

Medicinrådets vurdering af maralixibat til behandling af kolestatisk pruritus hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og ældre

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 02. september 2026

Ikrafttrædelsesdato 03. september 2026

Dokumentnummer 252004

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Maralixibat (Livmarli)

Indikation Behandling af patienter med kolestatisk pruritus hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og ældre

Lægemiddelfirma MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL B.V

ATC-kode A05AX04

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 23. oktober 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 03. februar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. maj 2026

Rådets anbefaling 02. september 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 49 uger og 3 dag(e) (248 arbejdsdage).
Der var clock-stop i sagen fra den 14. maj til den 29. september 2025, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.
Der var yderligere clock-stop i sagen fra den 24. juni 2026 til den 1. september 2026, da Rådet ønskede længere tid til prisforhandling

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende leversygdomme



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 3. september 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet maralixibat til behandling af patienter (2 måneder eller ældre) med kolestatisk hudkløe grundet Alagille syndrom (ALGS).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Alagilles syndrom

Alagilles syndrom (ALGS) er en sjælden genetisk sygdom med involvering af flere organsystemer og stor klinisk variation. ALGS påvirker især lever og hjerte, men også nyrer, skelet, blodkar, ansigtstræk, øjne, vækst og ernæringsstatus. Patienter med ALGS har en overdødelighed, som dels skyldes leverrelaterede komplikationer (ca. 20 %), hjertemanifestationer (ca. 18 %), multiorgansvigt (ca. 15 %) og bristede blodkar (ca. 15 %).

Leverpåvirkningen ved ALGS skyldes mangelfuld udvikling af galdeveje (ductopeni), hvilket fører til kolestase (ophobning af galdesyre i leveren). Kolestase ses hos ca. 85 % af børn med ALGS, og ca. 60–90 % oplever udbredt hudkløe. Hudkløe kan være så alvorligt, at det får konsekvenser for søvn, indlæring og trivsel, og påvirkningen af livskvaliteten hos både patienten og de pårørende kan være så stor, at hudkløe er selvstændig indikation til levertransplantation.

Nogle patienter opnår en relativ stabil sygdomsfase, hvor hudkløen er under kontrol, men senere kan der opstå leversvigt (dekompenseret cirrose), hvor levertransplantation er den eneste behandlingsmulighed. Median transplantationsfri overlevelse for europæiske patienter med neonatal kolestase er ca. 10 år, baseret på et stort internationalt register. De fleste levertransplantationer sker i løbet af de første leveår (median alder ved transplantation var 2,8 år).

I Danmark anslås, at der fødes 1-2 børn årligt med ALGS. I 2023 var der ■ patienter med ALGS i Danmark, hvoraf ■ var børn.

Maralixibat

Maralixibat hæmmer genoptagelsen af galdesyre fra tyndtarmen, og modvirker derved opkoncentration af galdesyre i leveren og blodet. Maralixibat indgives dagligt som en oral opløsning og doseres afhængig af patientens vægt. Behandlingen med maralixibat er som udgangspunkt livslang, hvis patienten oplever effekt af behandlingen. Ved levertransplantation ophører behandlingen.

Nuværende behandling i Danmark

Målet med nuværende behandling er at lindre symptomer, indtil en levertransplantation bliver nødvendig. Det er et selvstændigt mål at udskyde behovet for levertransplantation hos børn, da patienter med ALGS kan have skrøbelige blodkar og derved øget risiko for alvorlige blødninger ved levertransplantation.



I dansk klinisk praksis bruges ursodeoxycholsyre (UDCA), rifampicin og naltrexon til at afhjælpe kløen. Dette reducerer kløen i nogle tilfælde, men ingen patienter bliver fuldstændig fri for kløen. Hvis kløen er uudholdelig på trods af behandling med kløestillende lægemidler, kan patienterne eventuelt gennemgå en operation med det formål at lede galden udenom tarmen (kirurgisk blokering af det enterohepatiske kredsløb). Der er dog ingen erfaringer i Danmark med denne type operation til denne patientgruppe.

Mange patienter får behov for levertransplantation inden voksenalderen, oftest fordi kløen er uudholdelig eller fordi patienten er i en markant øget risiko for at dø som følge af dekomenseret cirrose eller leverkræft. Effekten af levertransplantation er hos de fleste patienter en markant reduktion i kløe og niveauerne af galdesyre. Ca. 5-10 % dør inden for det første år efter transplantation, og for yderligere 5-10 % sker afstødning af leveren. Efter det første år reduceres risikoen markant for både død og afstødning af leveren. Patienter, der er levertransplanteret, skal behandles med immunsupprimerende medicin resten af livet, hvilket medfører risiko for nyrepåvirkning. Patienter med ALGS har i forvejen øget hyppighed af nyreskade.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering er baseret på en direkte sammenligning af maralixibat med placebo på baggrund af ICONIC. ICONIC er et randomiseret, delvist placebo-kontrolleret, withdrawal studie udført på tværs af 9 behandlende centre i Australien og Europa. Alle patienter modtog maralixibat i studiets første 18 uger. Herefter blev patienterne randomiseret 1:1 til enten fortsat maralixibat eller placebo i fire uger (uge 19-22), hvor hverken patienterne eller investigatorene vidste, hvilken behandling patienterne modtog. Fra uge 23 modtog alle patienter igen maralixibat til og med uge 48, hvorefter patienterne kunne vælge at indgå i en forlængelse med behandling med maralixibat indtil uge 204. Medicinrådet anvender data fra den placebo-kontrollerede withdrawal-periode til at estimere effekten af maralixibat på hudkløe samt på biomarkørerne '*serum bile acids*' (sBA, koncentrationen af galdesyre i blodet) og bilirubin.

Data for patient-rapporteret hudkløe (skala fra 0-4) viste, at patienterne, der forblev i maralixibat-behandling, havde en nogenlunde konstant score i perioden (ændring på 0,2 point), mens patienterne, der skiftede til placebo, oplevede en gradvist øget score (ændring på 1,7 point). Dette resulterede i en statistisk signifikant forskel på -1,5 point (95 % CI: -2,1; -0,8) mellem maralixibat og placebo. Hudkløe blev også bedømt ved en klinikerfastsat score. Dette viste samme tendens som den patient-rapporterede score med en statistisk signifikant forskel på -0,9 point (95 % CI: -1,8; -0,1) mellem maralixibat og placebo. Medicinrådet vurderer, at en ændring på 1-1,5 point i de anvendte kløeskalaer er en vigtig forskel for patienterne. Data for udviklingen i biomarkører viste, at maralixibat medfører en statistisk signifikant reduktion i sBA, mens der ikke var nogen effekt på bilirubin.

Desuden vurderer Medicinrådet effekten af maralixibat på udvikling af kolesterolflejringer og ændring i patienternes vækst (højde og vægt). Disse kan ikke vurderes over 4 uger, og Medicinrådet kan derfor ikke lave en direkte sammenligning med placebo for disse effektmål, men har i stedet vurderet effekten af maralixibat uden at kunne sammenligne



med en kontrolarm. Maralixibatbehandling i 48 uger medførte en statistisk signifikant reduktion i kolesterolaflejring på 0,9 point ift. samme patienters baselineværdi. Udviklingen i højde og vægt efter 48 uger viste en signifikant øgning i patienternes højde (tættere på normalniveau ift. alder), mens vægten ift. alder var uændret.

Da langtidseffekten på udvikling af svær leversygdom og forekomsten af levertransplantation ikke kan vurderes pba. den korte kontrollerede periode i ICONIC, har ansøger suppleret data fra ICONIC med en indirekte sammenligning af forekomsten af levertransplantation, forværring af leversygdom eller død (Event-fri overlevelse, EFS) i den samlede patientpopulation behandlet med maralixibat i det kliniske udviklingsprogram (tre studier inklusive ICONIC) sammenlignet med matchede patienter fra et multinationalt register over patienter med ALGS (GALA). Den indirekte sammenligning viste en statistisk signifikant reduceret risiko for en EFS-hændelse i kohorten behandlet med maralixibat (hazard ratio på 0,305). Sammenligningen kan dog ikke anvendes til at dokumentere en behandlingseffekt af maralixibat, da det er meget usikkert, om patientkohorterne er sammenlignelige.

Samlet set er der meget få tilgængelige data til at vurdere sikkerheden af maralixibat. De tilgængelige data tyder dog på, at det er relativt sikkert, da få patienter oplevede alvorlige uønskede hændelser eller ophørte med behandling grundet uønskede hændelser. Samtidig var hovedparten af de uønskede hændelser af mild-til-moderat grad og var forbigående ved behandling uden at pausere eller ophøre med maralixibat.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af maralixibat sammenlignet med standard of care (SoC) til behandling af patienter med kolestatisk hudkløe grundet ALGS.

Datagrundlaget for behandlings- og sygdomsforløbet med maralixibat udgøres af proxy-mål for behandlingsrespons fra ICONIC. Dette suppleres af ekstern litteratur til at modellere de respektive sygdomsforløb for hhv. respondenter og ikke-respondenter. Medicinerådet vurderer, at det er meget vanskeligt at fastsætte transitionssandsynlighederne for sygdomsforløbet efter respons, men har i høj grad lagt sig op af estimerer fra den samlede GALA-kohorte med patienter med neonatal kolestase (1), da dette vurderes at være den bedste tilgængelige kilde til at estimere et sygdomsforløb for patienter med ALGS, der ikke modtager behandling med IBAT-hæmmer.

Medicinerådet vurderer desuden, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, herunder baselineniveau, faldet i helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) ved tab af behandlingsrespons og stigning i HRQoL efter levertransplantation. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse præsenteres derfor som to lige plausible scenarier:

- Scenarie 1: Nytteværdier fra eksternt vignettestudie anvendes som udgangspunkt. I scenarie 1 er baseline-nyttens 0,85 og der er et relativt stort fald i nytte ved tab af respons (- 0,3).



- Scenarie 2: Nyttværdier fra et eksternt studie estimeret på baggrund af besvarelser fra børn med ALGS anvendes som udgangspunkt. I scenarie 2 er baseline-nyttens 0,80, mens faldet ved tab af respons er relativt lavt (-0,04).

De to scenarier adskiller sig således ved både baseline-niveau og fald i HRQoL ved tab af respons. I begge scenarier suppleres de to kilder med eksterne estimater for fald ved specifikke sygdomshændelser. Samlet set er HRQoL data i begge scenarier forbundet med væsentlig usikkerhed.

Resultaterne af Medicinrådets analyser viser, at de inkrementelle omkostninger mellem maralixibat og SoC er ca. [REDACTED] DKK, og disse er drevet af lægemiddelomkostninger til maralixibat. QALY-gevinsten i scenarie 1 er ca. 0,42 QALY og i scenarie 2 ca. 0,15 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på hhv. [REDACTED] og [REDACTED] pr. QALY på tværs af de to scenarier. Resultaterne er præsenteret i Tabel A og Tabel B.

Forskellen mellem scenarierne er drevet af forskelle i størrelsen af faldet i HRQoL ved tab af respons. QALY-gevinsten er drevet af behandlingsrespons i maralixibat-armen, hvor patienterne har højere helbredsrelateret livskvalitet under respons end ved tab af respons. Det trækker dog i den anden retning, at patienter i behandling med maralixibat bruger mindre tid i stadiet efter levertransplantation end SoC, hvor nyttværdien er højere end under behandlingsrespons. Patienterne forventes at have det bedre efter levertransplantation end under respons (under behandling med maralixibat), om end niveau for forbedring er usikkert. I scenarierne er nyttværdien efter transplantation +0,01 ifht. nyttværdi ved respons. I begge scenarier stiger ICER'en, hvis nyttværdien efter levertransplantation øges mere end 0,01 ifht. under respons.

Resultatet i begge scenarier er desuden forbundet med en række andre væsentlige usikkerheder, herunder særligt vedr.:

- responsrate for maralixibat efter initial respons [REDACTED] og [REDACTED] ved +/- 10-% point ændring i responsrate i scenarie 1, og tilsvarende [REDACTED] og [REDACTED] ved +/- 10-% point ændring i responsrate i scenarie 2). Ændringer i responsrate påvirker både omkostninger (behandlingsophør) og effekt (respons).
- transitionssandsynligheden for at blive levertransplanteret efter tab af respons (Anden ekstern kilde: [REDACTED] og [REDACTED] i hhv. scenarie 1 og 2)
- patienternes startalder, hvor en højere startalder øger omkostningerne betragteligt, da maralixibat gives vægtbaseret.

Ovennævnte skal ses i sammenhæng med, at der er tale om små QALY-gevinster, der er følsomme over for selv mindre ændringer i de nævnte parametre.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, scenarie 1, diskonterede tal

	Maralixibat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	21,6	21,5	0,1
Totale QALYs	15,3	14,9	0,42
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, scenarie 2, diskonterede tal

	Maralixibat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	21,6	21,5	0,1
Totale QALYs	16,7	16,6	0,15
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet har estimeret budgetkonsekvenserne ved anvendelse af maralixibat. Da det kun er nytteværdierne, som varierer i de to scenarier, vil budgetkonsekvenserne være ens på tværs af scenarierne. I de to scenarier estimeres de regionale budgetkonsekvenser til ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■ DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Alagilles Syndrom.....	13
1.3	Maralixibat.....	15
1.4	Nuværende behandling	16
2.	Sundhedsøkonomisk model	18
2.1	Analysetype.....	18
2.2	Grundantagelser	18
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	19
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	19
3.	Effekt og sikkerhed	21
3.1	Litteratursøgning	21
3.1	Kliniske studier	22
3.1.1	ICONIC.....	24
3.1.2	GALA kohorte-komparatorstudiet	25
3.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	26
3.2.1	Population.....	26
3.2.2	Intervention	31
3.2.3	Komparator.....	32
3.2.4	Effektmål.....	32
3.3	Sammenligning af effekt	34
3.3.1	Analysemetode	34
3.3.2	Oversigt over effektestimater	36
3.3.3	Hudkløe målt ved ItchRO (patient og observatør) og Clinician Scratch Scale.....	37
3.3.4	Udvikling i kolesterolaflejring målt ved Clinical Xanthoma Scale	38
3.3.5	Ændring i højde- og vægt-z-score	39
3.3.6	Event-fri overlevelse	39
3.3.7	Ændring i sBA	42
3.3.8	Ændring i tB.....	43
3.4	Sammenligning af sikkerhed	44
3.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	46
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	48
4.1	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	48
4.2	Fremskrivning ved brug af parametrisk ekstrapolationsmodel	54
4.3	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	56
5.	Helbredsrelateret livskvalitet.....	59
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	59
5.1.1	Eksterne kilder	59



5.1.2	PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) fra ICONIC	60
5.1.2.1	Instrument og studiedesign	60
5.1.2.2	Dataindsamling	60
5.1.2.3	Resultater PedsQL.....	60
5.1.3	PedsQL fra Kamaet el. (2015) mappet til EQ-5D.....	61
5.1.4	EQ-5D udledt fra vignettestudie	61
5.1.4.1	Instrument og studiedesign	61
5.1.4.2	Dataindsamling	61
5.1.4.3	Resultater	61
5.1.5	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	62
5.2	Nytteværdier.....	63
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	63
5.2.2	Beregning af nytteværdier.....	63
5.2.3	Resultater for nytteværdier	64
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	65
6.	Omkostninger.....	67
6.1	Lægemiddelomkostninger	67
6.2	Hospitalsomkostninger	68
6.2.1	Administrationsomkostninger	68
6.2.2	Sygdomshåndtering	68
6.2.3	Behandlingsmonitorering	69
6.2.4	Uønskede hændelser	70
6.3	Patientomkostninger	70
6.4	Øvrige omkostninger	70
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	71
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	72
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	72
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	75
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	79
10.	Budgetkonsekvenser.....	81
10.1	Estimat af patientantal og patientoptag.....	81
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	81
11.	Referencer.....	82
12.	Sammensætning af fagudvalg	87
13.	Versionslog.....	88



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 89.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALGS:	Alagilles syndrome
ALP:	Basisk fosfatase (<i>alkaline phosphatase</i>)
ALT:	Alanin-aminotransferase
AST:	Aspartat-aminotransferase
CSS:	<i>Clinician Scratch Scale</i>
CXS:	<i>Clinician Xanthoma Scale</i>
dB:	Direkte bilirubin
EFS:	Event-fri overlevelse (<i>Event free survival</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GALA:	<i>Global Alagille Alliance</i>
GGT:	Gamma glutamyl transferase
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health related quality of life</i>)
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IBAT:	<i>Intestinal bile acid transporter</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LTx:	Levertransplantation
OR:	Odds ratio
PEBD:	<i>Partial external biliary diversion</i>
PedsQL	<i>Pediatric quality of life</i>
PFIC:	Progressive familiær intrahepatisk kolestase
PHT:	Portal hypertension



PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SBD:	<i>Surgical biliary diversion</i> , kirurgisk blokering af det enteropatiske
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC	<i>Standard of care</i>
tB:	Total bilirubin
TTO:	<i>Time-trade-off</i>
UDCA:	Ursodeoxycholsyre



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet maralixibat til behandling af patienter med kolestatisk pruritus hos patienter med Alagilles syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og ældre.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Abacus Medicine Pharma Services.

