a *Clinician Scratch Scale*, o *Caregiver Global Therapeutic Benefit*, e o *PedsQL* nos dias 18 e 22.

O diagrama de fluxo do estudo pode ser observado na Figura 3.

Figura 3: Diagrama de fluxo do estudo LUM001-304



Fonte: Extraído de referência 1

Os procedimentos efetuados durante as primeiras 22 semanas do estudo encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos do estudo até à semana 22 (I)

Study Period	Screening	Baseline	Treatment Period										
			Dose Escalation ¹						Stable Dose			Randomized Withdrawal	
			1	2	3	4	5	6	9	12	18	20	22
Study Week	Day -28 to -1	Day 0	7	14	21	28	35	42	63	84	126	140	154
Study Day	Day -28 to -1	Day 0	(±2)	(±2)	(±2)	(±2)	(±2)	(±2)	(±5)	(±5)	(±5)	(±5)	(±5)
Window (in days)													
Informed Consent	X												
Eligibility Assessment/ Medical History	X	X											
Demographics	X												
Physical Exam	X	X			X			X		X	X		X
Body Weight & Height	X	X			X			X		X	X		X
Randomization to Placebo vs. LUM001											X		
Vital Signs ^a	X	X			X			X		X	X		X
CBC with Differential ^b	X	X			X			X		X	X		X
Coagulation ^b	X	X			X			X		X	X		X
Chemistry Panel ^b	X	X			X			X		X	X		X
Lipid Panel ^{b,c}		X								X	X		X
Cholestasis Biomarkers ^{b,c}		X								X	X		X
Total Serum bile acids ^d	X ^e	X								X	X		X
Fat Soluble Vitamins ^{b,c}		X								X	X		X
JAGGED1/NOTCH2 Genotyping ^d (if needed)	X												
Plasma Sample for LUM001		X ^f								X ^f	X ^f		
Urinalysis ^b	X	X ^g			X ^g			X ^g		X	X		X
Serum or Urine Pregnancy Test (if indicated) ^e	X	X			X			X		X	X		X
Subject eDiary/Caregiver eDiary (itchRO)	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h
Clinician Scratch Scale	X	X			X			X		X	X		X
Clinician Xanthoma Scale		X									X		
PedsQL		X									X		X
Patient/Caregiver Impression of Change										X			X

Fonte: Extraído de referência 1

Tabela 4: *Procedimentos do estudo até à semana 22 (II)*

Study Period	Screening	Baseline	Treatment Period										
			Dose Escalation ¹						Stable Dose			Randomized Withdrawal	
			1	2	3	4	5	6	9	12	18	20	22
Study Week			7	14	21	28	35	42	63	84	126	140	154
Study Day	Day -28 to -1	Day 0	(±2)	(±2)	(±2)	(±2)	(±2)	(±2)	(±5)	(±5)	(±5)	(±5)	(±5)
Window (in days)													
Caregiver Global Therapeutic Benefit											X		X
Enrollment		X											
Study Drug Supplied		X			X			X		X	X		X
Review Study Diaries & Assess Compliance		X			X			X		X	X		X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Phone Contact ¹			X	X		X	X		X			X	

Fonte: Extraído de referência 1

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a variação média dos níveis séricos de ácidos biliares, entre a semana 18 e a semana 22, nos doentes que apresentaram previamente uma resposta, definida como uma redução igual ou superior a 50% nos níveis séricos de ácidos biliares, entre o basal e a semana 12 ou 18.

As medidas de resultado secundárias foram a variação média, entre a semana 18 e a semana 22, nas enzimas hepáticas; variação média, entre a semana 18 e a semana 22, no prurido avaliado pelo questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*, nos doentes que apresentaram previamente uma resposta, definida como uma redução superior a 1 na pontuação do questionário *ItchRO*, entre o basal e a semana 12 ou 18; a variação média dos níveis séricos de ácidos biliares, entre o basal e a semana 18; a variação média, entre o basal e a semana 18, nas enzimas hepáticas; e a variação média, entre basal e a semana 18, no prurido avaliado pelo questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*.

Análise estatística

Para a análise de eficácia primária foi utilizada a população intenção de tratar modificada (mITT), que incluiu todos os doentes incluídos no estudo, que receberam a medicação de estudo até à semana 18, e que tiveram uma redução nos níveis séricos de ácidos biliares, igual ou superior a 50%, entre o basal e a semana 12 ou 18. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados.

A população de segurança incluiu todos os doentes incluídos no estudo, e que tomaram pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Não foi feita nenhuma estimativa do tamanho da amostra, tendo sido decidido incluir cerca de 30 doentes, por razões práticas.

Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

Resultados

O estudo iniciou-se a 28 de Outubro de 2014, e teve data de corte de 1 de Dezembro de 2019.

Fluxo de doentes

Foram incluídos na fase 1 (entre o basal e a semana 18, em que todos os doentes receberam maralixibat em regime aberto, em doses crescentes durante 6 semanas, e doses estáveis de maralixibat na dose de 400 mcg/Kg/dia durante as 12 semanas subsequentes), 31 doentes. Destes, 15 doentes tiveram uma redução nos níveis séricos de ácidos biliares igual ou superior a 50%, entre o basal e a semana 12 ou 18, e constituíam a população mITT (população utilizada para a análise de eficácia primária), dos quais 5 doentes foram alocados ao grupo maralixibat, e 10 doentes foram alocados ao grupo placebo.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Subject or category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Enrolled/randomized/continued	31	13	16	29	23
Safety Population ^a	31	13	16	29	23
ITT Population ^b , n (%)	31 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	23 (100.0)
MITT Population ^c , n (%)	15 (48.4)	5 (38.5)	10 (62.5)	15 (51.7)	15 (65.2)
Dose reduced during treatment period	0	0	0	0	3 (13.0)
Completed treatment period ^d , n (%)	29 (93.5)	13 (100.0)	16 (100.0)	23 (79.3)	14 (60.9)
Discontinued during treatment period ^e , n (%)	2 (6.5)	0	0	6 (20.7)	9 (39.1)
Reason for discontinuation ^e , n (%)					
Did not consent to PA3	--	--	--	5 (17.2)	--
Did not consent to PA4	--	--	--	--	4 (17.4)
Adverse Event	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	3 (13.0)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0	1 (4.3)
Withdrawal by caregiver	0	0	0	0	1 (4.3)

Fonte: Extraído de referência 1

Características basais dos doentes

Observaram-se diferenças significativas entre o grupo maralixibat e placebo, em relação a percentagem de doentes do sexo masculino (69.2% vs. 62,5%), tempo desde o diagnóstico (64,5 vs. 73,2 meses), história familiar de ALGS (7,7% vs. 43,8%), pobreza de ductos biliares (30,8% vs. 75,0%), alterações renais (30,8% vs. 50,0%), e alterações vasculares (7,7% vs. 18,8%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento, encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Características demográficas das populações*

Variable statistic or category	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
	N=31	N=13	N=16	N=29	N=23
Age, in years					
Mean age ^a , in years	5.4	5.5	5.8	5.7	6.2
SD	4.25	5.03	3.75	4.29	4.26
Median	5.0	4.0	5.0	5.0	5.0
Age category ^a , n (%)					
<2 years	6 (19.4)	3 (23.1)	2 (12.5)	5 (17.2)	4 (17.4)
2 to 4 years	9 (29.0)	5 (38.5)	3 (18.8)	8 (27.6)	4 (17.4)
5 to 8 years	9 (29.0)	2 (15.4)	7 (43.8)	9 (31.0)	9 (39.1)
9 to 12 years	4 (12.9)	1 (7.7)	3 (18.8)	4 (13.8)	3 (13.0)
13 to 18 years	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	3 (13.0)
Sex, n (%)					
Male	19 (61.3)	9 (69.2)	10 (62.5)	19 (65.5)	14 (60.9)
Country, n (%)					
Australia	9 (29.0)	5 (38.5)	4 (25.0)	9 (31.0)	9 (39.1)
Belgium	5 (16.1)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	3 (13.0)
France	9 (29.0)	3 (23.1)	6 (37.5)	9 (31.0)	6 (26.1)
Spain	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	1 (4.3)
Poland	2 (6.5)	0	2 (12.5)	2 (6.9)	1 (4.3)
United Kingdom	3 (9.7)	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)	3 (13.0)
Height z-score ^a					
Mean	-1.668	-1.541	-1.837	-1.705	-1.677
SD	1.3413	1.2580	1.4830	1.3708	1.3962
Median	-1.584	-1.668	-1.535	-1.584	-1.486
Weight z-score ^a					
Mean	-1.700	-1.697	-1.599	-1.643	-1.463
SD	1.1840	1.3316	0.9843	1.1320	0.9476
Median	-1.629	-1.668	-1.614	-1.629	-1.436

Fonte: Extraído de referência 1

As características clínicas encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características clínicas (estudo LUM001-304)

Subject or category	Open-Label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
	N=31	N=13	N=16	N=29	N=23
Time Since Original Diagnosis of ALGS, in months ^a					
Mean	66.2	64.5	73.2	69.3	75.3
SD	50.38	57.75	45.50	50.57	49.67
Median	58.0	44.0	60.5	60.0	61.0
Family History of ALGS, n (%)					
Yes	8 (25.8)	1 (7.7)	7 (43.8)	8 (27.6)	8 (34.8)
No	22 (71.0)	12 (92.3)	8 (50.0)	20 (69.0)	14 (60.9)
Unknown	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (4.3)
Presence of Paucity, n (%)					
Yes	18 (58.1)	4 (30.8)	12 (75.0)	16 (55.2)	12 (52.2)
No	4 (12.9)	3 (23.1)	1 (6.3)	4 (13.8)	4 (17.4)
Unknown	9 (29.0)	6 (46.2)	3 (18.8)	9 (31.0)	7 (30.4)
Mutation Present, n (%)					
JAGGED1	31 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	23 (100.0)
Additional Clinical Criteria/Features of ALGS ^b , n (%)					
Chronic cholestasis	31 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	23 (100.0)
Cardiac disease	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	21 (91.3)
Renal abnormalities	12 (38.7)	4 (30.8)	8 (50.0)	12 (41.4)	10 (43.5)
Vascular abnormalities	5 (16.1)	1 (7.7)	3 (18.8)	4 (13.8)	4 (17.4)
Skeletal abnormalities	17 (54.8)	7 (53.8)	9 (56.3)	16 (55.2)	14 (60.9)
Ocular abnormalities	17 (54.8)	7 (53.8)	8 (50.0)	15 (51.7)	13 (56.5)
Characteristic facial features	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	22 (95.7)
Used Anything to Treat Itch in the Past, n (%)					
Yes	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	21 (91.3)
Type of Therapy Used to Treat Itch in the Past, n (%)					
Topical	4 (12.9)	2 (15.4)	2 (12.5)	4 (13.8)	3 (13.0)
Oral	29 (93.5)	12 (92.3)	15 (93.8)	27 (93.1)	21 (91.3)
Specific Therapy Used to Treat Itch in the Past, n (%)					
Topical Corticosteroids	4 (12.9)	2 (15.4)	2 (12.5)	4 (13.8)	3 (13.0)
Oral Anticonvulsants	5 (16.1)	3 (23.1)	1 (6.3)	4 (13.8)	2 (8.7)
Oral Antidepressants	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (4.3)
Oral Antihistamines	9 (29.0)	4 (30.8)	5 (31.3)	9 (31.0)	8 (34.8)
Oral Binding Resins	7 (22.6)	4 (30.8)	3 (18.8)	7 (24.1)	6 (26.1)
Oral Enzyme Inducers	25 (80.6)	9 (69.2)	14 (87.5)	23 (79.3)	19 (82.6)
Oral Immunosuppressants	1 (3.2)	0	1 (6.3)	1 (3.4)	1 (4.3)
Oral Opiate Antagonists	3 (9.7)	3 (23.1)	0	3 (10.3)	3 (13.0)
Oral Serotonin Antagonists	2 (6.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (6.9)	1 (4.3)
Oral Ursodiol	22 (71.0)	9 (69.2)	13 (81.3)	22 (75.9)	17 (73.9)

Subject or category	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks 19 to 22)		ARW Phase (Weeks >22 to 48)	LTE Phase (Weeks >48)
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
	N=31	N=13	N=16	N=29	N=23
ItchRO(Obs) Weekly Morning Average Severity (Item 1) Score ^b					
Mean	2.909	2.879	2.930	2.907	2.895
SD	0.5480	0.5378	0.5592	0.5405	0.5085
Median	3.000	2.833	3.000	3.000	2.833
ItchRO(Obs) Weekly Morning Average Frequency (Item 2) Score ^b					
Mean	3.001	3.051	2.996	3.021	3.032
SD	0.5992	0.6146	0.5190	0.5540	0.5462
Median	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
Clinician Scratch Scale Score ^a					
Mean	3.3	3.0	3.5	3.3	3.3
SD	0.90	1.08	0.73	0.92	0.88
Median	4.0	3.0	4.0	4.0	4.0
0, n (%)	0	0	0	0	0
1, n (%)	2 (6.5)	2 (15.4)	0	2 (6.9)	1 (4.3)
2, n (%)	3 (9.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	3 (13.0)
3, n (%)	10 (32.3)	5 (38.5)	4 (25.0)	9 (31.0)	7 (30.4)
4, n (%)	16 (51.6)	5 (38.5)	10 (62.5)	15 (51.7)	12 (52.2)
Clinician Xanthoma Scale Score ^c					
Mean	0.9	1.0	0.9	0.9	0.8
SD	1.26	1.29	1.31	1.28	1.17
Median	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
0, n (%)	17 (54.8)	6 (46.2)	9 (56.3)	15 (51.7)	13 (56.5)
1, n (%)	8 (25.8)	4 (30.8)	4 (25.0)	8 (27.6)	6 (26.1)
2, n (%)	1 (3.2)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	1 (4.3)
3, n (%)	3 (9.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	3 (10.3)	2 (8.7)
4, n (%)	2 (6.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	2 (6.9)	1 (4.3)

Fonte: Extraído de referência 1

Eficácia

Varição nos níveis séricos de ácidos biliares

A medida de resultado primária foi a variação média dos níveis séricos de ácidos biliares, entre a semana 18 e a semana 22, nos doentes que apresentaram previamente uma resposta, definida como uma redução igual ou superior a 50% nos níveis séricos de ácidos biliares, entre o basal e a semana 12 ou 18. Dos 31 doentes incluídos na fase 1 (entre o basal

e a semana 18, em que todos os doentes receberam maralixibat em regime aberto, em doses crescentes durante 6 semanas, e doses estáveis de maralixibat na dose de 400 mcg/Kg/dia durante as 12 semanas subsequentes), 15 doentes tiveram uma redução nos níveis séricos de ácidos biliares igual ou superior a 50%, entre o basal e a semana 12 ou 18, e constituíam a população mITT (população utilizada para a análise de eficácia primária), dos quais 5 doentes foram alocados ao grupo maralixibat, e 10 doentes foram alocados ao grupo placebo. No grupo maralixibat os níveis de ácidos biliares séricos reduziram-se de 100,22 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% 46,37 a 154,07) na semana 18, para 68,83 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -39,21 a 176,88) na semana 22 (diferença: -21,73 $\mu\text{mol/L}$; IC95% -115,69 a 73,23; $p= 0,623$), enquanto no grupo placebo os níveis de ácidos biliares séricos aumentaram de 132,13 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% 94,23 a 170,04) na semana 18, para 232,50 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% 156,45 a 308,56) na semana 22 (diferença: 95,55 $\mu\text{mol/L}$; IC95% 29,12 a 161,97; $p= 0,0086$), com uma diferença entre grupos de tratamento de -117,28 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -232,38 a -2,18; $p= 0,0464$).

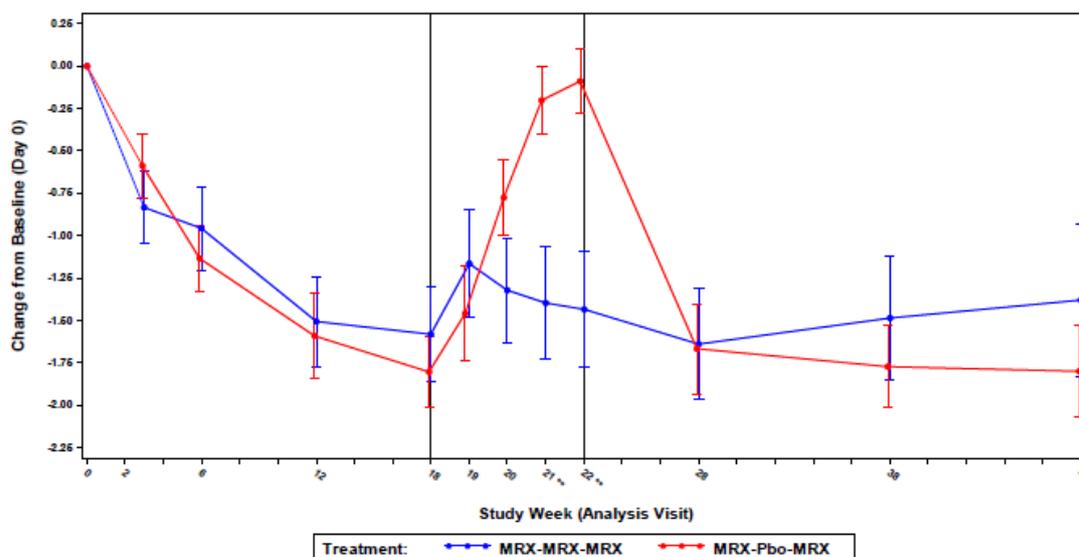
Na população ITT ($n= 29$), no grupo maralixibat os níveis de ácidos biliares séricos reduziram-se de 16,73 $\mu\text{mol/L}$ entre a semana 18 e a semana 22, enquanto no grupo placebo os níveis de ácidos biliares séricos aumentaram 95,58 $\mu\text{mol/L}$ entre a semana 18 e a semana 22, com uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico ($p= 0,0254$).

Prurido

O prurido foi avaliado pelo questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*.

Na população ITT ($n= 29$), no grupo maralixibat, a variação na pontuação do questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*, entre a semana 18 e a semana 22, foi de 0,154 (IC95% -0,281 a 0,589), enquanto no grupo placebo a variação na pontuação do questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*, entre a semana 18 e a semana 22, foi de 1,781 (IC95% 1,216 a 2,347), com uma diferença entre grupos de tratamento (modelo misto para medidas repetidas – MMRM) de -1,399 (IC95% -2,044 a -0,755; $p<0,0001$).

O efeito do tratamento no prurido parece manter-se às 48 semanas (Figura 4). Contudo, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza por falta de grupo controlo.