Abacus Medicine Pharma Services fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 9. december 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende leversygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

Ansøger har søgt om indikation til behandling af ALGS, men Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) har i deres vurdering (*European Public Assessment Report*, EPAR) begrænset indikationen til at omhandle behandling af kolestatisk pruritus (hudkløe) hos patienter med ALGS.

1.2 Alagilles Syndrom

Alagilles syndrom (ALGS) er en sjælden, autosomal dominant genetisk sygdom med involvering af flere organsystemer og stor klinisk variation (2). Sygdommen skyldes primært mutationer i JAG1-genet (94 %) og sjældnere i NOTCH2-genet (2–4 %), som begge indgår i NOTCH-signalvejen, der er vigtig for organudvikling. Omkring 60 % af tilfældene skyldes nye mutationer, mens 40 % er arvelige.

ALGS påvirker især lever og hjerte, men også nyrer, skelet, blodkar, ansigtstræk og øjne (se Tabel 1) (3). Desuden har patienterne ofte reduceret vækst (4) og knoglemasse (5) samt fejlernæring (6), og nogle har kognitiv påvirkning (7).

Tabel 1. Oversigt over typiske manifestationer ved Alagilles syndrom

Definerende påvirkning	Manifestationer	Forekomst
Leverpåvirkning	Kolestase og nedsat antal galdegange	80 – 100 %
Hjertepåvirkning	Pulmonal arterie stenose og/eller hypoplasia, ventrikulær septal defekt, atrie septal defekt	Ca. 90 %



Definerende påvirkning	Manifestationer	Forekomst
Ansigtspåvirkning	Fremhævet pande, dybtliggende øjne, spids hage	Ca. 80 %
Øjenpåvirkning	Retinale misdannelser, posterior embryotoxon	60-90 %
Knoglepåvirkning	Rygskøjle deformitet	30-90 %
Nyrepåvirkning	Renal dysplasi, renal tubulær acidose, urinvejs obstruktion	Ca. 40 %
Vaskulær påvirkning	Intrakranielle og systemiske, øget risiko for blødninger som kan være fatale. Desuden aneurismer på intraabdominale kar	Ca. 15 %

Patienter med ALGS har en overdødelighed, som dels skyldes leverrelaterede komplikationer (ca. 20 %), hjertemanifestationer (ca. 18 %), multiorgansvigt (ca. 15 %) og vaskulær påvirkning (ca. 15 %) (1).

Leverpåvirkningen ved ALGS skyldes mangelfuld udvikling af galdeveje (ductopeni), hvilket fører til kolestase (ophobning af galdesyre i leveren). Kolestase ses hos ca. 85 % af børn med ALGS. Symptomerne er varierende, men hos 59–88 % ses udbredt pruritus (hudkløe), gulsot og forhøjede niveauer af galdesyre i serum (*serum bile acid*, SBA). Især hudkløe kan være så alvorligt, at det får konsekvenser for søvn, indlæring og trivsel og er ofte enten delvis årsag til eller selvstændig indikation til levertransplantation (1).

I Danmark identificeres ALGS typisk hos nyfødte med vedvarende gulsot og medfødte hjertemisdannelser. Diagnosen understøttes af yderligere tegn (se Tabel 1) og bekræftes gennem genetisk test for mutationer i JAG1 eller NOTCH2. Efter diagnosen følges patienterne tæt i en opstartsfase, hvor specielt trivsel og ernæring fylder meget (behov for mellemkædede fedtsyrer, vitaminer og energitæt kost) for at opnå bedst mulig vækst og trivsel.

Efter en periode med relativ stabil sygdom kan der opstå en akut eller gradvis sygdomsforværring, der bl.a. kan medføre leversvigt, hvor levertransplantation er den eneste behandlingsmulighed (se afsnit 1.4). Median transplantationsfri overlevelse for europæiske patienter med neonatal kolestase er ca. 10 år, baseret på Global ALagille Alliance (GALA) kohortestudiet, som indeholder data fra 29 lande for patienter med ALGS født mellem 1997 og 2019 (1). De fleste levertransplantationer sker i løbet af de første leveår, hvor median alder for transplanterede i GALA kohorten var 2,8 år (1). For 69 % af patienterne indgik hudkløe som indikation for levertransplantationen ofte sammen med andre komplikationer relateret til kolestase, mens ca. 30 % blev transplanteret grundet symptomer på dekomenseret cirrose (1).



Patienter med ALGS kan have nedsat helbredsrelateret livskvalitet, hvor hudkløe og følgevirkninger af dette har stor betydning (8). Derudover er pårørende til patienter med ALGS ofte påvirket af barnets sygdom. Forældrene bruger meget tid på regelmæssige hospitalsbesøg og tilberedelse af speciel kost. Samtidig er nattesøvnen ofte dårlig hos både barnet og forældrene grundet natlig hudkløe og ofte er det kun den ene forælder, der kan varetage et fuldtidsarbejde, hvorved familiens indkomst reduceres.

Incidensen af ALGS estimeres til ca. 1 ud af 30.000 til 1 ud af 70.000 børn født på verdensplan (3). I Danmark anslås forekomsten til at være 1 pr. 30.000–50.000 levendefødte, hvilket svarer til cirka 1–2 nye ALGS-tilfælde årligt. I 2023 var der ■ patienter med ALGS i Danmark, hvoraf ■ var børn.

Patienterne er kandidater til behandlingen, hvis de ikke allerede har modtaget en levertransplantation. Ansøger vurderer derfor, at der vil være ■ kandidater det første år og en tilkommende hvert år derefter (se Tabel 2), hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets vurdering.

Tabel 2. Anslået antal ALGS-patienter med kolestatisk pruritus i Danmark

År	2025	2026	2027	2028	2029
Antal patienter i Danmark, der er berettiget til behandling i de kommende år	■	■	■	■	■

1.3 Maralixibat

Maralixibat (Livmarli) virker ved at hæmme den ileale galdesyretransportør (ileal bile acid transporter, IBAT). Hæmningen fører til, at mindre galdesyre genabsorberes fra tyndtarmen til blodet (medicinsk blokering af det enterohepatiske kredsløb) (9). Forudsætningen for effekt af behandlingen er derfor, at galdesyre og galdesalte i et vist omfang kan udskilles til tarmen. Patienter, hvor dette ikke er muligt, har ikke gavn af behandling med maralixibat.

Maralixibat er indiceret til behandling af patienter med kolestatisk pruritus hos patienter med Alagille syndrom (ALGS) i alderen 2 måneder og ældre (10).

Maralixibat gives som en oral opløsning. Den anbefalede dosis er 380 µg/kg én gang dagligt. Startdosis er 190 µg/kg én gang dagligt og bør øges til 380 µg/kg én gang dagligt efter én uge. Ved bivirkninger kan dosis reduceres fra 380 µg/kg/dag til 190 µg/kg/dag, eller behandlingen kan afbrydes. Fornyet dosisøgning kan forsøges, hvis det tolereres. Den maksimale anbefalede daglige dosis for patienter over 70 kg er 3 ml (28,5 mg).

Behandling med maralixibat er som udgangspunkt livslang, men behandlingen bør genovervejes hos patienter, hvor der ikke kan påvises behandlingsfordel efter 3 måneders kontinuerlig daglig behandling.



Maralixibat har status som *orphan drug* hos EMA og har fået markedsføringstilladelsen under exceptional circumstances, fordi virksomheden ikke har været i stand til at forelægge omfattende data for maralixibats effekt og sikkerhed. Virksomheden skal årligt rapportere data fra et efterfølgende kohortestudie (LEAP, NCT06193928) hvor op til 70 patienter (2-4 år) med ALGS skal følges i op til 5 års behandling.

Maralixibat er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet, men har også indikation til behandling af progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos patienter i alderen 3 måneder og ældre.

Maralixibat kan bruges som tillæg til den nuværende off-label standardbehandling.

1.4 Nuværende behandling

Målet med nuværende behandling er at lindre symptomer i det omfang det er muligt, indtil det bliver nødvendigt at få foretaget en levertransplantation. Det er et selvstændigt mål at udskyde behovet for levertransplantation hos børn, da patienter med ALGS kan have vaskulær påvirkning, der øger risikoen for komplikationer ved levertransplantation, og dette er særligt betydende, jo mindre patienten er.

I dansk klinisk praksis bruges ursodeoxycholsyre (UDCA), rifampicin og naltrexon til at afhjælpe kløen som en del af *standard of care* (SoC). Colestyramin kan også lindre kløen, men pga. smagen bruges det sjældent. Evidensen for brugen af kløestillende lægemidler kommer især fra den kliniske erfaring med lægemidlerne til symptomatisk behandling af kolestatisk kløe (11). Patienter med ALGS får ofte, men ikke altid reduceret deres kløe, men ingen patienter bliver fuldstændig fri for kløen. Patienter og pårørende opnår selv stor viden om hvilken kombination af præparater, der virker for dem, og der er stor variation mellem de enkelte patienter.

Hvis kløen er uudholdelig på trods af behandling med kløestillende lægemidler, kan patienterne eventuelt gennemgå en operation med det formål at lede galden udenom tarmen, så galden ikke optages til blodet igen fra tarmen (kirurgisk blokering af det enterohepatiske kredsløb, surgical biliary diversion, SBD). Den operation, der tilbydes i Danmark, er en ekstern dræning af galdeblæren med galdestomi (partiell external biliary diversion, PEBD). Valget om at tage imod tilbuddet om operationen er ofte vanskeligt for patienten, og ingen patienter har endnu taget imod tilbuddet i Danmark. Det skyldes især risiko for gener forbundet med stomiposen, herunder irritation af huden, fordi galden kan komme i kontakt med huden, periodisk store stomioutput, samt risikoen for infektioner og læk fra stomiposen. Derudover er det ikke alle, der har gavn af operationen, og det kan være nødvendigt med gentagne operationer, hvis god stomifunktion ikke opnås, eller hvis der opstår kirurgiske komplikationer (12). Desuden kan der efter operationen opstå arvævsdannelse og ændringer i den intraabdominale anatomi, som kan besværliggøre en senere levertransplantation. Retrospektive data fra studier med patienter med PFIC (anden patientgruppe med genetisk kolestase) har vist længere overlevelse med egen lever hos børn med galdestomi sammenlignet med standardbehandling (13). Success raten er relateret reduktion af SBA-niveau (reduktion $\geq 75\%$ eller total SBA <102 mmol/l).



Uanset subtype og gavn af kløestillende medicinsk behandling eller evt. PEDB får mange patienter behov for levertransplantation inden voksenalderen (1). Når patienter indstilles til levertransplantation, er det oftest enten fordi kløen er uudholdelig eller fordi patienten er i en markant øget risiko for at dø som følge af dekomenseret cirrose eller leverkræft (1). Nogle patienter får transplanteret en del af leveren fra et familiemedlem, mens andre patienter får en lever fra en kompatibel organdonor. Typisk venter en patient i Danmark omkring tre til seks måneder på en levertransplantation. Effekten af levertransplantation er hos de fleste patienter en markant reduktion i kløe og niveauerne af galdekomponenter i blodet, såsom SBA.

Risici ved levertransplantation er infektioner og afstødning af leveren. Ca. 5-10 % dør inden for det første år efter transplantation, og for yderligere 5-10 % sker afstødning af leveren (1,14). Efter det første år reduceres risikoen for både død og afstødning af leveren markant (1). Patienter, der er levertransplanteret, skal behandles med immunsupprimerende medicin resten af livet. Dette kan især give problemer hos patienter i 12-18-årsalderen, hvor compliance kan være en særlig udfordring. Patienter i længerevarende immunsupprimerende behandling har øget risiko for nyresvigt og visse kræftformer. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at gentage levertransplantation på grund af komplikationer (15). Komplikationer specifikt for Allagile patienter er svære vaskulære forhold, på grund af viscerale karanomalier (16,17). Dette kan besværliggøre en transplantation bl.a. ved suturering af kar (16). Alle levertransplanterede patienter har risiko for udvikling af nyrepåvirkning på grund af livslang immunsupprimering med tacrolimus. Patienter med ALGS har i forvejen øget hyppighed af nyreskade, hvilket øger denne risiko (18).



2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Ansøger har indsendt en cost utility analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med maralixibat til behandling af patienter med kolestatisk pruritus hos patienter med ALGS.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

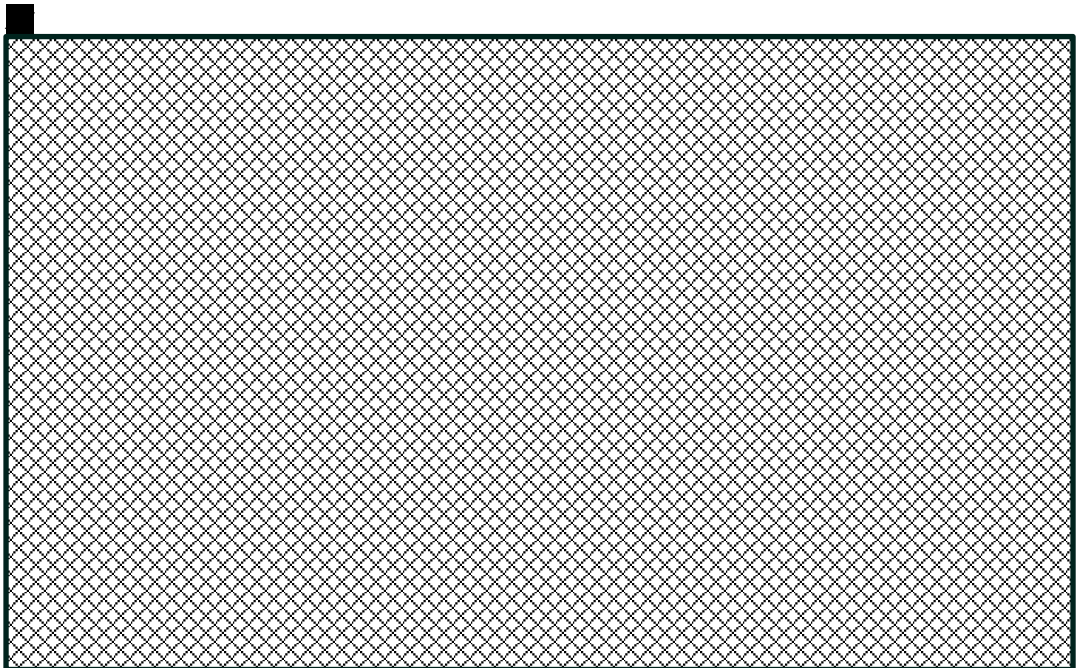
I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart på behandling er 0,17 år (2 mdr.), hvilket er den minimumsalder, som EMA har godkendt behandlingen til, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er livstids tidshorisont (op til 100 år). Ansøger har anvendt aftagende diskontering, hvor diskonteringsrenten er 3,5 % frem til 35 år, 2,5 % fra 36-70 år, og 1,5 % efter 70 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 84 dage svarende til udleveringsfrekvens af Maralixibat, og der anvendes halvcyklus-korrektion af alle omkostninger og effekter.

Medicinrådets vurdering og valg af grundantagelser

Medicinrådet ændrer diskonteringsrenten til 3,5% for alle år efter det første år, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådet anvender ikke halvcyklus-korrektion for lægemiddelomkostningerne, da lægemidlerne forventes at blive udleveret i starten af hver cyklus (hver 84. dag), og omkostningerne derfor falder i starten af hver cyklus. Øvrige omkostninger og effekter halv-cykluskorrigeres.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om en startalder i modellen på 2 måneder, men vurderer at dette bidrager med stor usikkerhed ift. analysens resultater. Da maralixibat doseres ud fra patienternes kropsvægt påvirker startalderen lægemiddelomkostningerne betydeligt. I dansk klinisk praksis forventes behandlingen både at blive givet til børn såvel som voksne, og effekten af behandling forventes ikke at afhænge af alder ved behandlingsopstart. Behandlingen af voksne vil primært være prævalente patienter. I de efterfølgende år vil nye patienter primært være spædbørn. Medicinrådet udfører derfor to følsomhedsanalyser, hvor startalderen ændres. Der udføres en følsomhedsanalyse, hvor startalderen sættes til 5,5 år, som var gennemsnittet i ICONIC-studiet, da analysens estimater for effekt og behandlingsophør bygger på denne population. Derudover udføres en følsomhedsanalyse, hvor startalderen sættes til 18 år til at belyse omkostningseffektiviteten af maralixibat blandt prævalente voksne patienter.