Figura 4: *Evolução do prurido, avaliado pelo questionário ItchRO, até à semana 48*

Fonte: Extraído de referência 1

Outras medidas de resultado

Não se descreve o efeito de tratamento noutras medidas de resultado (transaminases, bilirrubinas, qualidade de vida, crescimento), por se considerar que, com a duração do estudo (4 semanas), estes dados não são relevantes.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 7/13 doentes (53,8%) no grupo maralixibat, e em 12/16 doentes (75,0%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 1/13 doentes (7,7%) no grupo maralixibat, e em 1/16 doentes (6,3%) no grupo placebo.

Não se observaram descontinuações do tratamento por eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

Não se observaram mortes associadas a eventos adversos em nenhum dos grupos de tratamento.

Não se descreve os eventos adversos, por se considerar que, com a duração do estudo (4 semanas), estes dados são pouco relevantes.

A título informativo apresenta-se os eventos adversos mais frequentes (Tabela 8).

Tabela 8: *Eventos adversos*

System Organ Class ^a Preferred Term	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22) ^b		ARW Phase (Weeks >22 to 48) ^b	LTE Phase (Weeks >48) ^b
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Number of Participants with at Least 1 TEAE	30 (96.8)	7 (53.8)	12 (75.0)	25 (86.2)	23 (100.0)
Congenital, familial and genetic disorders					2 (8.7)
Phimosis					2 (8.7)
Ear and labyrinth disorders	2 (6.5)			3 (10.3)	3 (13.0)
Ear pain	1 (3.2)			3 (10.3)	1 (4.3)
Gastrointestinal disorders	22 (71.0)	2 (15.4)	3 (18.8)	14 (48.3)	16 (69.6)
Diarrhoea	13 (41.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	5 (17.2)	7 (30.4)
Abdominal pain	12 (38.7)	1 (7.7)	1 (6.3)	6 (20.7)	12 (52.2)
Vomiting	11 (35.5)	1 (7.7)	1 (6.3)	3 (10.3)	8 (34.8)
Dental caries					2 (8.7)
Faeces pale	2 (6.5)			1 (3.4)	1 (4.3)
Nausea	1 (3.2)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	2 (8.7)
General disorders and administration site conditions	7 (22.6)	0	3 (18.8)	10 (34.5)	12 (52.2)
Pyrexia	6 (19.4)	0	2 (12.5)	7 (24.1)	10 (43.5)
Influenza-like illness				2 (6.9)	2 (8.7)
Infections and infestations	21 (67.7)	6 (46.2)	4 (25.0)	15 (51.7)	17 (73.9)
Upper respiratory tract infection	6 (19.4)	2 (15.4)	0	3 (10.3)	4 (17.4)
Nasopharyngitis	4 (12.9)	1 (7.7)	1 (6.3)	8 (27.6)	9 (39.1)
Ear infection	3 (9.7)			4 (13.8)	5 (21.7)
Gastroenteritis		0	1 (6.3)	2 (6.9)	5 (21.7)
Bronchitis				1 (3.4)	2 (8.7)
Influenza	2 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	2 (8.7)
Lower respiratory tract infection					2 (8.7)
Otitis media	2 (6.5)				2 (8.7)
Pharyngitis		0	1 (6.3)		3 (13.0)
Rotavirus infection	2 (6.5)				
Viral infection	1 (3.2)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	4 (17.4)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (25.8)	0	1 (6.3)	6 (20.7)	11 (47.8)
Fall	4 (12.9)			3 (10.3)	
Nasal injury				2 (6.9)	1 (4.3)
Procedural pain					2 (8.7)

Fonte: Extraído de referência 1

System Organ Class ^a Preferred Term	Open-label Phase (Day 1 to Week 18)	Randomized Withdrawal Phase (Weeks >18 to 22) ^b		ARW Phase (Weeks >22 to 48) ^b	LTE Phase (Weeks >48) ^b
	MRX	MRX	Placebo	MRX	MRX
Category	N=31 (%)	N=13 (%)	N=16 (%)	N=29 (%)	N=23 (%)
Head injury	2 (6.5)			1 (3.4)	1 (4.3)
Skin abrasion	2 (6.5)			1 (3.4)	1 (4.3)
Skin laceration	1 (3.2)			2 (6.9)	1 (4.3)
Contusion	1 (3.2)				3 (13.0)
Muscle strain	1 (3.2)			1 (3.4)	2 (8.7)
Investigations	3 (9.7)			1 (3.4)	6 (26.1)
Alanine aminotransferase increased					4 (17.4)
Aspartate aminotransferase increased					2 (8.7)
Metabolism and nutrition disorders	2 (6.5)	1 (7.7)	0	1 (3.4)	1 (4.3)
Decreased appetite	2 (6.5)				
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.2)			1 (3.4)	8 (34.8)
Pain in extremity					4 (17.4)
Nervous system disorders	7 (22.6)	0	1 (6.3)	2 (6.9)	5 (21.7)
Headache	5 (16.1)			2 (6.9)	4 (17.4)
Lethargy	2 (6.5)				
Psychiatric disorders	3 (9.7)	0	1 (6.3)		2 (8.7)
Insomnia	1 (3.2)				2 (8.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (25.8)			7 (24.1)	10 (43.5)
Cough	3 (9.7)			3 (10.3)	8 (34.8)
Rhinorrhoea	2 (6.5)			1 (3.4)	1 (4.3)
Epistaxis	1 (3.2)				2 (8.7)
Oropharyngeal pain	1 (3.2)			3 (10.3)	3 (13.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (12.9)	2 (15.4)	5 (31.3)	3 (10.3)	4 (17.4)
Pruritus	3 (9.7)	1 (7.7)	5 (31.3)	2 (6.9)	

Fonte: Extraído de referência 1

Comparação indireta ajustada para avaliar a eficácia de maralixibat versus coorte de história natural –
Análise comparada a longo prazo²

Estudos de maralixibat vs. estudo GALA

Desenho de estudo

Estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta (comparação indireta ajustada, não ancorada) os resultados dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (LUM001-

301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), com os resultados dos doentes incluídos no estudo GALA, e avaliou a sobrevivência livre de eventos.

Estudos de maralixibat

Um total de 86 doentes foram tratados em três estudos de maralixibat e respetivas extensões (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800). Destes, 84 doentes entraram nos estudos de extensão, e 38 doentes continuavam a receber maralixibat na data de 31 de Março de 2021.

Os estudos de maralixibat são apresentados na Figura 5.

Figura 5: Estudos de maralixibat



Fonte: Extraído de referência 2

O estudo LUM001-304 foi descrito anteriormente (parágrafos 6.1. a 6.33.).

O estudo LUM001-301, foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 13 semanas de duração, que incluiu 37 doentes, com síndrome de Alagille, que apresentavam ácidos biliares séricos superiores a três vezes o limite superior do normal, e prurido moderado a severo, com uma pontuação do questionário ItchRO superior ou igual a 2 em duas semanas consecutivas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem maralixibat na dose de 70 mcg/Kg/dia, maralixibat na dose de 140 mcg/Kg/dia, maralixibat na dose de 280 mcg/Kg/dia, ou placebo, com um período de 5 semanas de aumento progressivo de dose até à dose máxima tolerada, e 8 semanas de dose estável, e avaliou a variação do prurido, entre o basal e a semana 13, utilizando o questionário ItchRO, comparando

as duas doses mais altas de maralixibat (140 mcg/Kg/dia, e 280 mcg/Kg/dia), com placebo. Neste estudo não se observou uma diferença com significado estatístico em relação ao efeito de tratamento na medida de resultado primária.

Após terminar as 13 semanas de estudo, os doentes tinham a possibilidade de entrar num estudo de extensão (LUM001-305). Neste estudo, os investigadores podiam aumentar inicialmente a dose de maralixibat até que se observasse melhoria do prurido.

O **estudo LUM001-302**, foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 13 semanas de duração, que incluiu 20 doentes, com síndrome de Alagille, que apresentavam ácidos biliares séricos superiores a três vezes o limite superior do normal, e prurido moderado a severo, com uma pontuação do questionário ItchRO superior ou igual a 2 em duas semanas consecutivas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem maralixibat na dose de 140 mcg/Kg/dia, maralixibat na dose de 280 mcg/Kg/dia, ou placebo, e avaliou a variação dos ácidos biliares séricos, entre o basal e a semana 13. Neste estudo não se observou uma diferença com significado estatístico em relação ao efeito de tratamento na medida de resultado primária.

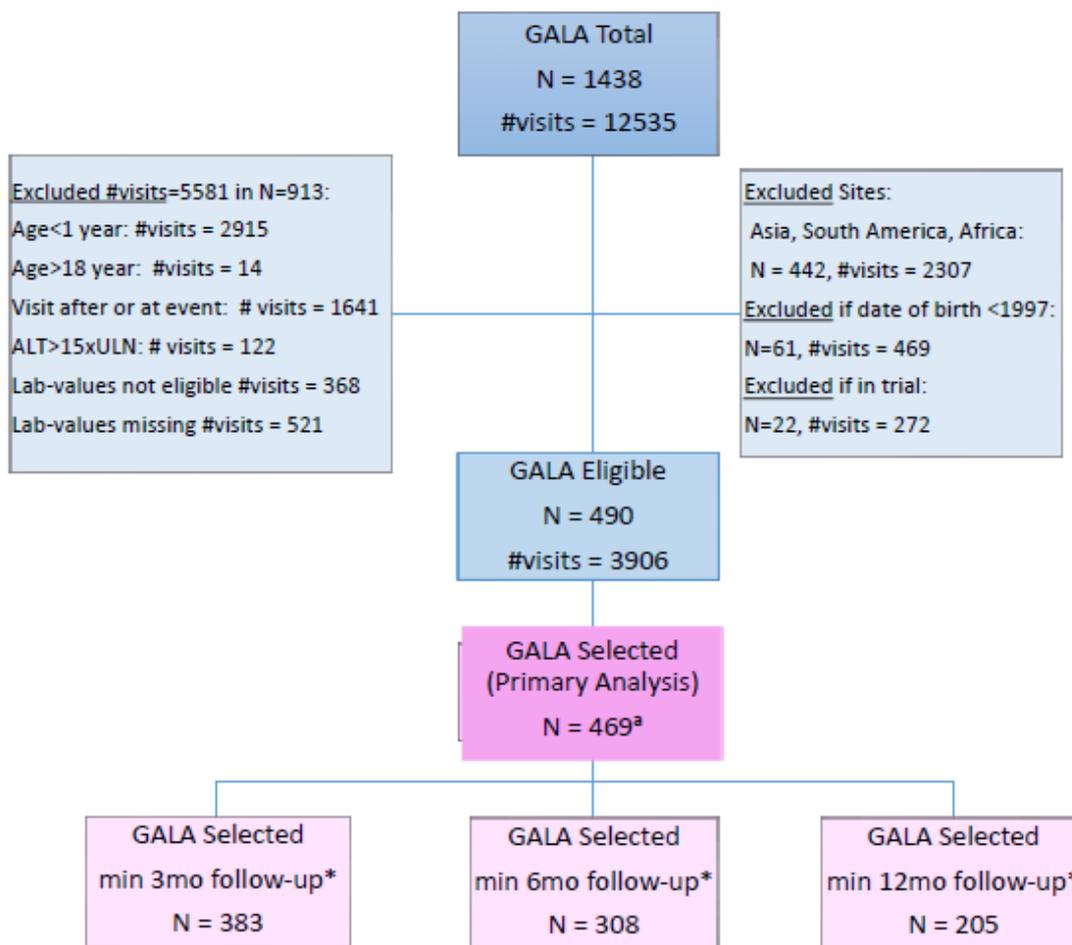
Após terminar as 13 semanas de estudo, os doentes tinham a possibilidade de entrar num estudo de extensão (LUM001-303). Neste estudo, os investigadores podiam aumentar inicialmente a dose de maralixibat até que se observasse melhoria do prurido.

O **estudo MRX-800** foi um estudo de extensão de longa duração, de doentes incluídos nos estudos de extensão LM001-303, LM001-304, e LM001-305, e também foi usado para a comparação com o estudo GALA.

O **estudo GALA**, é um registo, iniciado em 2018, para colher dados da história natural da síndrome de Alagille, e inclui dados de cerca de 1.400 doentes com ALGS, de 35 países. Desta coorte, foram selecionados, por etapas, os doentes a incluir na comparação indireta com os estudos de maralixibat, utilizando os mesmos critérios de inclusão dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (idade entre 12 meses e 18 anos; presença de colestase definida por ácidos biliares séricos superiores a três vezes o limite superior do normal; bilirrubina direta >1 mg/dL, e/ou gamaGT >2 mg/dL); e os mesmos critérios de exclusão dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (ALT > 15 vezes o limite superior do normal; diagnóstico de carcinoma

hepatocelular por biópsia; data de nascimento anterior a 1997; participação anterior num estudo de maralixibat; doentes com uma única visita, sem informação de seguimento). Adicionalmente, apenas foram incluídos doentes das mesmas regiões dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (América do Norte, Europa, e Austrália). Dos 1.438 doentes incluídos no estudo GALA, e após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão dos estudos de maralixibat ao estudo GALA, 469 doentes foram incluídos na comparação indireta. A Figura 6 apresenta o fluxo de doentes, mas não são claros os motivos porque foram excluídos os 969 doentes, uma vez que cada doente podia ter vários motivos de exclusão.

Figura 6: Fluxo de doentes coorte GALA – Doentes selecionados



GALA=Global ALagille Alliance; Lab=laboratory; min=minimum; mo=months; yr=year.

* To avoid early immortal time bias, all eligible patients must have had 3, 6, or 12 months of follow-up.

^a Among the 490 GALA eligible patients, only 469 patients had all covariates needed to perform the maximum likelihood selection.

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado avaliada foi a sobrevivência livre de eventos, em que os eventos incluíram transplantação hepática, cirurgia de derivação biliar, descompensação hepática (hemorragia de varizes esofágicas ou ascite requerendo tratamento), ou morte.

Análise estatística

O estudo de comparação indireta, foi um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta, os resultados dos estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), com os resultados de um estudo controlo externo baseado em dados de registo de doentes com síndrome de Alagille, não tratados (estudo GALA), usando dados individuais dos doentes dos dois estudos.

Foi efetuada uma comparação indireta entre tratamentos, não ancorada. Foi avaliado o equilíbrio entre a coorte maralixibat e a coorte GALA, através de gráficos de caixa (variáveis contínuas), gráficos de barras (variáveis categóricas), e gráficos de diferenças padronizadas (diferenças entre tratados e controlos). Para definir diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de características basais, foi usada uma diferença média padronizada superior a 0,2. No caso de existência de desequilíbrios entre grupos de tratamento, foi efetuada uma comparação indireta entre tratamentos, ajustada, utilizando o método de probabilidade inversa de ponderação de tratamento (*inverse probability of treatment weighting – IPTW*).

A data índice, para a coorte maralixibat foi a data da primeira dose de maralixibat; para a coorte GALA, a data índice foi a data em que os doentes cumpriam os critérios de elegibilidade, e selecionada a melhor visita para representar o basal utilizando métodos de probabilidade máxima (*maximum likelihood methods*), pela predição estimada máxima de cada doente, baseada numa análise de regressão logística estratificada de todas as visitas comparando com a coorte maralixibat, incluindo a idade e bilirrubina total como covariáveis.

Se necessário, foi feito um ajustamento para as seguintes covariáveis: idade, bilirrubina total e direta, gama GT, e ALT. Não é descrita a forma como estas covariáveis foram selecionadas.

As análises de tempo até ao evento, censuraram os dados à data do último seguimento. A data de corte foi, para a coorte maralixibat, a data do evento ou, se o evento não ocorreu, a data em que foi observado pela última vez; para a coorte GALA, a data de corte foi a data do evento (se ocorrido no período de 7 anos de seguimento) ou, se o evento não ocorreu, a data da última observação dentro do período de seguimento de 7 anos.

Na coorte maralixibat, a data do evento clínico foi a data usada para a análise tempo até ao evento ou, no caso de esta informação não estar disponível, foi usada a data do último contacto. Na coorte GALA, nos doentes com dados de resultado em falta foram censurados à data do último contacto.

Foi usado um modelo de Cox estratificado pelas co-variáveis pré-especificadas, para obter uma razão de riscos (e IC95%) para a sobrevivência livre de eventos, entre os estudos de maralixibat e GALA.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes dos estudos de maralixibat que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo (n=84), e 469 doentes do estudo GALA.

Resultados

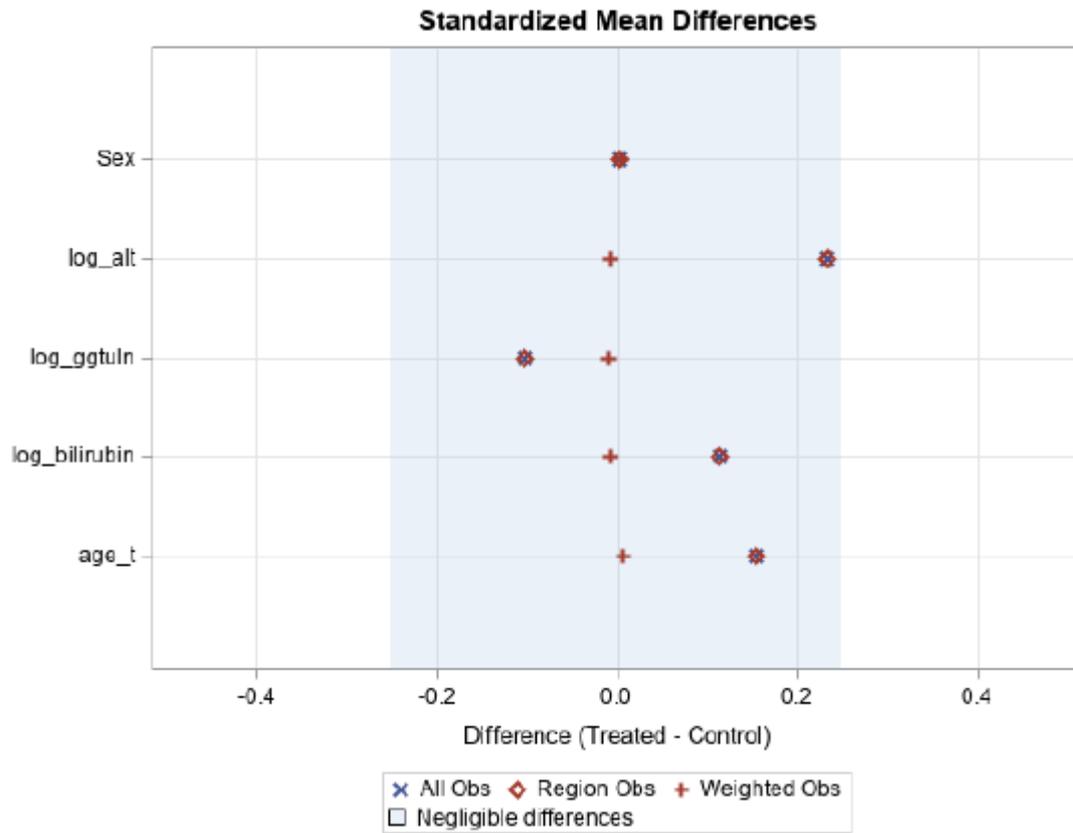
Características basais das populações

Basalmente, avaliaram-se as diferenças médias padronizadas entre grupos de tratamento, em relação a sexo, idade, bilirrubina, gamaGT, e ALT, que em geral não excederam 0,2.