Transitionssandsynlighederne mellem stadierne beskrives i afsnit 4.2. Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Ansøgers modelstruktur vurderes overordnet set at afspejle sygdoms- og behandlingsforløbet for patientpopulationen. Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke inkluderer stadierne PHT og ascites i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet inkluderer disse stadier, da en andel af patienterne vil opleve hhv. PHT og ascites forud for levertransplantation.

Modellen tillader ikke, at patienter i behandling, som har respons på maralixibat, kan udvikle cirrose, ascites, PHT eller gennemgå levertransplantation, uden forudgående ophør af maralixibat. Medicinrådet bemærker, at maralixibat ikke nødvendigvis beskytter patienter for at overgå til disse stadier, selvom patienterne er i respons, og det er forventeligt, at enkelte patienter vil kunne gå direkte fra maralixibatbehandling til stadier med sværere leversygdom, hvilket særligt gælder blandt prævalente patienter med fremskreden leversygdom inden opstart af behandling. Dette forventes kun at gælde få patienter og vurderes ikke at have væsentlig betydning for resultaterne.



3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning og har på den baggrund udvalgt to studier til at undersøge den kliniske effekt og sikkerhed af maralixibat: ICONIC-studiet, der undersøger maralixibat overfor placebo (afsnit 3.1.1) samt en præspecificeret sammenligning af data for langtidsbehandling med maralixibat fra det kliniske udviklingsprogram med forløbsdata fra patienter i en international kohorte (Global ALagille Alliance (GALA)) (19,20). Studierne er opsummeret i Tabel 3.



3.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 3. Oversigt over kliniske studier og datakilder anvendt i Medicinerådets vurdering af effekt og sikkerhed af maralixibat over for 'best supportive care'

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ICONIC [NCT02160782] Referencer: (9,19)	Børn (1-18 år) med ALGS, kolestase og betydende pruritus ved baseline	Maralixibat (380 µg/kg/dag) i uge 1-101. Dosis øges for nogle til 760 µg/kg/dag fra uge 102-204	Maralixibat uge 1 – 18, placebo i uge 19-22, maralixibat i uge 23-204 (samme dosering som for intervention)	Primært effektmål: Gennemsnitlig ændring fra uge 18 til 22 i fastende serum galdesyre (sBA) hos patienter, der havde opnået minimum 50 % reduktion i sBA-niveau fra baseline til uge 12 eller uge 18 Sekundære effektmål: Gennemsnitlig ændring fra uge 18 til 22 i sBA hos alle inkluderede patienter Gennemsnitlig ændring fra uge 18 til 22 i pruritus hos patienter, som tidligere havde responderet på maralixibat målt ved ItchRO (Obs)/ItchRO (pt) Gennemsnitlig ændring fra uge 18 til 22 i alanin aminotransferase (ALT), basisk fosfatase (ALP), total bilirubin (tB) og direkte bilirubin (dB) Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 18 i sBA Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 18 i ItchRO (Obs)/ItchRO (pt) Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 18 i ALT, ALP, tB og dB	Andel der opnår minimum 50 % reduktion i sBA anvendes til at estimere respons Andel der får stigende sBA efter initialt respons anvendes til at estimere tab af respons



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Sammenligningsstudie af maralixibat udviklingsprogram med patienter fra GALA-kohorten Referencer: (20)	Poolet population fra det samlede maralixibat udviklingsprogram, samt patienter fra GALA-databasen selekteret ud fra inklusions- og eksklusionskriterierne fra studierne i maralixibat udviklingsprogrammet	Maralixibat som i ICONIC	Best supportive care (ingen iBAT-hæmmere eller deltagelse i kliniske studier)	Event free survival defineret som tiden til det første af følgende hændelser: dekomenseret cirrose (ascites eller blødende varicer), <i>surgical biliary diversion</i> (SBD), levertranstranplation eller død. Opfølgningstid op til 6 år. Median opfølgningstid 4,4 år i maralixibatgruppen og 1,7 år i komparatorkohorten	Anvendes ikke direkte, men patienterne fra GALA kohorten anvendes til at estimere transitionssandsynligheder for patienter, der ikke har respons



3.1.1 ICONIC

ICONIC er et placebokontrolleret, randomiseret fase 2b *withdrawal* studie, med open-label forlængelse hos børn (1–18 år) med ALGS. Studiet blev udført på 10 behandlende centre fordelt over Europa og Australien. Patienter skulle have kolestase ved baseline, defineret som opfyldelse af minimum ét af følgende kriterier:

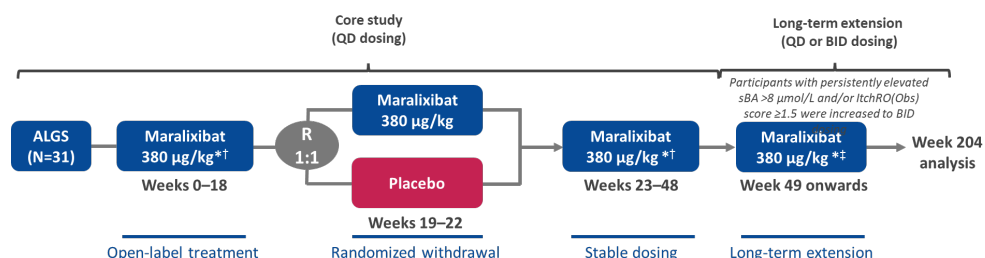
- sBA niveau på ≥ 3 x den øvre normalgrænse
- Konjugeret bilirubin > 1 mg/dL
- Gammaglutamyl transferase på > 3 x den øvre normalgrænse
- Unormalt niveau af fedtopløselige vitaminer, der ikke kan forklares af anden årsag
- Behandlingsresistent kløe, der kun kan forklares ved leversygdom

Desuden skulle patienterne have klinisk betydende hudkløe defineret som en gennemsnitlig daglig ItchRO-score > 2 (score fra 0-4, hvor 0 er ingen hudkløe) i to på hinanden følgende uger under screeningsprocessen.

De væsentligste eksklusionskriterier var tidligere levertransplantation, nuværende dekompenseret cirrose, tidligere eller nuværende anden leversygdom eller administration af galdesyre inden for 28 dage forud for screening.

Studiet var inddelt i 4 perioder (se Figur 2):

1. Alle patienter modtog maralixibat 380 µg/kg én gang dagligt i 18 uger
2. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten fortsat maralixibat (samme dosis) eller placebo i uge 19-22 (dobbelblindet randomiseret periode)
3. Alle patienter modtog maralixibat (samme dosis) i open-label forlængelse indtil uge 48
4. Patienter, der ønskede dette kunne indgå i langtidsopfølgning med maralixibatbehandling op til uge 204. Fra uge 101 til 204 blev dosis øget til 380 µg/kg to gange dagligt hos patienter med vedvarende forhøjet sBA (> 8 µmol/L) og/eller vedvarende hudkløe (ItchRO(Obs) $\geq 1,5$)



Figur 1 Studiedesign for ICONIC



Studiets primære og sekundære effektmål er defineret i Tabel 3. Foruden disse indgik en række eksplorative effektmål, hvoraf de væsentligste var ændring i '*clinical xanthoma scale*' fra baseline til uge 48, gennemsnitlig ændring i Clinician Scratch Scale (CSS) i både den placebokontrollerede periode og til uge 48 og udvikling i Pediatric Quality of Life (PedsQL) til og med uge 100 og ændring i alle de sekundære effektmål fra baseline til og med uge 100.

31 patienter blev inkluderet i studiet, hvoraf 2 stoppede behandlingen i løbet af de første 18 ugers open-label fase grundet uønskede hændelser. 29 patienter blev randomiseret til studiets anden fase (maralixibat n=13, placebo n=16), og alle 29 påbegyndte den efterfølgende open-label. I denne fase ophørte 1 patient grundet uønsket hændelse, hvorved 28 gennemførte 48 ugers behandling. Af de tilbageværende patienter valgte 23 at indgå i den frivillige langtidsopfølgning, hvoraf 8 patienter udgik af studiet inden uge 204. Af de 15 patienter, der fuldførte 204 uger, havde de 14 modtaget dobbelt dosis maralixibat fra uge 10-204.

3.1.2 GALA kohorte-komparatorstudiet

Global ALagille Alliance (GALA) kohortestudiet indeholder data fra 29 lande for patienter med ALGS født mellem 1997 og 2019 (> 1400 patienter i alt) (1). Formålet med GALA er at afdække det spontane sygdomsforløb herunder udviklingen af svær leversygdom for patienter med ALGS og tidlige kolestase. Som en del af evidenspakken til ansøgning om europæisk markedsføringstilladelse for maralixibat blev der udført en præspecificeret sammenligning af sygdomsforløbet for patienterne behandlet med maralixibat i open-label forlængelsesperioderne af studierne i udviklingsprogrammet af maralixibat med sygdomsforløbet for matchene patienter fra GALA, som ikke havde modtaget behandling med maralixibat eller andre iBAT-hæmmere. Standardbehandlingen i GALA kunne bestå af lægemidler til behandling af kolestase herunder behandling af kløe med ursodeoxycholsyre, rifampicin eller cholestyramin samt ernæringstilskud. Patienterne fra GALA kohorten blev selekteret efter samme in- og eksklusionskriterier som i ICONIC bortset fra, at der ikke var krav til klinisk betydende hudkløe ved inklusion.

Det primære effektmål i analysen var EFS defineret som tid til første af følgende events: dekompenseret cirrose (ascites eller blødende varicer), surgical biliary diversion (SBD), levertransplanteration eller død. Index-tidspunktet for patienterne fra GALA kohorten blev bestemt som et estimat for mest sandsynligt tidspunkt at påbegynde maralixibat-behandling ud fra data fra maralixibat-studierne og justeret for alder, køn, tB og ALT. Da indextidspunktet har stor betydning for en time-to-event- analyse blev der udført prædefinerede følsomhedsanalyser med forskellige indextidspunkter i GALA-kohorten (bla. første klinikkontakt, sidste klinikkontakt og fødselsdato (begge kohorter)).



3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Børn (1-18 år) med ALGS og kolestase og klinisk betydende hudkløe	Sammenlignelig. Dog er indikationen til børn fra 2 måneder	Børn (2 måneder) med kolestase og klinisk betydende hudkløe
Intervention	Maralixibat 380 µg/kg pr. dag	Sammenlignelig med forventet brug i dansk praksis. Dog er start og stopkriterier uklare	Samme dosis som i ICONIC indtil uge 100 dog med kortere optitreringsperiode ved start
Komparator	Standard of care primært bestående af UDCA og rifampicin	Sammenlignelig med dansk praksis	Sammenlignelig med ICONIC
Effektmål	Ændring i hudkløe, Ændring i kolesterolafløjninger, Event-fri overlevelse, ændring i serum galdesyre (sBA) og total bilirubin (tB)	Effektmålene er overordnet inddelt i symptomlindrende (hudkløe og kolesterolafløjninger), hårde endepunkter for forværring af leversygdom (EFS) og biomarkører som surrogat for forværring af leversygdom (sBA og tB)	Andel af patienter, der opnår reduktion på minimum 50 % i sBA anvendes som mål for respons i modellen. Andel, der oplever stigning i sBA efter initialt respons anvendes til at estimere tab af respons i modellen

3.2.1 Population

Den samlede relevante population for vurderingen er børn (2 måneder og ældre) med ALGS og klinisk betydende kløe. I de kliniske studier indgår tre forskellige populationer til at belyse effekten af maralixibat og BSC. Effekten på kortsigtede effektmål belyses i populationen fra ICONIC (se Tabel 5), mens populationerne fra GALA kohorte-komparatorstudiet belyser de langsigtede kliniske endepunkter (se Tabel 6).



Tabel 5. Baseline karakteristika for populationen i ICONIC opdelt efter randomisering til fortsat maralixibat eller placebo-withdrawel periode.

Parameter	Fortsat maralixibat (n = 13)	Placebo-withdrawel (n = 16)
Alder,		
gennemsnit (standardafvigelse)	5,5 år (5,0 år)	5,8 år (3,7 år)
Median (interkvartil-range)	4 år (2-7 år)	5 år (3,5-8 år)
Køn, mand	69 %	63 %
Bekræftet JAGGED-1 mutation	100 %	100 %
Nedsat antal intrahepatiske galdegange	31 %	75 %
Manifestationer af ALGS		
Kronisk kolestase	100 %	100 %
Hjertesygdom	92 %	94 %
Nyre-abnormalitet	31 %	50 %
Vaskulær abnormalitet	8 %	19 %
Knogle abnormalitet	54 %	56 %
Okulær abnormalitet	54 %	50 %
Karakteristiske ansigtstræk	92 %	94 %
ItchRO (Obs), ugentlig gennemsnitlig score (standardafvigelse)	2,9 (0,5)	2,9 (0,6)
Clinician Scratch Scale, gennemsnit (standardafvigelse)	3,0 (1,1)	3,5 (0,7)
Clinician Xantoma Scale Score, gennemsnit (standardafvigelse)	1,0 (1,3)	0,9 (1,3)
Andel med kolesterolaflejring (xanthelasma)	54 %	44 %



Parameter	Fortsat maralixibat (n = 13)	Placebo-withdrawel (n = 16)
sBA, gennemsnit (standardafvigelse)	318 µmol/L (234)	250 µmol/L (197)
ALP, gennemsnit (standardafvigelse)	638 U/L (386)	585 U/L (169)
ALT, gennemsnit (standardafvigelse)	218 U/L (150)	147 U/L (55)
AST, gennemsnit (standardafvigelse)	172 (76)	147 (61)
tB, gennemsnit (standardafvigelse)	111,5 µmol/L (112,4)	82,6 µmol/L (72,9)
dB, gennemsnit (standardafvigelse)	80,2 µmol/L (64,9)	69,0 µmol/L (61,4)
7α-Hydroxy-4-cholesten-3- one, gennemsnit (standardafvigelse)	36,9 nmol/L (49,7)	16,3 nmol/L (21,8)
FGF-19, gennemsnit (standardafvigelse)	30,5 pmol/L (69,4)	26,1 pmol/L (55,5)
Tidligere/nuværende behandling med andre lægemidler mod kløe og/eller kolestase		
Ursodeoxycholsyre	77 %	81 %
Rifampicin	77 %	81 %
Naltrexon	8 %	0 %
Sertralin	0 %	6 %

ALP = basisk fosfatase, ALT = alanin aminotransferase, AST = aspartat aminotransferase, dB = direkte bilirubin, tB = total bilirubin, FGF = fibroblast growth factor, sBA = serum bile acids



Tabel 6. Baseline karakteristika for den samlede population fra maralixibat udviklingsprogrammet samt den selekterede patientkohorte fra GALA-databasen.

Parameter	Maralixibat samlet kohorte (n = 84)	GALA kohorte-kontrol (n = 469)
Alder ved baseline, median (interkvartil-range)	5,6 år (2,7-9,9)	4,3 år (2,2-9,6)
Køn, mand	58,3 %	58,4 %
Fødselsår, median (Q1-Q3)	2009 (2005-2012)	2009 (2004-2013)
Region		
Europa	48,8 %	48,8 %
Nordamerika	40,5 %	41,6 %
Australien	10,7 %	9,6 %
Mutation		
JAGGED-1	97,6 %	95,1 %
NOTCH-2	2,4 %	4,9 %
Anden/ukendt	0,2 %	9,6 %
sBA, median (Q1-Q3)	200 µmol/L (81-371)	125 µmol/L (39-260) *
ALT, median (Q1-Q3)	145 U/L (94-207)	130 U/L (75-203)
tB, median (Q1-Q3)	3,15 mg/dL (1,0-8,15)	1,99 mg/dL (0,60-11,52)
GGT, log ₁₀ x ULN, median (Q1-Q3)	1,25 (0,93-1,44)	1,24 (0,93-1,52)

*: sBA blev ikke systematisk testet i GALA-kohorten, og data er kun baseret på 73 ud af 469 patienter. ALT = alanin aminotransferase, tB = total bilirubin, GGT = gamma glutamyl transferase, sBA = serum bile acids.

Medicinrådets vurdering af population

Sammenlignelighed internt i ICONIC studiet

På trods af at populationerne er meget små, er de fleste baselinekarakteristika relativt balancerede i ICONIC. Enkelte værdier afviger mellem studiearmene. Det er hovedsageligt:



- En væsentlig lavere forekomst af nedsat antal intrahepatiske galdegange i maralixibat-armen (31 %) ift. komparatorarmen (75 %). Dette kan betyde, at patienterne i komparatorarmen har mere udtalt defekt af galdesyretransport, hvilket kunne føre til en overvurdering af effekten af maralixibat, men de høje bilirubinværdier i begge arme indikerer, at maralixibatarmen også er væsentligt påvirket.
- Lidt lavere forekomst af co-manifestationerne, nyre-abnormalitet (31 %) og vaskulær abnormalitet (8 %) i maralixibatarmen ift. komparatorarmen (hhv. 50 % og 19 %). Dette har sandsynligvis ingen betydning for effektmålene i ICONIC.
- Lidt højere niveau af de fleste biomarkører (sBA, ALP, ALT, AST, tB og dB) i maralixibatarmen ift. komparatorarmen. Dette kan indikere mere aktiv og fremskreden leversygdom i maralixibatarmen, men Medicinrådet bemærker at alle værdier i begge grupper er langt over normalværdierne, og Medicinrådet forventer at de mindre forskelle mellem armene ikke vil have betydning for resultaterne, når begge populationer har så markant forhøjede værdier.

Sammenlignelighed mellem populationerne i GALA-kohortekontrol studiet

GALA-kohorten er selekteret ud fra samme inklusions- og eksklusionskriterier som ICONIC, og Medicinrådet vurderer at populationerne overordnet set er sammenlignelige for de baselinekaraktistika, der er opgjort. Det betyder dog ikke, at man kan konkludere at populationerne rent faktisk er sammenlignelige, da patienter i en real-world kohorte kan afvige markant fra selekterede studiepopulationer og det ikke er muligt at afdække og ensrette alle faktorer med potentiel betydning for resultaterne. Medicinrådets samlede vurdering er derfor, at der er en stor risiko for, at ukendte og ubalancerede karakteristika kan have indflydelse på resultaterne (confounders), og at dette ikke kan kvantificeres.

For de baselinekaraktistika, der er opgjort, er der tilsyneladende et lidt højere niveau af sBA og tB i maralixibatkohorten. Dette er dog meget usikkert for sBA, da dette kun er målt hos ca. 16 % af patienterne i GALA-kohorten og interkvartil spredningerne er store. Mulige forskelle i sBA-niveau kan have stor betydning for tolkningen af resultaterne, da sBA antages at have prognostisk betydning for udviklingen af svær leversygdom, pba. data fra den samlede GALA-kohorte (21) og data fra behandling af den relaterede leversygdom, progressiv familiær intrahepatisk kolestase (13).

Overførbare til patienter i dansk klinisk praksis

Medicinrådet vurderer, at populationerne i ICONIC og GALA-kohorte-kontrollen overordnet er sammenlignelig med den danske population. Deltagerne i ICONIC er ca. 5 år, hvilket svarer til behandlingen af prævalente patienter i Danmark, mens nye patienter typisk vil blive behandlet, når de kun er få måneder gamle, hvis de har mærkbar hudkløe. Der er stor fænotypisk variation mellem patienter med ALGS, hvor nogle har væsentligt mindre leverpåvirkning, men disse patienter vil ikke være relevante at behandle med maralixibat.



3.2.2 Intervention

Maralixibat er indiceret til behandling af patienter med kolestatisk pruritus hos patienter med ALGS fra 2 måneder. Dosis er vægtbaseret og starter på 190 µg/kg én gang dagligt i den første uge, hvorefter dosis øges til 380 µg/kg én gang dagligt (maksimalt 28,5 mg for patienter på 70 kg eller mere). Ved bivirkninger kan dosis reduceres til 190 µg/kg én gang dagligt eller behandlingen kan pauseres. Dosis kan øges igen efter der er opnået kontrol med den aktuelle bivirkning, hvis patienten tåler dette.

Behandlingen med maralixibat bør fortsætte, så længe patienten opnår klinisk gavn af behandlingen og ikke oplever intolerable bivirkninger. Patienter, der ikke opnår klinisk gavn af behandlingen inden for de første 3 måneder bør ophøre med behandlingen.

Dosering af maralixibat i ICONIC afveg væsentligt fra den anbefalede dosis i produktresumet, samt den estimerede dosisfordeling i den sundhedsøkonomiske model, da alle patienter gennemgik gradvis optitrering af dosis fra uge 1-6 (fordobling af dosis hver uge indtil måldosis nås i uge 6), ligesom patienterne randomiseret til placebo gennemgik samme optitrering ved genopstart af maralixibat. Endelig modtog 14 ud af 15 tilbageværende patienter i ICONIC dobbelt dosis fra uge 101-204. I løbet af de første 48 uger modtog ingen patienter reduceret dosis, og kun 1 patient havde en længere dosis pausering (9). Dosis i ICONIC på individniveau er vist i Figur 3.



Figur 2. Dosis af maralixibat på individniveau fra ICONIC. Den oprindelige open-label opfølgningsperiode ophørte efter uge 48 (dag 336), hvorefter patienterne kunne vælge at overgå til langtidsopfølgning. Efter uge 100 (dag 700) kunne patienterne modtage dobbelt dosis maralixibat (9).

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at forskellene mellem dosering af maralixibat i ICONIC og den anbefalede dosering i produktresumet kan have betydning for tolkningen af resultaterne. Den længere optitreringsperiode i ICONIC kan medføre færre uønskede hændelser i den indledende behandlingsperiode end det anbefalede behandlingsregime. Samtidig kan fordobling af dosis have betydning for både effekten og andelen af



uønskede hændelser, der er rapporteret efter uge 100 i ICONIC. Medicinrådet anvender bl.a. derfor ikke data fra den frivillige forlængelsesperiode i ICONIC i vurderingen af effekt og sikkerhed.

3.2.3 Komparator

Målet med nuværende behandling er at lindre symptomer i det omfang det er muligt, indtil det bliver nødvendigt at få foretaget en levertransplantation.

I dansk klinisk praksis bruges UDCA, rifampicin og naltrexon til at afhjælpe kløen som en del af SoC.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at komparatorbehandlingen i dansk klinisk praksis er sammenlignelig med den støttende behandling patienterne modtog i ICONIC, hvor ca. 80 % modtog UDCA og ca. 80 % modtog rifampicin (se Tabel 4). Der er ikke information om behandling i GALA-kohortekontrollen udover, at patienterne ikke måtte have modtaget iBAT-hæmmer og ikke måtte have deltaget i et klinisk studie. Medicinrådet finder dog ingen grund til at antage, at patienterne i GALA skulle have modtaget en væsentlig anderledes støttende behandling, da denne er ensartet på tværs af de involverede lande.

3.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for alle definerede effektmål fra ICONIC og GALA-kohortekontrolstudiet ved alle tilgængelige opfølgningstidspunkter.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anvender en delmængde af de indsendte effektmål i gennemgangen af effekt og sikkerhed, da flere af de inkluderede effektmål er overlappende. Definitioner og måletidspunkter for de inkluderede effektmål er opsummeret i Tabel 7.

Tabel 7. Oversigt over effektmål inkluderet i ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt	Definition	Datagrundlag
Symptom-relaterede effektmål			
Ændring i hudkløe	Uge 18- Uge 22 og Baseline til uge 48	Måles med 3 skalaer: ItchRO (patient-observeret) – intensitet af oplevet kløe fra 0-4 bedømt af patienten selv udfyldt hver dag morgen og aften ItchRO (observatør-observeret) – Observeret intensitet af kløe fra 0-4 bedømt af forældre/værge ved observation af patienten udfyldt hver dag morgen og aften	ICONIC, direkte sammenligning med placebo for uge 18- uge 22 og ukontrolleret for baseline til uge 48



Effektmål	Tidspunkt	Definition	Datagrundlag
		'Clinical Scratch Scale' – observerede fysiske tegn på kløe fra 0-4 ved klinisk undersøgelse og observation af patient udfyldt i forbindelse med prædefinerede klinikbesøg	
Ændring i kolesterolaflejringer (Clinical Xanthoma Scale)	Baseline til uge 48	Omfang og betydning af kolesterolaflejringer fra 0-4 bedømt af kliniker udfyldt i forbindelse med prædefinerede klinikbesøg	ICONIC, ukontrolleret
Ændring i højde- og vægt-z-score	Baseline til uge 48	Målt som ændring i z-score, som angiver hvor mange standardafvigelser patienten afviger fra normal højde/vægt. Da patienterne har negativ z-score ved baseline, er en positiv ændring et udtryk for, at patienten nærmer sig den normale højde/vægt for det givne køn/aldersgruppe	ICONIC, ukontrolleret
Hårde kliniske effektmål			
Event-fri overlevelse	6 år	Tid til det første af følgende hændelse: dekomenseret cirrose (ascites eller blødende varicer), <i>surgical biliary diversion</i> (SBD), levertranstranplantation eller død.	Samlet maralixibat kohorte fra de kliniske studier i en uforankret indirekte sammenligning med patienter fra GALA-kohorten
Biomarkør effektmål som surrogat for hårde kliniske endepunkter			
Ændring i 'serum bile acids'	Uge 18- Uge 22 og Baseline til uge 48	Målt i blodprøve taget i forbindelse med prædefinerede klinikbesøg	ICONIC, direkte sammenligning med placebo for uge 18- uge 22 og ukontrolleret for baseline til uge 48
Ændring i total bilirubin	Uge 18- Uge 22 og Baseline til uge 48	Målt i blodprøve taget i forbindelse med prædefinerede klinikbesøg	ICONIC, direkte sammenligning med placebo for uge 18- uge 22 og ukontrolleret for baseline til uge 48



Effektmålene er overordnet delt i 3 kategorier:

- Symptom-relaterede effektmål til at vurdere den eventuelle symptomlindrende effekt
- Hårde kliniske endepunkter til at vurdere en eventuel effekt på udviklingen af svær leversygdom og levertransplantation
- Biomarkør effektmål som surrogat for hårde kliniske endepunkter

Effektmål fra de to første kategorier har størst betydning, da disse alle er direkte patientrelevante effektmål, der kan påvirke både patientens livslængde og livskvalitet. Biomarkør effektmål er ikke i sig selv patientrelevante. Medicinrådet har dog inddraget disse i vurderingen, da de kan give en indikation om det forventede sygdomsforløb i fravær af data fra hårde kliniske endepunkter. Dette er særlig relevant, når effekten vurderes ud fra små patientpopulationer, hvor der må forventes at gå lang tid før der kan opsamles robuste data for hårde kliniske endepunkter. I dette tilfælde inkluderer Medicinrådet effekten på sBA og tB som biomarkører for risiko for udvikling af svær leversygdom. Medicinrådet bemærker, at der ikke er nogen tilgængelig evidens, der dokumenterer kausal sammenhæng mellem niveau af sBA eller tB og risiko for udvikling af svær leversygdom som dekomponeret cirrose eller levertransplantation ved ALGS, og derfor er relevansen af biomarkørerne tvivlsom. Data fra den samlede GALA-kohorte indeholdende 570 patienter med måling af sBA og bilirubin har dog vist en korrelation mellem sBA niveau $> 102 \mu\text{mol/L}$ (5,96 mg/dL) og en øget forekomst af EFS-hændelser (defineret som i Tabel 6) med en HR på 3,78 (95 % CI: 2,39; 5,99). I samme studie sås en lavere HR ved samtidig bilirubinniveau under 2 mg/dL (ca. 2 x øvre normalgrænse) (21). En anden opgørelse fra GALA-kohorten har indikeret en øget forekomst af portal hypertension og levertransplantation hos patienter med væsentlig øget bilirubin ($> 5 \text{ mg/dL}$) (1). Et andet kohortestudie har vist sammenlignelig korrelation mellem bilirubin-niveau og forekomst af alvorlig leverkomplikation (død grundet leversygdom, levertransplantation, SBD eller dekomponensation) (22). Endelig har en opgørelse over EFS events fra det samlede maralixibat udviklingsprogram vist, at bilirubin $< 6,5 \text{ mg/dL}$ og sBA $< 200 \mu\text{mol/L}$ var stærkt korreleret med længere EFS (23).

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har baseret vurderingen på direkte sammenligning pba. data fra ICONIC ved korttidseffekt på biomarkør-effektmål og hudkløe, mens effekterne på længere sigt er beskrevet deskriptivt for maralixibat, da der ikke er nogen komparatordata for dette.

Effekten på EFS er baseret på en uforankret indirekte sammenligning af de samlede maralixibatarme fra tre studier i udviklingsprogrammet med patienter fra GALA-kohorten selekteret ud fra samme inklusions- og eksklusionskriterier som i ICONIC. Resultaterne i analysen blev justeret ved '*inverse probability of treatment weighting*', hvor propensity scores blev estimeret ud fra alder, køn, bilirubin og ALT. Den effektive stikprøvestørrelse



blev ikke nævneværdigt påvirket af vægtningen, og ingen patienter blev tilskrevet meget høje vægte. Der var forskellige muligheder for indextidspunkt for patienterne fra GALA-kohorten. Ansøger anvendte logistisk regression til at estimere det klinik, hvor patienterne fra GALA-kohorten var mest sammenlignelig med baseline fra maralixibatstudierne ift. alder, køn, ALT og bilirubin. Ansøger udførte desuden prædefinerede følsomhedsanalyser, hvor indextidspunktet for GALA-kohorten blev varieret til enten første kliniske besøg, sidste kliniske besøg, tilfældigt klinisk besøg i mellemstørrelse først og sidst eller fødselstidspunkt (både for maralixibat og GALA-kohorten).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender til dels ansøgers analyser. De placebokontrollerede data fra ICONIC anvendes til at estimere effekten af behandling på kort sigt. Medicinerådet anvender ikke data fra mITT populationen til de placebokontrollerede analyser. mITT populationen indeholder kun patienter, der opnåede minimum 50 % reduktion af sBA efter enten 12 eller 18 ugers initial behandling, og det vil medføre en stor risiko for en overestimering af forskellen mellem maralixibat og placebo, hvis analyserne baseres på denne. Derfor er alle analyser baseret på ITT-populationen.

For effekter på længere sigt anvender Medicinerådet kun data til og med uge 48, da der var et større frafald af patienter ved overgangen til frivillig langtidsopfølgning og patienterne fik dobbelt dosis maralixibat fra uge 101 i langtidsopfølgningen (se afsnit 3.1.1).

Medicinerådet anvender desuden ansøgers komparative analyse for EFS baseret på GALA-kohorten, da dette er det eneste tilgængelige data til at belyse dette effektmål. Medicinerådet vurderer dog, at evidenskvaliteten for denne analyse er så lav, at der ikke kan drages konklusioner om en effekt af maralixibat pba. denne. De væsentligste forbehold for at anvende analysen er:

- Analysen er en uforankret indirekte sammenligning, hvorved det er meget usikkert om resultatet er påvirket af forskelle mellem studiepopulationer medmindre alle relevante effektmodifikatorer og prognostiske faktorer er veldefinerede, deres fordeling er kendt i begge populationer, og at det er muligt at justere forekomsten, så de bliver sammenlignelige. Dette er i praksis ikke muligt at undersøge, og eksempelvis er sBA niveau ved baseline kun målt hos ca. 16 % af patienterne i GALA-kohorten.
- Index-datoen for måling af EFS i GALA-kohorten er usikker og har stor betydning for resultatet af analysen.



3.3.2 Oversigt over effektestimater

Resultaterne for sammenligning af effekt er opsummeret i Tabel 8.

Tabel 8. Oversigt over resultater for effektmål til at vurdere den kliniske effekt af maralixibat

Effektmål	Maralixibat (n=13 i uge 18-22 n=29 i BL-uge 48)	SoC (n = 16)	Resultat
Symptom-relaterede effektmål			
Hudkløe målt ved ItchRO (Obs)	Ændring uge 18-22: 0,2 (-0,3; 0,7) Ændring fra BL-uge 48: -1,6 (-2,1; -1,1)	Ændring uge 18-22: 1,7 (1,2; 2,2)	Ændring uge 18-22: -1,5 (-2,1; -0,8)
Hudkløe målt ved ItchRO (pt.)	Ændring uge 18-22: -0,1 (-1,4; 1,2) Ændring fra BL-uge 48: -2,3 (-2,8; -1,7)	Ændring uge 18-22: 1,8 (0,9; 2,7)	Ændring uge 18-22: -2 (-3; -1)
Hudkløe målt ved Clinical Scratch Scale	Ændring uge 18-22: 0,4 (-0,4; 1,1) Ændring fra BL-uge 48: -1,8 (-2,3; -1,7)	Ændring uge 18-22: 1,6 (0,7; 2,4)	Ændring uge 18-22: -0,9 (-1,8; -0,1)
Udvikling i kolesterolaflejring målt ved Clinical Xanthome Scale	Ændring uge 18-22: Ingen data: Ændring fra BL-uge 48: -0,9 (-1,3; -0,5)	Ændring uge 18-22: Ingen data	Ændring uge 18-22: Ingen data
Ændring i højde- og vægt-z-score	Ændring uge 18-22: Ingen data Ændring fra BL-uge 48: Højde: 0,18 (-0,02; 0,37) Vægt: 0,02 (-0,15; 0,18)	Ingen data	Ingen data
Hårde kliniske endemål			
EFS	Median ikke nået	Median ikke nået	HR = 0,305 (0,19; 0,49)
Biomarkør effektmål som surrogat for hårde kliniske endepunkter			



Effektmål	Maralixibat (n=13 i uge 18-22 n=29 i BL-uge 48)	SoC (n = 16)	Resultat
Ændring i sBA	Ændring uge 18-22: -16,73 (-83; 50) µmol/L Ændring fra BL-uge 48: -96 (-162; -31) µmol/L	Ændring uge 18-22: 93,58 (23; 164) µmol/L	Ændring uge 18-22: -114,0 (-213; -15,2) µmol/L
Ændring i tB	Ændring uge 18-22: 7,5 (-5,4; 20,4) µmol/L Ændring fra BL-uge 48: 0,5 (11,9;13,0) µmol/L	Ændring uge 18-22: 6,1 (-1,4; 13,6) µmol/L	Ændring uge 18-22: Ingen data

Symptomrelaterede effektmål

3.3.3 Hudkløe målt ved ItchRO (patient og observatør) og Clinician Scratch Scale

Begrænsning af leverrelateret hudkløe er det primære behandlingsmål med maralixibat og det som er grundlag for indikationen til ALGS (9).