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

A média dos ácidos biliares séricos foi mais elevada no grupo maralixibat (200 vs. 125 $\mu\text{mol/L}$), mas a interpretação desta diferença é dificultada pelo facto de 85% dos doentes no estudo GALA não terem valores de ácidos biliares disponíveis. Nos estudos LUM001-301 e LUM001-302, 82,1% apresentavam basalmente doença cardíaca e, no estudo LUM001-304, 93,5% tinham doença cardíaca. No estudo GALA, 89% apresentava doença cardíaca.

Figura 7: *Diferença média padronizada para algumas covariáveis*



Fonte: Extraído de referência 2

Assim, não se observavam diferenças significativas nas características basais avaliadas, entre grupos de tratamento.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: *Características basais*

Baseline Characteristic	Maralixibat Cohort (N=84)	GALA Control Group (N=469)	p-value
Sex, n (%)			
Male	49 (58.3)	274 (58.4)	0.988
Female	35 (41.7)	195 (41.6)	
Age at baseline, in years			
Median (Q1, Q3)	5.6 (2.7, 9.9)	4.3 (2.2, 9.6)	0.078
Birth year			
Median (Q1, Q3)	2009 (2005, 2012)	2009 (2004, 2013)	0.246
Region, n (%)			
Europe	41 (48.8)	229 (48.8)	0.945
North America	34 (40.5)	195 (41.6)	
Australia	9 (10.7)	45 (9.6)	
Mutation, n (%)			
JAGGED1	81 (97.6)	330 (95.1)	0.55 ^a
NOTCH2	2 (2.4)	17 (4.9)	
Other/unknown	1 (0.2)	37 (9.6)	
Total bilirubin, in mg/dL			
Median (Q1, Q3)	3.15 (1.00, 8.15)	1.99 (0.60, 11.52)	0.392
Total bilirubin, in mg/dL			
<2	37 (44.0)	235 (50.1)	0.306
≥2	47 (56.0)	234 (49.9)	
GGT, in log ₁₀ x ULN			
Median (Q1, Q3)	1.25 (0.93, 1.44)	1.24 (0.93, 1.52)	0.582
GGT, in x ULN			
<3	3 (3.6)	6 (1.3)	0.143 ^a
≥3	81 (96.4)	463 (98.7)	
ALT, in U/L			
Median (Q1, Q3)	145 (94, 201)	130 (75, 203)	0.119
sBA ^b , in μmol/L			
Median (Q1, Q3)	200 (81, 371)	125 (39, 260)	0.003

GALA=Global ALagille Alliance; GGT=gamma glutamyltransferase; Q=quartile; sBA=serum bile acid; SD=standard deviation.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

O estudo incluiu um tempo de seguimento de até 7 anos.

Sobrevivência livre de eventos

Na comparação entre o grupo maralixibat e o grupo controlo, observaram-se eventos em 50% dos doentes no grupo maralixibat, e em 69,5% no grupo controlo. O menor número de eventos no grupo maralixibat deveu-se essencialmente a um menor número de transplantes hepáticos (Tabela 10).

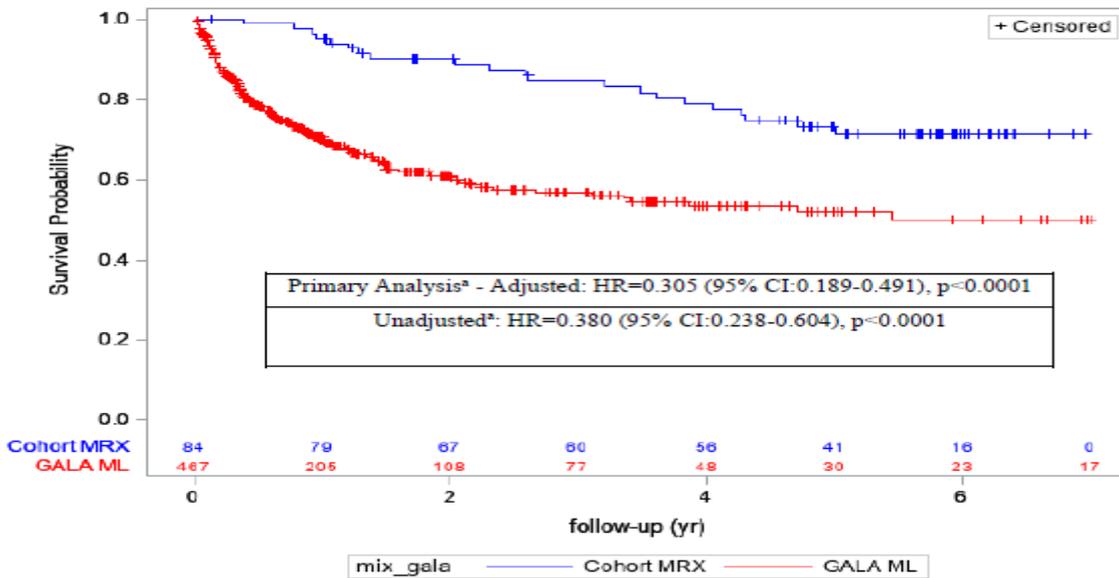
Tabela 10: *Primeiro evento nos grupos maralixibat e controlo*

	Coorte maralixibat (n= 84)	Coorte GALA (n= 469)
Número de eventos (%)	21 (25,0)	163 (34,8)
Transplantação hepática	10 (11,9)	110 (23,5)
Cirurgia de derivação biliar	4 (4,8)	33 (7,0)
Descompensação hepática	3 (3,6)	5 (1,1)
Morte	4 (4,8)	15 (3,2)
TOTAL	42 (50,0)	326 (69,5)

Fonte: Modificado de referência 2

Utilizando análise de regressão de Cox não ajustada (Figura 8), observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,380; IC95% 0,238 a 0,604; $p < 0,0001$). Utilizando análise de regressão de Cox ajustada para idade, sexo, bilirrubinas, e ALT, também se observou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,305; IC95% 0,189 a 0,491; $p < 0,0001$).

Figura 8: Sobrevivência livre de eventos (regressão de Cox; data índice usando *maximum likelihood methods*)



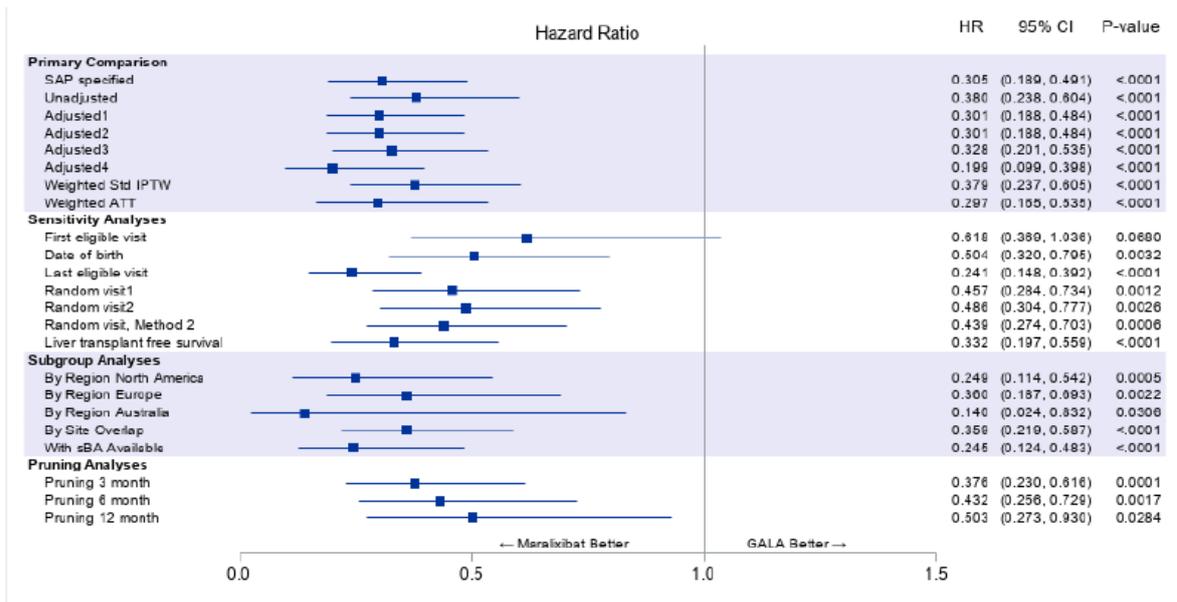
Fonte: Extraído de referência 2

Na análise ajustada para idade, sexo, bilirrubinas, e ALT, (ajustamento por IPTW), com data índice usando *maximum likelihood methods*, também se observou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,379; IC95% 0,237 a 0,605; p<0,0001).

O TAIM apresenta depois análises de sensibilidade utilizando outros métodos de definição da data índice. Com o uso da primeira visita elegível para a definição da data índice, e utilizando o modelo de regressão de Cox, já não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico (razão de riscos 0,618; IC95% 0,369 a 1,036; p= 0,068).

Estes dados podem ser observados na Figura 9 (gráfico de floresta) e Tabela 11.

Figura 9: Diferentes estimativas da sobrevivência livre de eventos de maralixibat vs. GALA



ATT=average treatment effect in the treated; GALA=Global ALagille Alliance; GGT=gamma glutamyltransferase; HR=hazard ratio; IPTW=inverse probability of treatment weights; SAP=statistical analysis plan; sBA=serum bile acid; Std=Standardized.
 SAP specified = Cox regression adjusted for age, sex, total bilirubin, and ALT. Adjusted1 = Cox regression adjusted for age, total bilirubin, and GGT. Adjusted2 = Cox regression adjusted for age, total bilirubin, GGT, ALT, and region. Adjusted3 = Cox regression adjusted for age, total bilirubin, GGT, ALT, sex, and year of birth. Adjusted4 = Cox regression adjusted for age, total bilirubin, GGT, and sBA.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 11: Diferentes tipos de análises da sobrevivência livre de eventos

Study Population	Visit Selection Criteria	Cox Regression Model ^a		95% CI	p-value
		HR			
Primary Analysis					
	MLM Model 1 ^b	1	0.305	0.189-0.491	<0.0001
	MLM Model 1 ^b	2 ^c	0.301	0.188-0.484	<0.0001
	MLM Model 1 ^b	3 ^c	0.301	0.188-0.484	<0.0001
	MLM Model 1 ^b	4 ^c	0.328	0.201-0.535	<0.0001
	MLM Model 1 ^b	0	0.380	0.238-0.604	<0.0001
Sensitivity Analyses					
Including patients with HCC event ^d	MLM Model 1 ^b	1	ND	ND	ND
Using other baseline definitions	First eligible visit	1	0.618	0.369-1.036	0.0680
	Date of birth	1	0.504	0.320-0.795	0.0032
	Last eligible visit ^e	1	0.241	0.148-0.392	<0.0001
	Random visit, Method 1 ^c	1	0.457	0.284-0.734	0.0012
	Random visit, Method 2 ^c	1	0.439	0.274-0.703	0.0006
Liver transplantation-free survival ^a	MLM Model 1 ^b	1	0.332	0.197-0.559	<0.0001
Subgroup Analyses					
By region: North America (n=34 MRX, n=195 G)	MLM Model 1 ^b	1	0.249	0.114-0.542	0.0005
By region: Europe (n=41 MRX, n=229 G)	MLM Model 1 ^b	1	0.360	0.187-0.693	0.0022
By region: Australia ^e (n=9 MRX, n=45 G)	MLM Model 1 ^b	1	0.140	0.024-0.832	0.0306
Centers with GALA control overlapping site	MLM Model 1 ^b	1	0.359	0.219-0.587	<0.0001
Patients with baseline sBA (n=84 MRX, n=73 G)	MLM Model 1 ^b	1	0.245	0.124-0.483	<0.0001
Pruning Analyses (excluding GALA patients with events):					
Within 3 months of baseline ^e	MLM Model 1 ^b	1	0.376	0.230-0.616	0.0001
Within 6 months of baseline ^e	MLM Model 1 ^b	1	0.432	0.256-0.729	0.0017
Within 12 months of baseline ^e	MLM Model 1 ^b	1	0.503	0.273-0.930	0.0284

G=GALA; GGT=gamma glutamyltransferase; HCC=hepatocellular carcinoma; HR=hazard ratio; M=maralixibat; MLM=maximum likelihood method; MRX=maralixibat; ND=not done; SAP=statistical analysis plan; sBA=serum bile acid.

^a Cox regression models:

0=crude (unadjusted) model.

1=Cox regression: effect of MRX vs. GALA log likelihood test adjusted for age, sex, total bilirubin, and ALT (according to the SAP).

2=Cox regression: effect of MRX vs. GALA log likelihood test adjusted for age, total bilirubin, and GGT.

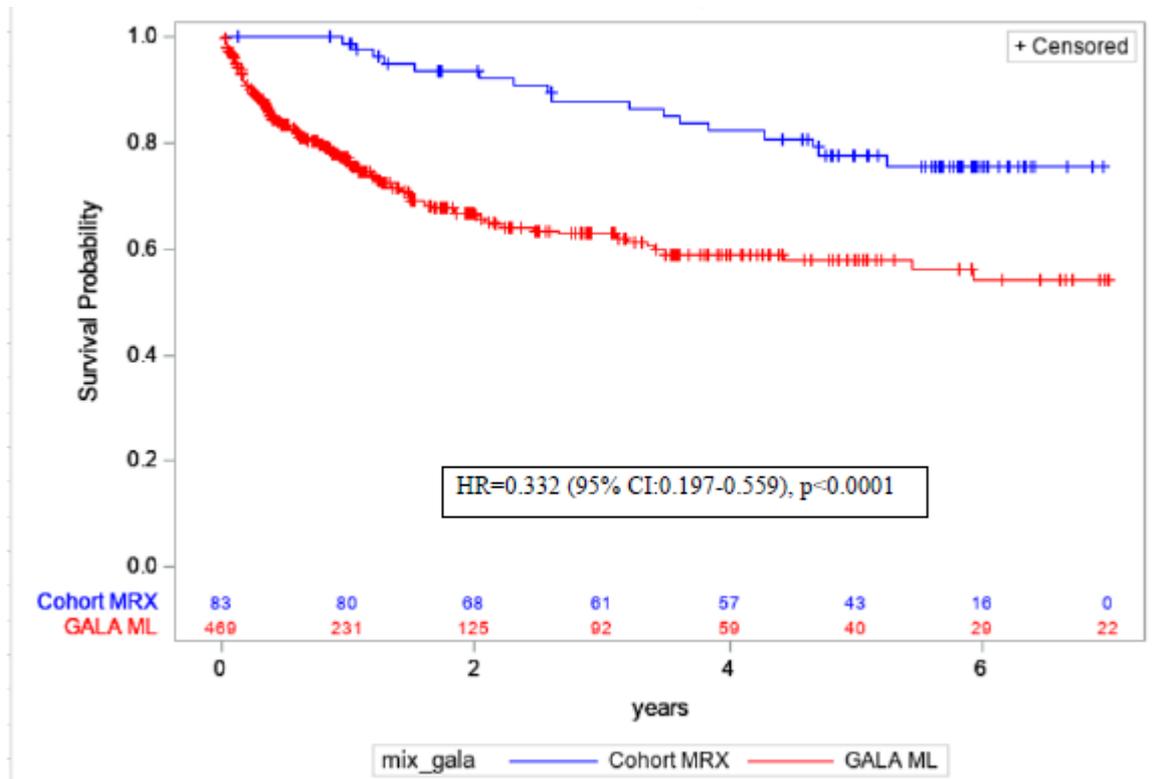
3=Cox regression: effect of MRX vs. GALA log likelihood test adjusted for age, total bilirubin, GGT, ALT, region.

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à sobrevivência livre de transplantação hepática, com definição de data índice usando *maximum likelihood methods*, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,332; IC95% 0,197; p< 0,0001).

Este dado é apresentado na Figura 10.

Figura 10: Sobrevivência livre de transplantação hepática (data índice usando maximum likelihood methods)



GALA=Global ALagille Alliance; HR=hazard ratio; ML=maximum likelihood; MRX=maralixibat.

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de maraxilibat foi depois analisado para cada medida de resultado.

Maraxilibat mostrou benefício adicional em termos de transplantação hepática, e não mostrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, mortalidade global, manifestações da doença (p.e. prurido), complicações da doença (âmbito hepático), índice Z para a altura e peso, bilirrubina total sérica, níveis séricos de ácidos biliares, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Transplantação hepática

A transplantação hepática foi avaliada pela sobrevivência livre de transplantação hepática.

Em relação à sobrevivência livre de transplantação hepática, com definição de data índice usando *maximum likelihood methods*, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,332; IC95% 0,197; $p < 0,0001$).

Conseqüentemente, foi demonstrado benefício adicional de maralixibat, em comparação com melhores cuidados de suporte, em relação a transplantação hepática.

Outras medidas de resultado

Foram reportados dados comparativos a longo prazo em relação a mortalidade global, cirurgia de derivação biliar, e complicações da doença (âmbito hepático), não se tendo observado diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico.

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, índice Z para a altura e peso, bilirrubina total sérica, níveis séricos de ácidos biliares, eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado transplantação hepática, mortalidade global, cirurgia de derivação biliar, e complicações da doença (âmbito hepático).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Esta classificação deve-se ao facto de se tratar de um estudo não aleatorizado, que não foi ajustado para todos os fatores de prognóstico e modificadores de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de maralixibat *“para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de maralixibat numa única população (doentes com idade igual ou superior a 2 meses com prurido colestático por síndrome de Alagille (ALGS)), em que a intervenção era maralixibat, e o comparador melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report (CSR)* do estudo LUM001-304 (ICONIC), e um estudo de comparação indireta, de avaliação do efeito de maralixibat a longo prazo utilizando os estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), e um controlo externo (estudo GALA).