Måling af hudkløe med ItchRO var et defineret sekundært effektmål i ICONIC. ItchRO er designet pba. spørgeskemaundersøgelser af patienter med ALGS eller familiær intrahepatisk kolestase til at kvantificere intensiteten af hudkløe (24). Spørgeskemaet udfyldes både af observatør (forældre/værge ved børn-ItchRO(Obs)) og af patienten selv, hvis denne er gammel nok til at udfylde skemaet til (ItchRO(Pt)). Begge spørgeskemaer udfyldes aften og morgen, og observatør og/eller patienten selv graduerer intensiteten af kløe oplevet i løbet af natten (morgen besvarelse) og i løbet af dagen (aftenbesvarelse). Kløeintensiteten gradueres fra 0 (ingen kløe) til 4 (ekstrem kløe), og daglige scorer samles op og udregnes til en ugentlig gennemsnitsscore. ItchRO er anvendt i maralixibat udviklingsprogrammerne, men er ikke valideret i andre studier.

Hudkløe kvantificeres også ved brug af CSS. Ved CSS er det en kliniker, der bedømmer graden af hudkløe i en kombineret vurdering af patientens adfærd (omfanget af kløe) og fysiske konsekvenser (kradsemærker, sår og arvæv). Klinikeren tilskriver en score fra 0 (ingen tegn) til 4 (tydelige sår og/eller arvæv) (25).

En post hoc analyse af resultater fra maralixibat udviklingsprogrammet har vist, at lavere ItchRO-scorer korrelerer med forbedring i træthedsdomænet af PedsQL, men ikke med den overordnede helbredsrelaterede livskvalitet og heller ikke med hudkløe målt ved CSS (26).

Data fra den placebokontrollerede withdrawal fase i ICONIC viste, at patienterne der forblev i maralixibatbehandling havde en nogenlunde konstant score i den kontrollerede periode (0,2 point, 95 % CI: -0,3; 0,7), mens patienterne der skiftede til placebo oplevede



en gradvist øget score (1,7, 95 % CI: 1,2; 2,2) baseret på observatør-udfyldte besvarelser. Dette resulterede i en statistisk signifikant forskel på -1,5 point (95 % CI: -2,1; -0,8) mellem maralixibat og placebo. For opfølgning til uge 48 findes kun data for maralixibat-behandlede patienter. Samlet opnåede disse en ændring på -1,6 point ift. baseline (95 % CI: -2,1; -1,1). Data for ItchRO(Pt) var i overensstemmelse med observatørrapporterede data.

Data for CSS viste samme tendens som ItchRO. Patienter, der forblev i maralixibatbehandling havde en nogenlunde konstant score i den placebokontrollerede periode (0,4 point, 95 % CI: -0,4; 1,1), mens patienterne der skiftede til placebo oplevede en gradvist øget score (1,6, 95 % CI: 0,7; 2,4). Dette resulterede i en statistisk signifikant forskel på -0,9 point (95 % CI: -1,8; -0,1) mellem maralixibat og placebo. For opfølgning til uge 48 findes kun data for maralixibat-behandlede patienter. Samlet opnåede disse en ændring på -1,8 point ift. baseline (95 % CI: -2,3; -1,7).

Medicinrådets vurdering af hudkløe

Medicinrådet vurderer, at maralixibat har en lindrende effekt på hudkløe hos patienter med ALGS. Effektforskellen på ca. 1-1,5 point afhængig af anvendt skala er klinisk relevant, da selv enkeltspring på skalaerne repræsenterer mærkbare forskelle. Dette skal særligt ses i sammenhæng med, at patienterne ved baseline havde relativt høje scorer (ca. 3 point) ved både ItchRO og CSS, og en forbedring af 1-1,5 point herfra svarer til en forbedring fra meget kløe til moderat til mild kløe ved ItchRO og fra "tydelige kradsemærker" til "aktiv kløe men uden kradsemærker" ved CSS. Den placebokontrollerede periode er dog meget kort, dvs. patienterne oplever kun den fase, hvor kløesymptomer må antages at være værst kort tid efter ophør af maralixibat i withdrawalperioden, hvilket kan påvirke effektforskellen.

Data for den ukontrollerede opfølgning indtil uge 48 viser, at effekten er nogenlunde konstant i opfølgningsperioden, hvilket indikerer, at effekten kan opretholdes ved fortsat behandling.

3.3.4 Udvikling i kolesterolaflejring målt ved Clinical Xanthoma Scale

Patienter med ALGS kan udvikle kolesterolaflejringer i huden (xanthelasma), grundet en reduceret metabolisme af kolesterol. Kolesterolaflejringer forekommer ikke hos alle med ALGS, men i nogle tilfælde kan de være så alvorlige at de hæmmer funktionsniveauet hos patienten og kan være selvstændig indikation til levertransplantation (9). I ICONIC blev effekten på kolesterolaflejringer opgjort ved 'Clinician Xanthoma Scale' (CXS). Her bedømmer en kliniker udbredelsen og alvorligheden af kolesterolaflejringer på en skal fra 0 (ingen) til 4 (invaliderende). Specifikt dækkede de forskellige scorer i ICONIC over: 0: Ingen aflejringer; 1: mindre end 20 spredte individuelle aflejringer; 2: mere end 20 aflejringer, der ikke begrænser patientens funktionsniveau; 3: Stort antal aflejringer, der, via. deres antal eller størrelse medfører malformation af ansigt eller ekstremiteter; 4: Aflejringer, der forstyrrer funktionsniveau eksempelvis brug af hænder eller evnen til at gå pga. størrelse eller antal (19).



Effektmålet blev kun opgjort for patienter med kolesterolaflejring ved baseline, dvs. patienter med CXS score på ≥ 1 ($n = 14$). Effektmålet blev ikke opgjort for den placebokontrollerede periode, så der er kun ukontrollerede data til at bedømme maralixibats effekt. Efter uge 48 oplevede patienterne en ændring på -0,9 point (-1,3; -0,5).

Medicinrådets vurdering af udvikling i kolesterolaflejring

Patienterne behandlet med maralixibat oplevede en statistisk signifikant reduktion i CXS ved 48 ugers behandling. Effekten kan ikke sammenlignes med en kontrolgruppe, og Medicinrådet kan derfor ikke vurdere den samlede effektstørrelse. Det er dog ikke realistisk at have et betydende placeborespons for dette effektmål, da naturlige fluktuation i udbredelsen af kolesterolaflejring er lille.

3.3.5 Ændring i højde- og vægt-z-score

Patienter med ALGS er ofte reduceret vækst, både i højde og vægt (4). Dette afspejles også i baselinekarakteristika i ICONIC, hvor de gennemsnitlige z-scorer var hhv. -1,7 (standardafvigelse 1,34) og -1,7 (standardafvigelse 1,18) for højde og vægt.

Effektmålet blev ikke opgjort for den placebokontrollerede periode, da denne var for kort til at kunne detektere meningsfulde forskelle, så der er kun ukontrollerede data til at bedømme maralixibats effekt. Efter uge 48 oplevede patienterne en ændring i højde-z-score på 0,18 (-0,02; 0,37), mens ændringen i vægt-z-score var 0,02 (-0,15; 0,18).

Medicinrådets vurdering af ændring i højde- og vægt-z-score

Der er ikke dokumenteret en statistisk signifikant effekt på hverken højde- eller vægt-z-score. Effekten på højde-z-score udvikler sig i en positiv retning, og den manglende statistiske signifikans kan skyldes de få patienter. Der er dog ingen tegn på en forbedring af z-score for vægt, hvilket ikke støtter, at patienterne oplever øget vækst ved behandling med maralixibat. Effekten kan ikke sammenlignes med en kontrolgruppe, og for dette effektmål kan Medicinrådet ikke udelukke en mulig placeboeffekt. Samlet set er datagrundlaget for sparsomt til, at Medicinrådet kan drage konklusioner vedr. ændring i højde og vægt.

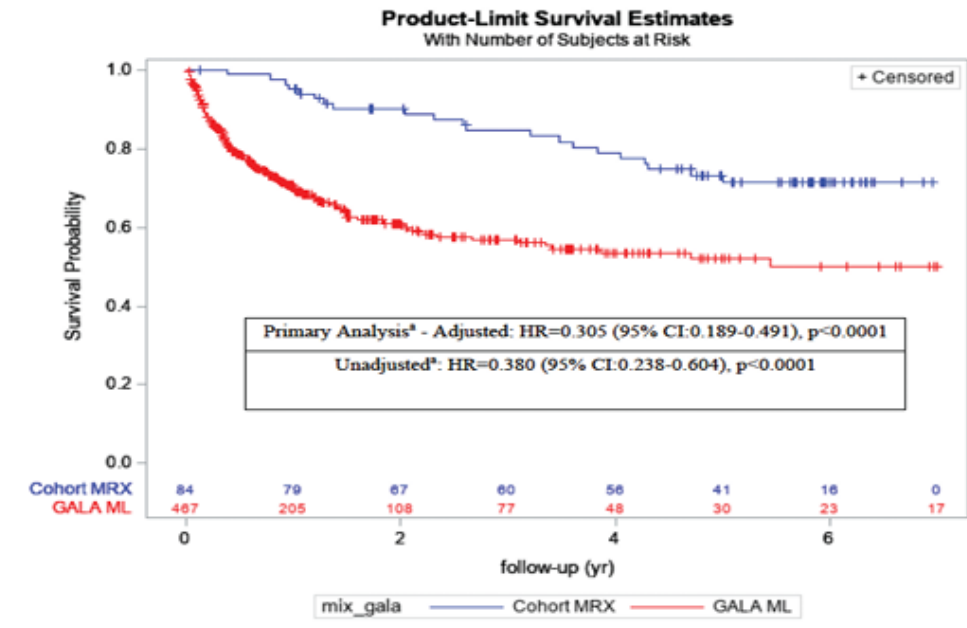
Hårde kliniske endepunkter

3.3.6 Event-fri overlevelse

Eventfri overlevelse (EFS) er baseret på en uforankret justeret sammenligning af data for patienter behandlet med maralixibat i fra studierne i udviklingsprogrammet ($n=84$) med matchene patienter fra GALA-kohorten ($n=469$) (se afsnit 3.3.1). EFS er i analysen defineret som tid til første af følgende events:

- Dekompenseret cirrose (ascites eller blødende varicer), surgical biliary diversion (SBD), levertransplanteration eller død

Opfølgningstiden i sammenligningen er op til 6 år med median opfølgningstid på 4,4 år i maralixibatgruppen og 1,7 år i GALA-komparatorkohorten. Kaplan-Meier kurverne for EFS for de to populationer er vist i Figur 4.





Tabel 10. Oversigt over resultat af sensitivitetsanalyser for indextidspunkt i EFS analysen

Indextid	HR	95 % CI
Primære analyse	0,305	0,19; 0,49
Første tilgængelige klinikbesøg	0,618	0,37; 1,04
Sidste tilgængelige klinikbesøg	0,241	0,15; 0,39
Fødselsdato (begge kohorter)	0,504	0,32; 0,80
Tilfældigt valgt klinikbesøg 1	0,457	0,28; 0,73
Tilfældigt valgt klinikbesøg 1	0,486	0,30; 0,78
Tilfældigt valgt klinikbesøg 1	0,439	0,27; 0,70

Medicinerådets vurdering af event-fri overlevelse

Samlet indikerer analysen, at patienterne behandlet med maralixibat i de kliniske studier har en langsommere udvikling af svær leversygdom, da alle hændelsestyper i EFS-effektmålet er karakteriseret som dette. Samtidig ses det, at en lavere andel af EFS-hændelserne i maralixibat-kohorten skyldes levertransplantation eller SBD (67 % over for 88 % af hændelserne), hvilket i nogen grad kan tilskrives effekten på hudkløe, da uudholdelig hudkløe indgik som indikation for 69 % af patienterne, der fik foretaget levertransplantation i den samlede GALA-kohorte (1). Samlet indikerer dette, at behandling med maralixibat kan forlænge tiden til levertransplantation er nødvendig og muligvis har en beskyttende effekt på leveren. Der er dog væsentlige usikkerheder i analysen, der betyder at der ikke kan drages en endelig konklusion om dette.

Den væsentligste usikkerhed er, at analysen er en uforankret sammenligning af patienter fra kliniske studier (maralixibatkohorten) med en real-world patientkohorte. Ved uforankrede sammenligninger er det nødvendigt at alle faktorer med potentiel prognostisk eller effektmodifiserende betydning er kendte og kan justeres for, da resultatet af analysen ellers ikke kan tilskrives en effekt af behandlingen (se 3.3.1). Dette kan i praksis sjældent verificeres, og i dette tilfælde er det særligt vigtigt, at der er begrænset information om sBA-niveauerne i GALA-kohorten. Langt størstedelen af patienterne i GALA-kohorten har ikke fået målt sBA under observationsperioden, og data fra studiet indikerer, at det hovedsageligt er subpopulationen af patienter med ukendt sBA i analysen, der medfører adskillelsen af Kaplan-Meier-kurverne på sigt (20). Udover dette er den mediane opfølgningstid, særligt i GALA studiet relativt kort, og indextiden for EFS-event har betydning for graden af adskillelsen af kurverne mellem maralixibat- og GALA-kohorten. Endelig er der en betydelig andel af patienterne i maralixibatkohorten, der har været i langtidsbehandling med dobbelt dosis maralixibat ift. den anbefalede dosis, hvilket også kan have betydning for effekten.



Ovennævnte usikkerheder fremhæves også i EMAs vurdering som væsentlig årsag til, at den godkendte indikation blev begrænset fra behandling af kolestase ved ALGS til behandling af kolestatisk hudkløe (9).

Biomarkør effektmål som surrogat for hårde kliniske endepunkter

3.3.7 Ændring i sBA

Niveauet af galdesyre i blodet (serum bile acids, sBA) er ikke i sig selv et patientrelevant effektmål. Opgørelser fra GALA-kohorten viser dog, at der er korelation mellem sBA niveau og risiko for dekomensation og/eller levertransplantation (se afsnit 3.2.4). Udviklingen i sBA var det primære effektmål i ICONIC. Det primære effektmål var dog designet til kun at tage ændringen i betragtning hos de patienter, der oplevede en reduktion fra baseline sBA på minimum 50 % inden uge 18 i betragtning (mITT population). Dette blev opnået for 12/31 patienter ved uge 12 (38,7 %) og 15/31 patienter (48 %) efter uge 18. Medicinrådet anvender dog ikke opgørelsen i mITT populationen, da denne sandsynligvis medfører en overestimering af maralixibats effekt (se afsnit 3.3.1). I stedet anvender Medicinrådet data fra alle patienter der gennemgik den randomiserede withdrawal periode til at estimere den umiddelbare effekt samt opfølgingsdata til og med uge 48 til at estimere stabiliteten af effekten.

Data fra den placebokontrollerede withdrawal fase i ICONIC viste, at patienterne der forblev i maralixibatbehandling havde en nogenlunde konstant niveau i den kontrollerede periode ($-16,73 \mu\text{mol/L}$, 95 % CI: -83 ; 50), mens patienterne der skiftede til placebo oplevede et øget sBA niveau ($93,58 \mu\text{mol/L}$, 95 % CI: 23 ; 164). Dette resulterede i en statistisk signifikant forskel på $-114,0 \mu\text{mol/L}$ (95 % CI: -213 ; $-15,2$) mellem maralixibat og placebo. For opfølgning til uge 48 findes kun data for maralixibat-behandlede patienter. Samlet opnåede disse en ændring på $-96 \mu\text{mol/L}$ ift. baseline (95 % CI: -162 ; -31).

Medicinrådets vurdering af ændring i sBA

Medicinrådet vurderer, at maralixibat dokumenterbart reducerer sBA, hvilket også er i overensstemmelse med dets virkningsmekanisme. Den gennemsnitlige reduktion er ca. $100 \mu\text{mol/L}$ ved 48 ugers behandling, men dette er ikke placebojusteret, så den faktiske reduktion kan være både større og mindre. Den kliniske betydning af reduktionen i sBA er uklar. Med baselineværdier på gennemsnitlig 280 vil mange patienter stadig have væsentlig forhøjet sBA-niveau, og det er ikke veldefineret, om en reduktion i den størrelsesorden der er observeret i ICONIC kan have betydning for patienternes prognose. Medicinrådet bemærker dog, at behandling med Maralixibat kan sidestilles med en "medicinsk galdestomi", med langt færre komplikationer, uden arvævsdannelse og ændringer i den intraabdominale anatomi, som evt kan besværliggøre en transplantation. Det er nærliggende at antage, at IBAT-inhibitorer har samme fysiologiske effekt som galdestomi rapporteret for patienter med PFIC (13,27), hvorved overlevelsen med egen lever kan forlænges. Der foreligger dog ikke konkrete data for dette for maralixibat.



3.3.8 Ændring i tB

Ændring i total bilirubin (tB) kan betragetes som surrogat for risiko for dekomensation og/eller levetransplantation ligesom sBa (se afsnit 3.2.4).

Data fra den placebokontrollerede withdrawal fase i ICONIC viste, at patienterne der forblev i maralixibatbehandling havde en nogenlunde konstant niveau i den kontrollerede periode med en tendens til en svag øgning af tB (7,5 $\mu\text{mol/L}$, 95 % CI: -5,4; 20,4). Resultaterne for patienterne der skiftede til placebo var sammenlignelige (6,1 $\mu\text{mol/L}$, 95 % CI: -1,4; 13,6). Ansøger har ikke sammenlignet forskellen, men intet tyder på, at der er statistisk signifikant forskel i udviklingen af tB mellem maralixibat og placebo. For opfølgning til uge 48 findes kun data for maralixibat-behandlede patienter. Samlet oplevede disse en ændring på 0,5 $\mu\text{mol/L}$ ift. baseline (95 % CI: 11,9; 13,0).

Medicinrådets vurdering af ændring i tB

Der er intet der tyder på, at behandling med maralixibat har en effekt ift. at reducere niveauet af tB ved ALGS. Maralixibats virkningsmekanismer er ikke direkte koblet til ændring i tB, og derfor er det heller ikke forventet som for sBa. Det tilføjer dog en usikkerhed ift. at kunne antage, at maralixibat kan have en beskyttende effekt på leveren, når biomarkørdata ikke indikerer samme konklusion (sBa og tB). Medicinrådet vurderer, at tB data i hvert fald ikke understøtter en eventuel beskyttende effekt på leveren, men en sådan effekt kan heller ikke afvises alene pba. tB data.

Medicinrådet bemærker, at patienterne i ICONIC havde kraftigt forhøjet bilirubin ved baseline (gennemsnitlig 104 $\mu\text{mol/L}$), hvilket indikerer fremskredet leversygdom, som det ikke er forventeligt at kunne revertere over en kort periode. Det er muligt, at patienter behandlet i et tidligere stadie kunne have en større chance for en beskyttende effekt.



3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulation i ICONIC er den samme som anvendt i vurdering af effekt. Ligesom i vurderingen af effekt anvender Medicinrådet ikke data efter uge 48, da data fra langtidsopfølgning efter 48 uger dels er påvirket af frafald og dels er påvirket af at de fleste patienter modtog dobbelt dosis maralixibat fra uge 101-204 (se afsnit 3.1.1. og afsnit 3.3.1). Medicinrådet inddrager dog sikkerhedsdata fra den initiale open-label fase før randomisering i sikkerhedsvurderingen, da disse data er relevante for at estimere sikkerheden ved behandlingsstart. Data er opsummeret i Tabel 11 og Tabel 12.

Tabel 11. Oversigt over aggregerede estimater for uønskede hændelser i ICONIC

	Open label fase (uge 1-18) (n=31)	Randomiseret fase (uge 19- 22), maralixibati (n = 13)	Randomiseret fase (uge 19- 22), placebo (n = 16)	Open label opfølgingsfase (uge 23-48) (n = 29)
Andel der oplever minimum én uønsket hændelser, n (%)	30 (97 %)	7 (54 %)	12 (75 %)	25 (86 %)
Andel der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse, n (%)	4 (13 %)	1 (8 %)	1 (6 %)	5 (17 %)
Andel der oplever minimum én uønsket hændelse af grad ≥ 3 , n (%)	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort
Andel med dosisreduktion grundet uønsket hændelse, n (%)	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort
Andel der ophører med behandling grundet uønsket hændelse, n (%)	2 (7 %)	0	0	1 (3 %)
Andel der ophører med behandling uanset årsag, n (%)	2 (7 %)	0	0	1 (3 %)



Tabel 12. Liste over uønskede hændelser uanset alvorlighed, som forekom hos minimum 10 % af patienterne i én af studiearmene.

	Open label fase (uge 1-18) (n=31)	Randomiseret fase (uge 19- 22), maralixibati (n = 13)	Randomiseret fase (uge 19- 22), placebo (n = 16)	Open label opfølgingsfase (uge 23-48) (n = 29)
Øre- og øregangsrelaterede hændelser	2 (6,5 %)	0	0	3 (10,3 %)
Øresmerter	1 (3,2 %)	0	0	3 (10,3 %)
Gastrointestinale hændelser	22 (71,0 %)	2 (15,4 %)	3 (18,8 %)	14 (48,3 %)
Diarré	13 (41,9 %)	1 (7,7 %)	1 (6,3 %)	5 (17,2 %)
Mavesmerter	12 (38,7 %)	1 (7,7 %)	1 (6,3 %)	6 (20,7 %)
Opkast	11 (35,5 %)	1 (7,7 %)	1 (6,3 %)	3 (10,3 %)
Reaktioner ved injektionssted	7 (22,6 %)	0	3 (19 %)	10 (34,5 %)
Pyreksi	6 (19,4 %)	0	2 (12,5 %)	7 (24,1 %)
Infektioner	21 (68 %)	6 (46,2 %)	4 (25 %)	15 (51,7 %)
Infektion i øvre luftveje	6 (19,4 %)	2 (15,4 %)	0	3 (10,3 %)
Nasopharyngitis	4 (12,9 %)	1 (7,7 %)	0	8 (27,6 %)
Øreinfektioner	3 (9,7 %)	0	0	4 (13,8 %)
Skader, forgiftning eller komplikationer ved procedure	8 (25,8 %)	0	1 (6,3 %)	6 (20,7 %)
Fald	4 (12,9 %)	0	0	3 (10,3 %)
Hændelser relateret til nervesystem	7 (22,6 %)	0	1 (6,3 %)	2 (6,9 %)
Hovedpine	5 (16,1 %)	0	0	2 (6,9 %)
Hændelser relateret til det respiratoriske system	8 (25,8 %)	0	0	7 (24,1 %)



	Open label fase (uge 1-18) (n=31)	Randomiseret fase (uge 19- 22), maralixibat (n = 13)	Randomiseret fase (uge 19- 22), placebo (n = 16)	Open label opfølgingsfase (uge 23-48) (n = 29)
Hoste	3 (9,7 %)	0	0	3 (10,3 %)
Næse-hals smerter	1 (3,2 %)	0	0	3 (10,3 %)

De specifikke alvorlige uønskede hændelser i de forskellige perioder er ikke angivet, men der var ingen alvorlige uønskede hændelser, der optrådte i mere end ét tilfælde.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Samlet set er der meget få tilgængelige data til at vurdere sikkerheden af maralixibat. De tilgængelige data tyder dog på, at det er relativt sikkert, da få patienter oplevede alvorlige uønskede hændelser eller ophørte med behandling grundet uønskede hændelser. Samtidig var hovedparten af de uønskede hændelser af mild-til-moderat grad og var reversible ved behandling uden at pausere eller ophøre med maralixibat. Medicinrådet bemærker dog, at der umiddelbart optræder hyppigere infektioner hos patienterne behandlet med maralixibat ift. placebogruppen. Dette er dog baseret på meget få patienter (hhv. 6 og 4 patienter) over en meget kort observationsperiode (4 uger), og kan derfor skyldes tilfældigheder.

Endelig bemærker Medicinrådet, at der var en høj forekomst af diarré, opkast og mavesmerter i den initiale open label periode. Hændelserne var hovedsageligt af mildere grad, men det er vigtigt at monitere patienter for dehydrering, hvis de oplever hyppig diarré eller opkast.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste elementer, der medfører usikkerhed i vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed er:

Studiedesign med meget kort placebokontrolleret periode, der samtidig er en withdrawal periode uden forudgående washout. Den korte observationsperiode påvirker usikkerheden for alle effektmål, mens withdrawal designet kan påvirke de patientrapporterede effekter. Dette skyldes, at den manglende effekt af placebo forventes at kunne mærkes tydeligt af patienter, der går direkte fra en 18 ugers behandlingsperiode med maralixibat med deraf forventet gavnlig effekt, til ingen behandling med dataopsamling umiddelbart efter skiftet.

Kort opfølgningstid i den kontrollerede studieperiode og i langtidsopfølgning uden dosisøgning. Da den kontrollerede studieperiode kun var 4 uger, er det ikke muligt at sammenligne data for maralixibat med placebo for hårde kliniske effektmål, der tager



længere tid om at manifesteres. Langtidsdata for den ukontrollerede opfølgningsperiode er også usikre efter 48 uger, da der sker et væsentligt frafald ved overgangen fra 48 uger til længere opfølgning, samt at patienter overgik til dobbelt dosis maralixibat efter 101 ugers behandling.

De eneste tilgængelige relative effektdata for hårde kliniske endepunkter ift. udvikling af leversygdom er baseret på en uforankret indirekte sammenligning af data fra maralixibat udviklingsprogrammet med real world data fra GALA-kohorten. Denne sammenligning er meget usikker, da det er usandsynligt at alle potentielle effektmodificerende eller prognostisk betydende faktorer er redegjort og justeret for. Et væsentligt eksempel er, at sBA niveau kun er kendt i ca. 16 % af patienterne i GALA-kohorten. Denne analyse er således ikke egnet til at drage konklusioner om en direkte behandlingseffekt af maralixibat.



4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Alle øvrige transitionssandsynligheder er baseret på eksterne kilder med forskelle i studiedesign og -populationer. Disse er angivet i Tabel 12 sammen med respektive antagelser og kilder. Ansøger antager, at alle transitionssandsynlighederne er konstante og afhænger af sygdomsstadie og ikke behandlingsarm. Ansøger har ikke redegjort for, om de enkelte transitionssandsynligheder er repræsentative for patientpopulationen samt behandlings- og sygdomsforløbet i det specifikke helbredsstadie. Tilsvarende har ansøger heller ikke redegjort for, om der er andre relevante transitionssandsynligheder i litteraturen, der potentielt kan informere samme bevægelse. Medicinrådets ændringer og følsomhedsanalyser fremgår af den sidste kolonne i Tabel 13.

Tabel 13. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model for overgange efter 12 uger (fra og med overgange til cyklus 3)

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transition s-sand-synlighed, inkl. beregning	Ansøgers antagelse samt kilde	MRs ændring samt kilde og følsomhedsanalyser
Respons	Tab af respons		Kilde: ICONIC	Ændring: 13 % på et år svarende til 3,15 % per cyklus, baseret på individuelle patientdata fra ICONIC, der viser at 2/15 patienter, der opnår initialt fald i sBA oplever



Fra helbreds- stadie	Til helbreds-stadie	Transition s-sand- synlighed, inkl. beregning	Ansøgers antagelse samt kilde	MRs ændring samt kilde og følsomheds- analyser
				stigning efter 48 uger Kilde: ICONIC- supplementary table 3 (19) <u>Følsomhedsanalys e:</u> 0,7 % (årligt ophør -10%-point) og 5,8% (årligt ophør +10%-point)
	Død	■	HR på ■ ift. stadiet med tab af respons Se afsnit 4.2, Kilde: (28)	<u>Ændring:</u> HR=1. Dvs. samme overlevelse ved respons og tab af respons, da effekt på overlevelse modelleres via. øget mortalitet fra andre helbredsstadier, og der ikke er forskil i mortalitet mellem maralixibat- kohorten og GALA kohorten Kilde: (9)
Tab af respons	Levertransplantati on	■	■ Kilde: (29)	<u>Ændring:</u> Anvender tal fra GALA-studiet, hvor ca. 50% af patienter med neonatal kolestase (n=1184) var levertransplantere de ved år 18: Konverteret til 0,88 % per cyklus. Kilde: GALA – figur 2 (1) <u>Følsomheds- analyse:</u> 76% var



Fra helbreds- stadie	Til helbreds-stadie	Transition s-sand- synlighed, inkl. beregning	Ansøgers antagelse samt kilde	MRs ændring samt kilde og følsomheds- analyser
				levertransplantere de de da var 18,5 år gamle: Konverteret 1,76% per cyklus. Kilde: (30)
	Cirrhosis	■	■ Kilde: (31)	<u>Ingen ændring</u> <u>Følsomhedsanaly- se:</u> 0,95% (34 % over 10 år, -10%-point) og 1,77% (54 % over 10 år +10%- point)
	Død		Se afsnit 4.2, OS- data fra GALA fremskrevet med parametrisk ekstrapolationsmo- del Kilde: (1)	<u>Ingen ændringer</u>
Cirrhosis	Levertransplantati- on	■	■ Kilde: (32)	<u>Ingen ændring</u>
	PHT	■	■ Kilde: (30)	<u>Ændring:</u> 40 % udvikler PHT inden for 10 år i GALA-kohorten. Dette er konverteret til 1,15 % per cyklus Kilde: Figur 5D (1)
	Død	■	■ ■ Kilde: (33)	<u>Ændring:</u> Ca. 25 % døde inden for 10 år (0,7 % per cyklus), så længe de ikke er overgået til



Fra helbreds- stadie	Til helbreds-stadie	Transition s-sand- synlighed, inkl. beregning	Ansøgers antagelse samt kilde	MRs ændring samt kilde og følsomheds- analyser
				dekompen- seret cirrose jf. ansøgers kilde. Dødelighed som ansøger anvender medtager død fra dekompen- seret cirrose. Kilde: (33)
PHT	Levertransplantati- on	■	■ Kilde: (34)	<u>Ingen ændring</u>
	Ascites	■	■ Kilde: (30)	<u>Ingen ændring</u>
	Død	■	■ Kilde: (35)	<u>Ingen ændring</u>
Ascites	Levertransplantati- on	■	Antaget identisk med PHT Kilde: (34)	<u>Ingen ændring</u>
	Død	■	■ Kilde: (36)	<u>Ingen ændring</u> Ingen ændring da mindre betydning, men Medicinrådet bemærker, at estimatet er baseret på en patientpopulation med hepatitis- induceret leversygdom, hvor patienterne var ca. 50 år og ca. 1/3 havde alkoholmisbrug. Derfor er det næppe repræsentativt for denne patientpopulation



Fra helbreds-stadie	Til helbreds-stadie	Transition s-sand-synlighed, inkl. beregning	Ansøgers antagelse samt kilde	MRs ændring samt kilde og følsomheds-analyser
Levertransplantati on	Post-levertransplantati on	■	0-18 år: ■ Kilde: (37) 18+: ■ Kilde: (38)	<u>Ingen ændring:</u> Ingen ændring da mindre betydning, men Medicinrådet bemærker, at data fra GALA viser en graft-survival rate på ca. 90 % efter 1 år. Dette svarer til en risiko på 2,39 % per cyklus, dvs. 97,61 % for at overgå fra LTx til post-LTx. Medicinrådet forventer at risikoen vil være den samme for børn og voksne Kilde : GALA figur 3B (1)
	Død	■	■ Kilde: (39)	<u>Ingen ændring</u>
Post-levertransplantati on	Død	0-18 år: ■ 18+ år: ■	0-18 år: ■ Kilde: (40) 18+ år: ■ Kilde: (41)	<u>Ændring:</u> Ca. 5-7 % dør inden for år 1 i GALA kohorten, hvilke også matcher danske erfaringer. Herefter næsten ingen dødsfald. 20 års OS er 88 % i GALA-kohorten. Disse dødstal inkluderer dog dødsfald i forbindelse med transplantationen, som allerede er indregnet i stadiet ovenfor (LTx – død). Fratrukket



Fra helbreds- stadie	Til helbreds-stadie	Transition s-sand- synlighed, inkl. beregning	Ansøgers antagelse samt kilde	MRs ændring samt kilde og følsomheds- analyser
				initial mortalitet er dødeligheden ca. 10 % over 20 år, hvilket svarer til 0,12 % per cyclus Kilde: GALA figur 3A (1)

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Datagrundlaget til at estimere transitionssandsynlighederne i den sundhedsøkonomiske model er samlet set behæftet med væsentlig usikkerhed grundet den ekstensive brug af eksterne kilder og post-hoc defineret respons fra ICONIC.