O **estudo LUM001-304 (ICONIC)** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 10 centros, de 7 países (Portugal não participou), de fase 2, que incluiu 31 doentes, com síndrome de Alagille, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem maralixibat, por via oral (n= 13), ou placebo (n= 16), e avaliou a variação nos ácidos biliares séricos entre a semana 18 e a semana 22. O estudo teve 4 fases: na fase 1, que ocorreu entre o basal e a semana 18, os

doentes receberam maralixibat em regime aberto, em doses crescentes durante 6 semanas, começando com 14 mcg/Kg/dia e subindo até 400 mcg/Kg/dia, e, durante 12 semanas, doses estáveis de 400 mcg/Kg/dia; na fase 2, que durou 4 semanas (entre as semanas 18 e 22), os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para maralixibat (n= 13), ou placebo (n= 16), em que os doentes alocados a placebo receberam doses decrescentes de maralixibat, que terminaram na semana 22 com a interrupção de maralixibat; na fase 3, que durou 26 semanas, todos os doentes receberam maralixibat em doses estáveis (400 mcg/Kg/dia) entre a semana 22 e 48; fase 4, fase de extensão a longo prazo, que se prolongou até à semana 104. Este estudo (fase 2) foi considerado relevante para avaliação do efeito do tratamento a curto prazo (4 semanas). O estudo incluiu crianças com idades entre 12 meses e 18 anos, inclusive; com um diagnóstico de ALGS baseado em critérios diagnósticos; apresentavam evidência de colestase baseado em pelo menos um dos seguintes critérios: ácidos biliares séricos superiores a 3 vezes o limite superior do normal para a idade, bilirrubina conjugada superior a 1 mg/dL, deficiência de vitaminas lipo-solúveis sem outra explicação, gama GT superior a 3 vezes o limite superior do normal, e/ou prurido intratável apenas explicado por doença hepática. Para serem incluídos, tinham de ter pelo menos 10 registos no e-Diary durante cada uma das duas semanas do período de seleção (eram feitos 2 registos por dia, manhã e tarde, pelo que o máximo de registos possíveis por semana era e 14), apresentarem uma pontuação diária média superior a 2 no questionário *Itch Reported Outcome* (pontuação máxima possível por dia era de 4) durante as duas semanas de período de seleção, sendo a pontuação diária definida pela pontuação mais alta do registo diário (manhã e tarde), e a média de pontuação diária calculada pela soma das pontuações diárias dividida pelo número de dias. Foram excluídos os doentes com diarreia crónica necessitando de hidratação intravenosa ou intervenção nutricional; submetidos a interrupção cirúrgica da circulação entero-hepática; que receberam uma transplantação hepática; com cirrose descompensada (definida por ALT superior a 15 vezes o valor superior do normal, INR superior a 1,5 não respondendo a vitamina K, albumina inferior a 3 g/dL, com história ou presença de ascite, hemorragia esofágica, e/ou encefalopatia); história ou presença de outra doença hepática concomitante; história ou presença de outra doença com interferência na absorção, distribuição, metabolismo, ou excreção de fármacos (p.e., doença inflamatória do intestino); história ou presença de litíase biliar ou renal; doentes com infeção VIH; ou doentes com cancros (excluindo carcinoma in situ, e cancros tratados há mais de 5 anos sem recorrência). A primeira questão que se coloca é a de saber se esta população coincide

com a população da indicação que inclui doentes com idade igual ou superior a 2 meses. Uma vez que o estudo LUM001-304 (ICONIC) incluiu crianças com mais de 12 meses, a extensão para crianças com mais de 2 meses não pode ser suportada por este estudo isoladamente. A medida de resultado primária foi a variação média dos níveis séricos de ácidos biliares, entre a semana 18 e a semana 22, nos doentes que apresentaram previamente uma resposta, definida como uma redução igual ou superior a 50% nos níveis séricos de ácidos biliares, entre o basal e a semana 12 ou 18. Dos 31 doentes incluídos na fase 1 (entre o basal e a semana 18, em que todos os doentes receberam maralixibat em regime aberto, em doses crescentes durante 6 semanas, e doses estáveis de maralixibat na dose de 400 mcg/Kg/dia durante as 12 semanas subsequentes), 15 doentes tiveram uma redução nos níveis séricos de ácidos biliares igual ou superior a 50%, entre o basal e a semana 12 ou 18, e constituíam a população mITT (população utilizada para a análise de eficácia primária), dos quais 5 doentes foram alocados ao grupo maralixibat, e 10 doentes foram alocados ao grupo placebo. No grupo maralixibat os níveis de ácidos biliares séricos reduziram-se de 100,22 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% 46,37 a 154,07) na semana 18, para 68,83 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -39,21 a 176,88) na semana 22 (diferença: -21,73 $\mu\text{mol/L}$; IC95% -115,69 a 73,23; $p=0,623$), enquanto no grupo placebo os níveis de ácidos biliares séricos aumentaram de 132,13 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% 94,23 a 170,04) na semana 18, para 232,50 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% 156,45 a 308,56) na semana 22 (diferença: 95,55 $\mu\text{mol/L}$; IC95% 29,12 a 161,97; $p=0,0086$), com uma diferença entre grupos de tratamento de -117,28 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% -232,38 a -2,18; $p=0,0464$). Esta forma de análise, incluindo apenas os respondedores, é uma forma de viés de seleção e não é aceitável. Contudo, o TAIM apresenta também os resultados na população intenção de tratar ($n=29$) que apresenta resultados consistentes. Na população ITT, no grupo maralixibat os níveis de ácidos biliares séricos reduziram-se de 16,73 $\mu\text{mol/L}$ entre a semana 18 e a semana 22, enquanto no grupo placebo os níveis de ácidos biliares séricos aumentaram 95,58 $\mu\text{mol/L}$ entre a semana 18 e a semana 22, com uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico ($p=0,0254$). O prurido foi avaliado pelo questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*. Na população ITT, no grupo maralixibat, a variação na pontuação do questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*, entre a semana 18 e a semana 22, foi de 0,154 (IC95% -0,281 a 0,589), enquanto no grupo placebo a variação na pontuação do questionário *Itch Reported Outcome (ItchRO)*, entre a semana 18 e a semana 22, foi de 1,781 (IC95% 1,216 a 2,347), com uma diferença entre grupos de tratamento (modelo misto para medidas repetidas – MMRM) de -1,399 (IC95% -2,044 a -0,755; $p<0,0001$). O efeito do

tratamento no prurido parece manter-se às 48 semanas, mas esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza por falta de grupo controlo.

O **estudo de comparação indireta**, foi um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta, os resultados dos estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), com um estudo controlo externo baseado em dados de registo de doentes com síndrome de Alagille, não tratados (estudo GALA), usando dados individuais dos doentes dos dois estudos. Foi efetuada uma comparação indireta entre tratamentos, não ancorada, ajustada, utilizando o método de probabilidade inversa de ponderação de tratamento (*inverse probability of treatment weighting – IPTW*). Este estudo foi considerado relevante para avaliação do efeito do tratamento a longo prazo.

Um total de 86 doentes foram tratados em três estudos de maralixibat e respetivas extensões (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800). Destes, 84 doentes entraram nos estudos de extensão. O **estudo LUM001-304** foi descrito anteriormente. O **estudo LUM001-301**, foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 13 semanas de duração, que incluiu 37 doentes, com síndrome de Alagille, que apresentavam ácidos biliares séricos superiores a três vezes o limite superior do normal, e prurido moderado a severo, com uma pontuação do questionário ItchRO superior ou igual a 2 em duas semanas consecutivas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem maralixibat na dose de 70 mcg/Kg/dia, maralixibat na dose de 140 mcg/Kg/dia, maralixibat na dose de 280 mcg/Kg/dia, ou placebo, com um período de 5 semanas de aumento progressivo de dose até à dose máxima tolerada, e 8 semanas de dose estável, e avaliou a variação do prurido, entre o basal e a semana 13, utilizando o questionário ItchRO, comparando as duas doses mais altas de maralixibat (140 mcg/Kg/dia, e 280 mcg/Kg/dia), com placebo. Neste estudo não se observou uma diferença com significado estatístico em relação ao efeito de tratamento na medida de resultado primária. Após terminar as 13 semanas de estudo, os doentes tinham a possibilidade de entrar num estudo de extensão (LUM001-305). Neste estudo, os investigadores podiam aumentar inicialmente a dose de maralixibat até que se observasse melhoria do prurido. O **estudo LUM001-302**, foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 13 semanas de duração, que incluiu 20 doentes, com síndrome de Alagille, que apresentavam ácidos biliares séricos superiores a três vezes o limite superior do normal, e prurido moderado a severo, com uma

pontuação do questionário ItchRO superior ou igual a 2 em duas semanas consecutivas, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem maralixibat na dose de 140 mcg/Kg/dia, maralixibat na dose de 280 mcg/Kg/dia, ou placebo, e avaliou a variação dos ácidos biliares séricos, entre o basal e a semana 13. Neste estudo não se observou uma diferença com significado estatístico em relação ao efeito de tratamento na medida de resultado primária. Após terminar as 13 semanas de estudo, os doentes tinham a possibilidade de entrar num estudo de extensão (LUM001-303). Neste estudo, os investigadores podiam aumentar inicialmente a dose de maralixibat até que se observasse melhoria do prurido. Assim, dois dos estudos incluídos na coorte maralixibat (LUM001-301 e LUM001-302) foram estudos negativos, tendo falhado o objetivo primário, mas os doentes receberam maralixibat numa dose inferior à dose aprovada que é de 380 µg/kg uma vez por dia. Nos estudos de extensão destes estudos (LUM001-303 e LUM001-305) os investigadores puderam aumentar a dose de maralixibat em função da resposta dos doentes, mas a interpretação dos resultados é dificultada pelo facto de o relatório com as comparações indiretas não reportar a dose de maralixibat recebida pelos doentes nos diferentes estudos, ao longo do período de observação (7 anos).