Vurdering af transitionssandsynligheder fra ICONIC: Respons og behandlingsophør

Ansøger antager, at sandsynligheden for respons for patienter behandlet med SoC er 0, da der ikke er nogen data for dette i ICONIC. Medicinrådet vurderer, at dette er rimeligt, da de patienter, der er kandidater til Maralixibat er de patienter, der ikke har effekt af SoC, og derfor er det rimeligt at antage, at ingen patienter i SoC armen vil opleve behandlingsrespons.

Før uge 12: Medicinrådet vurderer, at responsraten for maralixibat () er usikker, da cut-off værdien for respons er fastsat post-hoc, og der ikke er nogen dokumentation for, at en reduktion i sBA-niveau på 50 % er klinisk relevant (se også afsnit 3.3.).

Medicinrådet anvender ansøgers estimat, men tester følsomheden med +/- 10%-point. Efter uge 12: Data for ophør af respons er ikke baseret på egentligt responsophør i GALA, men derimod på antallet af patienter, der ophørte behandling med maralixibat mellem uge 22 og 48 eller som valgte ikke at indgå i den efterfølgende open-label forlængelse (se afsnit 3.1.1). Dette er ikke nødvendigvis patienter, der har opnået respons og efterfølgende stigning i sBA, men kan lige så godt være patienter, der ikke responderede initialt, eller som oplevede intolerable bivirkninger. Individuelle patientdata med sBA værdier ved baseline, uge 18, 22 og 48 er publiceret fra ICONIC (supplementary table 3) (19). Pb.a. disse vurderer Medicinrådet, at det er mere plausibelt at antage, at 13 % mister respons i løbet af 1 år, hvilket resulterer i en sandsynlighed på 3,15 %. Medicinrådet udfører følsomhedsanalyser, hvor årlig andele der mister respons varieres med ± 10 %-point.

Vurdering af transitionssandsynligheder fra eksterne kilder: Sygdomshændelser efter tab af respons

Medicinrådet vurderer, at det er meget vanskeligt at vurdere validiteten af de efterfølgende transitionssandsynligheder grundet den ekstensive brug af eksterne referencer med forskelle i studiedesigns- og populationer. Medicinrådet har dog foretaget ændringer af enkelte transitionssandsynligheder, så de matcher data fra den



samlede GALA-kohorte med patienter med neonatal kolestase (1), da dette vurderes at være den bedste tilgængelige kilde til at estimere et sygdomsforløb for patienter med ALGS, der ikke modtager behandling med IBAT-hæmmer. Medicinrådet har derfor foretaget flere ændringer (se Tabel 12), og de ændringer der har mest betydning for den estimerede QALY-gevinst uddybes her:

- Tab af respons-til-LTx: Ansøger antager en sandsynlighed på [REDACTED] per cyklus baseret på et [REDACTED]
[REDACTED] : (29). Data fra GALA-kohorten viser, at ca. 50 % af patienterne med neonatal kolestase (n=1184) havde gennemgået levertransplantation ved år 18 (1). Dette datagrundlag er væsentlig mere robust, end ansøgers estimat, og Medicinrådet ændrer derfor sandsynligheden, så den tilsvare forløbet i GALA. Dette svarer til en sandsynlighed på 0,88 % per cyklus. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor et andet registerstudie lægges til grund. Heri blev der rapporteret 76 % med levertransplantation efter 18,5 år svarende til 1,76 % per cyklus (30).
- Post-LTx-til-Død: Ansøger antager, at [REDACTED] dør ved hver modelcyklus, så længe patienten er under 18 år
[REDACTED]
[REDACTED]. Dette medfører en markant overestimering af dødeligheden, da mortaliteten dels falder markant efter det første år og ansøger ligeledes indregner dødeligheden ifm. selve transplantationen, hvilket allerede er inkluderet i transitionssandsynligheden fra LTx-til-død. Medicinrådet ændrer transitionssandsynligheden pba. data fra GALA-kohorten, der viser, at OS er ca. 88 % 20 år efter levertransplantation. Fratrullet den initiale dødelighed på ca. 5 % betyder dette, at dødeligheden i post-LTx-stadiet svarer til ca. 10 % over 20 år, hvilket resulterer i en transitionssandsynlighed på 0,12 % per cyklus, som anvendes i Medicinrådets analyse. Medicinrådet antager, at den sygdomsspecifikke dødelighed er ens for voksne og børn.

Medicinrådet har fundet fejl i ansøgers korrektion for baggrunds-dødelighed, som er rettet i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Medicinrådet vurderer, at der kan være en overdødelighed blandt patienter, der er transplanteret, da overdødelighed ved ALGS også kan skyldes hjertekomplikationer eller blødninger. Medicinrådet tester betydningen af en overdødelighed på 30 % ift. baggrundsbefolkningen.

4.2 Fremskrivning ved brug af parametrisk ekstrapolationsmodel

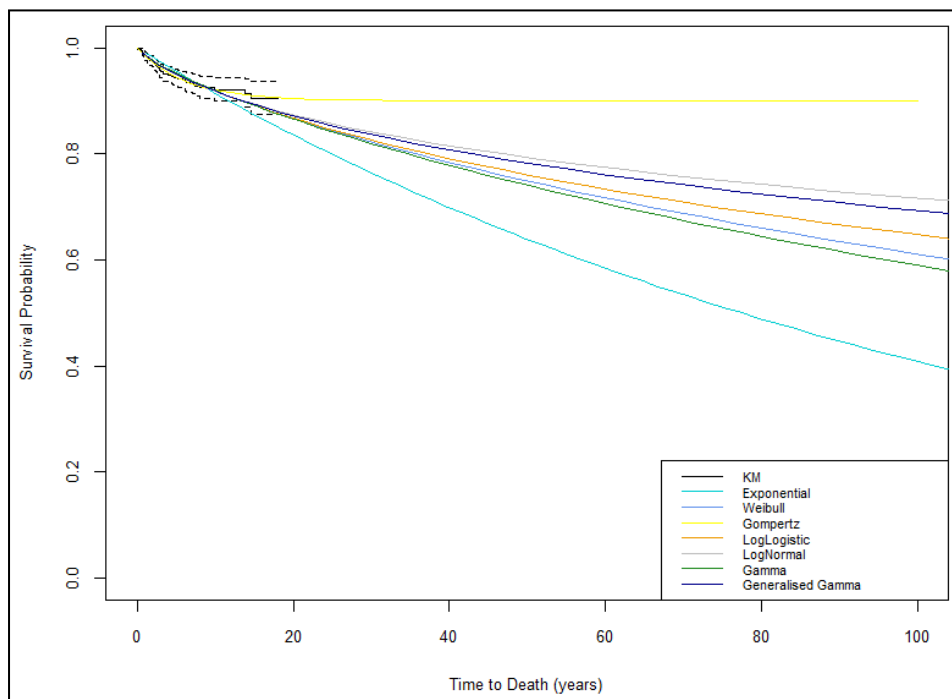
Fremskrivning af OS i stadierne for respons og tab af respons

Ansøger anvender OS data fra GALA-studiet til at modellere overlevelsen ved tab af respons. Dette gøres ved at anvende pseudo-IPD data (digitaliseret OS-data) og fremskrive på baggrund af dette. Ansøger har ved valg af ekstrapolationsmodel lagt mere



vægt på ekstern validitet (klinisk plausibilitet) end statistisk fit, og har på baggrund heraf valgt at fremskrive OS-data med en eksponential fordeling. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at eksponential fordelingen er den eneste fordeling, der giver et tilnærmelsesvis plausibelt resultat, da alle øvrige fordelinger estimerer mere end ca. 60% overlevende ved år 100, se Figur 5. Ansøger har sammenlignet eksponential fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, log-normal, log-logistisk, Weibull og Gompertz).

Til at modellere overlevelsen blandt patienter, der har
respons



Figur 4. Parametriske ekstrapolationsmodeller til fremskrivning af overlevelsen hos børn med ALGS som havde neonatal kolestase

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af data for OS

Medicinerådet vurderer, at OS-data fra GALA studiet kan danne grundlag for modellering af overlevelse, og vurderer – som ansøger – at eksponential fordelingen kan anvendes. Dog vurderer Medicinerådet, at samtlige af de mulige ekstrapolationsmodeller, herunder også eksponentialfordelingen, overestimerer andelen af overlevende på langt sigt. Medicinerådet anvender dog ansøgers valg af ekstrapolationsmodel, da halerne har minimal betydning for den modellerede overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse, da patienterne ikke lever i stadiet for tab-af respons meget længe.

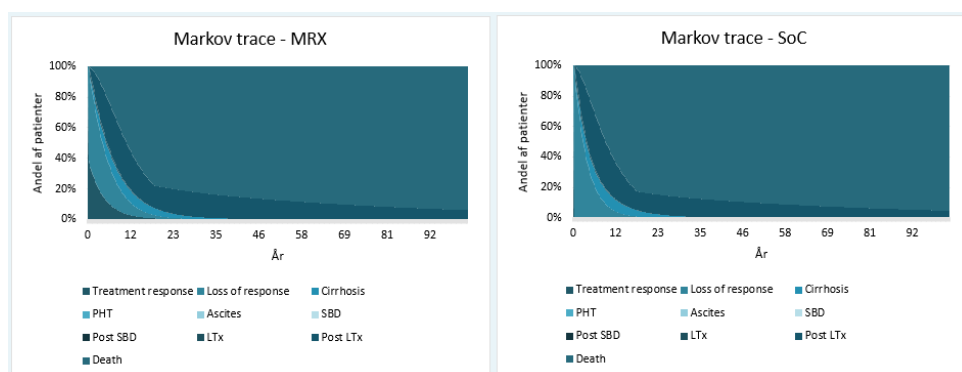
Den modellerede overlevelse ved respons vurderer Medicinerådet vil være tilsvarende stadiet for ikke-respons, og sætter derfor HR=1. Det kan klinisk ikke afvises, at der kan



være en lille overlevelsesgevinst ved at have respons på behandlingen inden forværring af leversygdom, hvorfor betydningen af at sætte $HR=0,75$ (arbitrært valg) testes i en følsomhedsanalyse.

4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Af Figur 6 og Tabel 14 fremgår hhv. fordelingen af patienter over tid samt tid i de enkelte stadier. Heraf fremgår det, at der estimeres en leveårsgavn på 3,4 år, som er drevet af tid med respons på maralixibat () samt længere tid i stadiet efter levertransplantation ().



Figur 5. Markov trace i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 14. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Maralixibat	SoC	Forskel
Totale leveår	20,60	17,20	3,41
Respons			
Ikke-respons			
Cirrose			
PHT			
Ascites			
Ltx			



	Maralixibat	SoC	Forskel
Post-Ltx	■	■	■
Død	■	■	■
Maralixibat	■	■	■
SoC	■	■	■

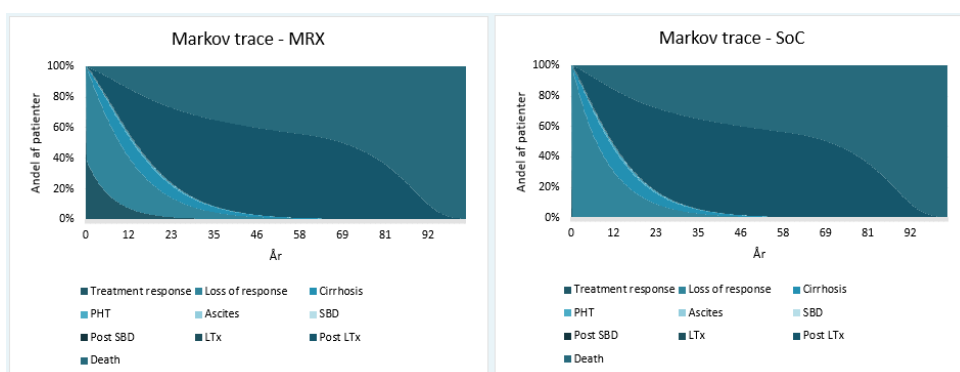
Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Af Figur 7 og Tabel 15 fremgår hhv. fordelingen af patienter over tid samt tid i de enkelte stadier i Medicinrådets analyse. Heraf fremgår det, at der estimeres en leveårsgevinst på 0,2 år, som er drevet af tid med respons på maralixibat (+2,6 år) mens patienter i behandling med Maralixibat bruger mindre tid i stadiet efter levertransplantation (-2,13 år).

Markovtraces i ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse afviger markant fra hinanden, og Medicinrådet estimerer for begge behandlingsarme længere tid i alle helbredsstadier i modellen (undtagen LTx). Medicinrådets ændringer med størst betydning for trace er:

- Sandsynligheden for at miste respons ved maralixibat (lavere sandsynlighed end i ansøgers analyse).
- Sandsynligheden for at skulle have levertransplantation efter tab af respons (væsentlig lavere i Medicinrådets analyse).
- Sødeligheden i post-LTx-stadiet (væsentlig lavere end ansøgers analyse). Den lavere dødelighed i Medicinrådets analyse betyder, at patienterne lever meget længe i dette stadie, og til sidst følger baggrundsbefolkningens dødelighed. Der estimeres her en leveårsgevinst til fordel for SoC, fordi disse patienter hurtigere når frem til dette stadie.

Medicinrådet har hovedsageligt anvendt data fra GALA-kohorten til at estimere transitionssandsynlighederne mellem helbredsstadierne (1). GALA-kohorten repræsenterer det mest solide grundlag til at estimere patientforløbene for børn med ALGS og neonatal kolestase. Heri ses, at ca. 88 % af patienterne med neonatal kolestase er i live som 20 årig, og at knap halvdelen af patienterne ikke har gennemgået levertransplantation. Disse estimater stemmer rimeligt overens med markov traces i Medicinrådets hovedanalyse, mens ansøgers valg af transitionssandsynligheder resulterer i en markant underestimering af både den samlede overlevelse (knap 20 % i live ved år 20) og overlevelse uden levertransplantation (ca. 5 % ved år 20).



Figur 6. Markov trace i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser

Tabel 15. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Maralixibat	SoC	Forskel
Totale leveår	55,75	55,55	0,20
Respons	2,77	0,11	2,66
Ikke-respons	9,39	9,62	- 0,23
Cirrosee	3,45	3,54	- 0,09
PHT	0,44	0,45	- 0,01
Ascites	0,01	0,01	- 0,00
Ltx	0,17	0,18	- 0,00
Post-Ltx	39,51	41,64	- 2,13
Død	44,06	44,26	- 0,20
Maralixibat	2,77	-	-
SoC	-	0,11	-



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL med PedsQL-instrumentet samt EQ-5D-5L og *time-trade-off* (TTO) fra et vignettestudie af Quadrado et al., 2022, se Tabel 11.

Nytteværdierne i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er primært baseret på et vignettestudie af Quadrado et al. (2022) suppleret med fald i nytte forbundet med en række sygdomshændelser efter tab af behandlingsrespons fra Sullivan et al (2011).

Ansøger har desuden indsendt resultater fra Kamath et al 2015, hvor PedsQL er indsamlet blandt børn med ALGS og mappet til EQ-5D.

Tabel 16. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
PedsQL	Ikke angivet	Effekt	ICONIC	Afsnit 4.1.2
EQ-5D-5L og TTO	Ikke angivet	Effekt, nytteværdier	Vignettestudie af Quadrado et al., 2022	Afsnit 4.1.3 og 4.2
EQ-5D-5L	Ikke angivet	Nytteværdier (Fald i HRQoL ved specifikke sygdomshændelser efter tab af behandlingsrespons)	Sullivan et al (2011) (42)	Afsnit 4.1.4
PedsQL mappet til EQ-5D-3L	Ikke angivet	Nytteværdier (indsendt supplerende, anvendes ikke i ansøgers analyse)	Kamath et al (2015) (43) Mappet med Kahn et al. (2014) (44)	Afsnit 4.1.2

5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har udført et systematisk litteraturreview (SLR) i maj 2023, opdateret i maj 2024 og september 2024. Søgningen identificerede i maj 2023 oprindeligt 10 publikationer, der afrapporterede HRQoL resultater hos patienter med ALGS. I størstedelen af



publikationerne blev PedsQL-instrumentet anvendt (et studie anvendte CHQ-P50), og ingen studier kortlagde resultater på EQ-5D. Ved opdateringen af SLR i september 2024 mødte ingen af publikationerne inklusionskriterierne efter fuldtjeksscreening.

Nytteværdierne i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er i stedet baseret på estimater fra to studier identificeret med targeteret søgning; et eksternt vignettestudie af Quadrado et al. (2022) og nytteværdier fra et katalog med gennemsnitlige EQ-5D-3L nytteværdier for en række sygdomshændelser af Sullivan et al (2011).