O **estudo GALA**, é um registo, iniciado em 2018, para colher dados da história natural da síndrome de Alagille, e que inclui dados de cerca de 1.400 doentes com ALGS, de 35 países. Desta coorte, foram selecionados, por etapas, os doentes a incluir na comparação indireta com os estudos de maralixibat, utilizando os mesmos critérios de inclusão dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (idade entre 12 meses e 18 anos; presença de colestase definida por ácidos biliares séricos superiores a três vezes o limite superior do normal; bilirrubina direta >1 mg/dL, e/ou gamaGT >2 mg/dL); e os mesmos critérios de exclusão dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (ALT > 15 vezes o limite superior do normal; diagnóstico de carcinoma hepatocelular por biópsia; data de nascimento anterior a 1997; participação anterior num estudo de maralixibat; doentes com uma única visita, sem informação de seguimento). Adicionalmente, apenas foram incluídos doentes das mesmas regiões dos doentes incluídos nos estudos de maralixibat (América do Norte, Europa, e Austrália). Dos 1.438 doentes incluídos no estudo GALA, e após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão dos estudos de maralixibat ao estudo GALA, 469 doentes foram incluídos na comparação indireta. Contudo, não são claros os motivos porque foram excluídos os 969 doentes, uma vez que cada doente

podia ter vários motivos de exclusão, e a exclusão dos doentes não é suficientemente explicada.

No estudo com as comparações indiretas, a medida de resultado avaliada foi a sobrevivência livre de eventos, em que os eventos foram transplantação hepática, cirurgia de derivação biliar, descompensação hepática (hemorragia de varizes esofágicas ou ascite requerendo tratamento), ou morte. Esta medida é clinicamente relevante, mas uma vez que maralixibat está aprovado para o tratamento do prurido colestático, teria sido da maior importância incluir esta medida de resultado (prurido) na avaliação do efeito do tratamento a longo prazo.

O estudo de comparação indireta, foi um estudo não aleatorizado, que comparou de forma indireta, os resultados dos estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), com um estudo controlo externo baseado em dados de registo de doentes com síndrome de Alagille, não tratados (estudo GALA), usando dados individuais dos doentes dos dois estudos. Foi efetuada uma comparação indireta entre tratamentos, não ancorada. Foi avaliado o equilíbrio entre a coorte maralixibat e a coorte GALA, através de gráficos de caixa (variáveis contínuas), gráficos de barras (variáveis categóricas), e gráficos de diferenças padronizadas (diferenças entre tratados e controlos). Para definir diferenças significativas entre grupos de tratamento em termos de características basais, foi usada uma diferença média padronizada superior a 0,2. No caso de existência de desequilíbrios entre grupos de tratamento, foi efetuada uma comparação indireta entre tratamentos, ajustada, utilizando o método de probabilidade inversa de ponderação de tratamento (*inverse probability of treatment weighting – IPTW*). Em relação às covariáveis analisadas (idade, sexo, ALT, GGT, bilirrubinas) apenas a ALT apresentava uma diferença média padronizada superior a 0,2. Contudo, não foi feita qualquer avaliação de potenciais fatores prognósticos e modificadores de efeito. Embora entendamos que, no contexto de uma doença rara, este pode ser um exercício impossível, existem fatores de prognóstico / modificadores de efeito que seriam relevantes, como a doença cardíaca, doença renal, pobreza de ductos biliares, e tempo desde o diagnóstico, e que não foram tidos em conta no ajustamento.

A data índice, para a coorte maralixibat foi a data da primeira dose de maralixibat; para a coorte GALA, a data índice foi a data em que os doentes cumpriam os critérios de elegibilidade, e selecionada a melhor visita para representar o basal utilizando métodos de probabilidade

máxima (*maximum likelihood methods*), pela predição estimada máxima de cada doente, baseada numa análise de regressão logística estratificada de todas as visitas comparando com a coorte maralixibat, incluindo a idade e bilirrubina total como covariáveis. Discutiu-se este assunto, e concluiu-se que a validade desta metodologia para a definição da data índice é incerta. Considerou-se que a data da primeira visita elegível deveria ter sido utilizada para a definição da data índice. É certo que o TAIM apresenta depois análises de sensibilidade utilizando outros métodos de definição da data índice, incluindo o uso da primeira visita elegível para a definição da data índice. De salientar que, utilizando esta definição, já não se observaram diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico no tempo até um evento (razão de riscos 0,618; IC95% 0,369 a 1,036; $p=0,068$).

As análises de tempo até ao evento, censuraram os dados à data do último seguimento. A data de corte foi, para a coorte maralixibat, a data do evento ou, se o evento não ocorreu, a data em que foi observado pela última vez; para a coorte GALA, a data de corte foi a data do evento (se ocorrido no período de 7 anos de seguimento) ou, se o evento não ocorreu, a data da última observação dentro do período de seguimento de 7 anos. Considera-se este procedimento adequado.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes dos estudos de maralixibat que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo ($n=84$). Considerou-se este procedimento é razoável.

Na comparação entre o grupo maralixibat e o grupo controlo, observaram-se eventos (transplantação hepática, cirurgia de derivação biliar, descompensação hepática, morte) em 50% dos doentes no grupo maralixibat, e em 69,5% no grupo controlo. O menor número de eventos no grupo maralixibat deveu-se essencialmente a um menor número de transplantes hepáticos (11,9% vs. 23,5%), não se tendo observado diferenças aparentes entre grupos de tratamento em relação a mortes (4,8% vs. 3,2%), descompensação hepática (3,6% vs. 1,1%), ou cirurgia de derivação biliar (4,8% vs. 7,0%). Em relação à sobrevivência livre de transplantação hepática, com definição de data índice usando *maximum likelihood methods*, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,332; IC95% 0,197 a 0,559; $p<0,0001$).

O benefício adicional de maralixibat está associado a elevado grau de incerteza, nomeadamente, pelo método utilizado para definição da data índice, e pelo facto de não terem sido reportados dados do efeito do tratamento no prurido a longo prazo. Contudo, teve-se em conta que a ALGS é uma doença rara, com risco de vida, associada a morbilidade significativa, e em que as opções de tratamento são limitadas.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de maralixibat “*para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses*”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de maralixibat em relação a melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta, não ancorada, ajustada, que comparou 84 doentes com ALGS incluídos nos estudos de maralixibat (LUM001-301/LUM001-305 [EXT], LUM001-302/LUM001-303 [EXT], LUM001-304, e MRX-800), com 469 doentes extraídos de um registo de doentes com síndrome de Alagille, não tratados (estudo GALA), sugeriu que maralixibat apresenta benefício adicional em termos de transplantação hepática, ao fim de um período de seguimento máximo de 7 anos.
- Na comparação entre o grupo maralixibat e o grupo controlo, observaram-se eventos (transplantação hepática, cirurgia de derivação biliar, descompensação hepática, ou morte) em 50% dos doentes no grupo maralixibat, e em 69,5% no grupo controlo (razão de riscos 0,379; IC95% 0,237 a 0,605; $p < 0,0001$). O menor número de eventos no grupo maralixibat deveu-se essencialmente a um menor número de transplantes hepáticos (11,9% vs. 23,5%), não se tendo observado diferenças aparentes entre grupos de tratamento em relação a mortes (4,8% vs. 3,2%), descompensação hepática (3,6% vs. 1,1%), ou cirurgia de derivação biliar (4,8% vs. 7,0%).
- Em relação à sobrevivência livre de transplantação hepática, com definição de data índice usando *maximum likelihood methods*, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo o grupo maralixibat (razão de riscos 0,332; IC95% 0,197 a 0,559; $p < 0,0001$).

- O benefício adicional de maralixibat está associado a elevado grau de incerteza, como consequência do método utilizado para definição da data índice, pelo facto de não terem sido reportados dados comparativos do efeito do tratamento no prurido a longo prazo, e por terem sido usados métodos de comparação indireta não ancorados. Contudo, no seu parecer favorável, a Comissão teve em conta que a ALGS é uma doença rara, com elevado risco de morte, associada a morbilidade significativa, e em que as opções de tratamento são limitadas.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Livmarli (maralixibat), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de maralixibat *“para o tratamento do prurido colestático em doentes com síndrome de Alagille (ALGS) com idade igual ou superior a 2 meses”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de maralixibat em relação a melhores cuidados de suporte.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Livmarli (maralixibat)

A utilização do medicamento Livmarli está condicionada a um diagnóstico genético confirmatório para a indicação referida.

O tratamento deverá ser interrompido em caso de não identificação de benefício terapêutico ao fim de 3 meses de tratamento, conforme consta no Resumo das Características do Medicamento.

Será efetuada uma monitorização junto das entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, dos dados de vida real de cada um dos doentes tratados com Livmarli.

12. Referências bibliográficas

12.1. Clinical Study Report. Study LUM001-304 (ICONIC). Long-term, open-label study with a double-blind, placebo-controlled, randomized drug withdrawal period of LUM001, na apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTi), in patients with Alagille Syndrome. 13 October 2020.

12.2. Integrated Clinical and Statistical Report. Long-term outcomes of long-term maralixibat treatment in patients with Alagille Syndrome compared with an external control cohort from the Global Alagille Alliance (GALA) clinical research database. 3 August 2021.