5.1.2 PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) fra ICONIC

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

HRQoL-data blev indsamlet med PedsQL grundskema for forældre (PedsQL Core Parent scale) til overordnet vurdering af barnets HRQoL og et symptomspecifikt tillægsmodul, der fokuserer specifikt på træthed (PedsQL Fatigue).

PedsQL Core består af fire domæner (fysisk, emotionel, social, skole) og hvert domæne kan besvares på en skala fra 0-4, hvor 0 er "aldrig udfordringer" og 4 er "næsten altid udfordringer". PedsQL Fatigue består af tre domæner (generel træthed, søvn/hvile, kognitiv træthed), og kan ligesom PedsQL Core besvares på en skala fra 0-4. Besvarelser på begge skemaer konverteres til en skala fra 0-100, hvor en højere score reflekterer bedre generel HRQoL og mindre træthed.

Ansøgers har ikke indsendt informationer om forventninger til HRQoL. Ansøger angiver at studiepopulationen for HRQoL-data er ITT-populationen fra ICONIC.

5.1.2.2 Dataindsamling

Ansøger oplyser, at PedsQL besvarelser er indsamlet fra uge 18 til 100, men angiver ikke information om specifikke tidspunkter for dataindsamling eller besvarelsesandele.

5.1.2.3 Resultater PedsQL

Resultater for PedsQL Core scorer viser en signifikant forbedring i generel HRQoL fra baseline til uge 48 (score +9 med CI [2;16]), men ingen statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsarme.

På PedsQL Fatigue ses en signifikant forbedring i træthed fra baseline til uge 48 (score +20 med CI [9;32]), men ingen statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsarme.

Der henvises til ansøgers ansøgning for detaljerede resultater.

Ansøger mapper ikke data fra PedsQL fra ICONIC til EQ-5D. Ansøger begrundes dette med, at modellens kohorte har en baselinealder på 2 måneder, hvilket ifølge ansøger udelukker valid mapping. Medicinrådet bemærker dog, at gennemsnitsalderen i ICONIC-studiet var 5,4 år, og at 81 % af patienterne var over 2 år, se også afsnit 2.2.



5.1.3 PedsQL fra Kamaet el. (2015) mappet til EQ-5D

Ansøger har indsendt supplerende resultater for PedsQL fra Kamaet el. (2015) mappet til EQ-5D-3L via Kahn et al. (2014), men anvender ikke disse data som grundlag for nytteværdierne i den sundhedsøkonomiske analyse. PedsQL er her indsamlet blandt børn med ALGS. Se resultaterne af mappingen i Tabel 17.

Tabel 17. Gennemsnitlig PedsQL på tværs af malinger, og gennemsnitlig EQ-5D-3L-index score mappet fra PedsQL

	PedsQL		Mappet til EQ-5D-3L	
	Ikke respons	Healthy (Respons)	Ikke respons	Healthy (respons)
Gennemsnitlig indexscore	69,86	83,91	0,76	0,80

5.1.4 EQ-5D udledt fra vignettestudie

5.1.4.1 Instrument og studiedesign

I et vignettestudie af Quadrado et al., (2022) estimeres HRQoL ved ALGS for fire helbredstilstande 1) Progressiv kolestase, 2) Ikke-progressiv kolestase, 3) Efter levertransplantation, 4) Kronisk transplantatafstødning.

Helbredstilstandene er udviklet med udgangspunkt i kliniske data, litteratursøgninger og interviews med patienter, pårørende og klinikere. HRQoL i helbredstilstandene er vurderet og værdisat af 200 respondenter fra den generelle britiske befolkning ved hjælp af hhv. EQ-5D-5L-spørgeskemanet og TTO (time-trade-off) -metode. Ved EQ-5D-5L besvarede respondenterne EQ-5D-5L skemaet ud fra deres forventning til patienternes HRQoL i hver af de fire helbredstilstande. I TTO-øvelsen blev respondenterne i en række øvelser spurgt til, hvor mange leveår med ALGS de vil opgive for at leve kortere tid uden ALGS i hver af de fire helbredstilstande.

I tillæg til de fire helbredstilstande for patienterne, indgik der i vignettestudiet tre helbredstilstande for pårørende, hvor samme metoder som ovenfor blev anvendt, se ansøgers ansøgning for gennemgang heraf.

5.1.4.2 Dataindsamling

Ansøger har ikke indsendt information om dataindsamlingen udover at 200 respondenter har deltaget. Det er uklart om alle har gennemført både TTO og EQ-5D-5L besvarelser.

5.1.4.3 Resultater

EQ-5D-5L index score fremgår af Tabel 18, hvoraf det ses at HRQoL falder markant ved progression (non-respons på behandling). Succesfuld levertransplantation er positivt for



HRQoL og tilsvarende falder HRQoL markant ved kronisk afstødning efter levertransplantation.

Tabel 18. EQ-5D-5L UK vægte fra vignettestudie (Quadrado et al., 2022)

Helbredstilstand	Gennemsnit (SD)	95% CI
Progressiv kolestase	0.539 (0,192)	0,512 – 0,566
Ikke-progressiv kolestase	0.854 (0,072)	0,844 - 0,864
Efter levertransplantation	0.859 (0,062)	0,850 - 0,867
Kronisk afstødning efter levertransplantation	0.506 (0,189)	0,479 - 0,532

5.1.5 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at der samlet set er evidens for, at HRQoL for patienterne falder, når der ikke er behandlingsrespons, hvilket er i overensstemmelse med, at maralixibat vurderes at have en lindrende effekt på hudkløe, se afsnit 3.3.3. Tilsvarende er det plausibelt at sygdomsrelaterede hændelser efter tab af har en indvirkning på patienternes HRQoL. Niveauet for HRQoL og udviklingen henover et sygdomsforløb er imidlertid forbundet med væsentlig usikkerhed, da datagrundlaget herfor er meget sparsomt.

HRQoL-data fra ICONIC og Kamath et al. er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet bl.a. lille stikprøvestørrelse og manglende information om besvarelsesandele.

HRQoL-data indsamlet i vignettestudiet er af natur forbundet med usikkerhed, da det ikke er patienterne eller pårørende, der selv har besvaret spørgeskemaet, men i stedet respondenter fra den generelle britiske befolkning, der ikke har oplevet sygdommen.

De specifikke niveauer for indexscorene diskuteres under Medicinrådets vurdering af nytteværdierne i afsnit 5.2.4

Ansøger har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet for pårørende, og Medicinrådet anerkender, at pårørendes HRQoL kan være påvirket af patienternes sygdomsforløb. Medicinrådet vurderer imidlertid, at det tilgængelige datagrundlag for pårørendes livskvalitet fra vignettestudiet ikke kan afdække, hvor meget de pårørendes HRQoL påvirkes, og det er ikke inden for perspektivet i den sundhedsøkonomiske analyse at medregne dette.



5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Tabel 19. Grundlag for estimering af nytteværdier i ansøgers analyse

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	UK	Vignettestudie af Quadrado et al., 2022	Nytteværdier for behandlingsrespons, tab af respons, levertransplantation, post-levertransplantation
EQ-5D-3L	UK	Sullivan et al (2011)	Fald i nytteværdier ved specifikke sygdomshændelser efter tab af behandlingsrespons (cirrose, PHT, ascites)

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger antager at nytteværdierne er uafhængige af behandling, men afhænger af det helbredsstadie, som patienterne befinder sig. Til estimering af stadiespecifikke nytteværdier anvender ansøger de gennemsnitlige index scores fra vignettestudiet af rapporteret i Tabel 16 suppleret med estimater for fald i helbredsrelateret livskvalitet forbundet med specifikke sygdomshændelser efter tab af behandlingsrespons fra Sullivan et al. (2011).

Sullivan et al (2011) udgør et katalog med gennemsnitlige EQ-5D-3L nytteværdier med UK præferencevægte for en række generelle sygdomshændelser (ikke specifikt sygdomshændelser forbundet med tab af respons ved ALGS). Nytteværdierne er estimeret på baggrund af EQ-5D-5L-besvarelser i det amerikanske Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) (n ≈ 79.500) koblet til ICD-9 diagnosekoder og britiske præferencevægte.

Fra Sullivan et al (2011) anvendes for 6,4 % af patienterne et engangsfald på -0,051 for mavesmerter ved opstart på Maralixibat. Derudover anvendes der fra Sullivan et al (2011) stadiespecifikke fald i helbredsrelateret livskvalitet på

- -0,04 for tilstedeværelsen af leversygdom, hvis patienterne bevæger sig fra stadiet non-respons til levercirrose
- et tilsvarende fald på -0,04, hvis patienterne oplever PHT som følge af levercirrose.
- et fald på -0,05, hvis patienterne oplever ascites som følge af PHT

Se de endelige nytteværdier i ansøgers analyse og tilhørende beregninger i Tabel 18 .



5.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 20. Anvendte nytteværdier i ansøgers analyse

Stadie*	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Kolestase med respons på behandling	0,85	EQ-5D-5L, UK vægte	Vignettestudie (Quadrado et al., 2022), afsnit 4.1.3.
Kolestase med tab af behandlingsrespons	0,54	EQ-5D-5L, UK vægte	Vignettestudie (Quadrado et al., 2022), afsnit 4.1.3.
Levercorrise	0,50	Beregnet som kolestase med tab af behandlingsrespons (0,54) fratrullet disnytte for leversygdom (-0,04) fra Sullivan et al (2011)	
Portal hypertension (PHT)	0,46	Beregnet som kolestase (0,50) fratrullet disnytte for leversygdom (-0,04) fra Sullivan et al (2011)	
Ascites	0,41	Beregnet som PHT (0,46) fratrullet disnytte for «gastrointestinal disorder» (-0,05) fra Sullivan et al (2011)	
Levertransplantation inkl. Evt retransplantation (LTx)	0,54	EQ-5D-5L, UK vægte	Vignettestudie (Quadrado et al., 2022), afsnit 4.1.3. Beregnet som vægtet gennemsnit af nytteværdier for patienter med non-respons (0,54) og kronisk LTxrejection (0,51): Vægt: Sandsynlighed for levertransplantation
Post Levertransplantation (Post-LTx)	0,86	EQ-5D-5L, UK vægte	Vignettestudie (Quadrado et al., 2022), afsnit 4.1.3.

*Af ansøgers ansøgning fremgår også nytteværdier for stadierne Surgical biliary diversion (SBD) og post-SBD. Disse anvendes ikke i ansøgers analyse, og vurderes heller ikke klinisk relevante for indikationen i Medicinrådets analyse.



5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne er forbundet med væsentlig usikkerhed, herunder anvendelsen af nytteværdier estimeret på baggrund af et vignettestudie (se afsnit 4.1.5) og et supplerende eksternt studie med proxyer for nytтетab forbundet med generelle sygdomshændelser efter tab af respons.

Specifikt vurderes faldet fra behandlingsrespons til ikke-respons at være meget stort i vignettetestudiet (fald på 0,3 i nytteværdi). Dette fald er meget større end estimeret når PedsQL mappes til EQ-5D-3L på baggrund af dataindsamlingen i Kamaet et al (2015) (fald på 0,04) og større end Medicinrådets tidligere vurdering af Odevixibat til lignende indikation (fald på 0,16). Omvendt vurderes faldet ved mapping fra PedsQL til EQ-5D-3L derfor at kunne være for lavt i forhold til den kliniske forventning. Niveauet for index-scoren under behandlingsrespons vurderes ligeledes at være højt i vignettetestudiet (0,85) sammenlignet med niveauet, når PedsQL mappes til EQ-5D-3L (0,8), da førstnævnte er tæt på den gennemsnitlige livskvalitet for den danske baggrundsbefolkning (populationsnormen 0,90), hvilket ikke vurderes klinisk plausibelt ved moderat kløe.

Det er således meget vanskeligt at vurdere hvilke af de to kilder, der bedst afspejler patienternes forventede HRQoL i dansk klinisk praksis. Medicinrådet opstiller to scenarier for helbredsrelateret livskvalitet, som begge vurderes meget usikre, men lige kliniske plausible:

- Scenarie 1: Nytteværdier fra vignettetestudiet anvendes som udgangspunkt (Tabel 20).
- Scenarie 2: Nytteværdier estimeret blandt børn med ALGS anvendes som udgangspunkt (PedsQL mappet til Eq-5D-5L). Disse fremgår af Tabel 21.

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres for begge scenarier. De to scenarier adskiller sig således ved både baseline niveau og udvikling i HRQoL ved tab af respons. I følsomhedsanalyser testes betydningen af en større forbedring af HRQoL post levertransplantation (+0,03 vs. 0,01 i scenarierne), da patienterne generelt vurderes at have det bedre efter en succesfuld levertransplantation end ved opstart på behandlingsrespons, men størrelsesordenen er usikker. Desuden testes betydningen af et lavere fald i HRQoL ved tab af respons i scenarie 1 (-0,1 vs. -0,3 i scenariet). I scenarie 2 testes et større fald i HRQoL ved tab af respons (-0,1 vs. 0,04 i scenariet).

Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har udført aldersjustering af nytteværdierne med danske populationsnormer, og implementerer dette jf. Medicinrådets metodevejledning.



Tabel 21. Anvendte nytteværdier i Medicinrådets analyse (scenarie 2)

	Nytteværdi	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Kolestase med respons på behandling	0,80	PedsQL mappet til EQ-5D med Khan-algoritme	Kamath et al (2015)
Kolestase med tab af behandlingsrespons	0,76	PedsQL mappet til EQ-5D med Khan-algoritme	Kamath et al (2015)
Levercirrose	0,72	Beregnet som kolestase med tab af behandlingsrespons (0,76) fra ICONIC ovenfor fratrullet disnytte for leversygdom (-0,04) fra Sullivan et al (2011)	
Portal hypertension (PHT)	0,68	Beregnet som Cirrhosis (0,72) ovenfor fratrullet disnytte for leversygdom (-0,04) fra Sullivan et al (2011)	
Ascites	0,63	Beregnet som PHT (0,68) ovenfor fratrullet disnytte for «gastrointestinal disorder» (-0,05) fra Sullivan et al (2011)	
Levertransplantation inkl. Evt retransplantation LTx	0,70	Gennemsnit af de fire forrige stadier kolestase med tab af respons, levercirrose, PHT og ascites)	
Post Levertransplantation (LTx)	0,81	Der antages samme stigning i HRQoL fra respons til post-levertransplantation som i vignette studiet (0,80+0,1)	



6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

For maralixibat anvender ansøger en vægtbaseret dosisfordeling, som følger anvisningerne i produktresuméet. Jf. afsnit 2.2 antager ansøger, at patienternes gennemsnitlige startalder er 2 måneder (0,17 år). Ansøger antager at patienternes gennemsnitsvægt følger femte percentil af den køns- alderstilsvarende danske befolkning (45), da ansøger pba Lin et al. (46) mener, at patienter med ALGS i gennemsnit har en lavere kropsvægt end baggrundsbefolkningen. Efter patienten er fyldt 18 år i modellen anvender ansøger den samme vægt for resten af tidshorisonten.

Lægemidlerne i SoC indeholder i begge behandlingsarme UDCA, rifampicin og colestyramin.

Ansøger har ikke inkluderet antagelser om lægemiddelspild, dosisreduktion eller pauseringer.

Patienterne modtager behandling med lægemidlerne så længe de befinder sig i i stadiet med behandlingsrespons, se afnist 4

Ansøgers antagelser vedrørende lægemiddelomkostninger fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Ansøgers antagelser om dosering i den sundhedsøkonomiske analyse

Lægemiddel	Dosis (daglig)	Andel patienter, der modtager en given behandling under respons	Kilde	Spild og RDI
Maralixibat	Startdosis 190 µg/kg (første behandlingsuge i første cyklus) 380 µg/kg efterfølgende	■	-	Ikke inkluderet
SoC				
UDCA	10 mg	■	ICONIC baselin data (Tabel 5)	Ikke inkluderet
Rifampicin	10 mg	■	ICONIC baselin data (Tabel 5)	Ikke inkluderet
Colestyramin	4000 mg	■	Antagelse baseret på nordiske klinikere	Ikke inkluderet



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Jf. afsnit 2.2 antager ansøger, at omkostningernes falder i midten af hver modelcyklus (84 dage). Medicinrådet fjerner halvcykluskorrektionen for lægemiddelomkostningerne, således, at det svarer til, at omkostningerne falder i starten af hver cyklus, hvilket afspejler udleveringspidspunktet for lægemidlet. Dermed medregnes det spild der opstår, når ubrugte mængder af lægemidlet kasseres, når patienterne stopper behandlingen midt i en cyklus.

Jf. afsnit 2.2 udfører Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvor startalderen sættes til hhv. 5,5 og 18 år. Da maralixibat administreres vægtbaseret og patienternes kropsvægt følger deres alder i modellen, vil lægemiddelomkostningerne i disse følsomhedsanalyser være højere end i hovedanalysen.

Medicinrådet bemærker, at ansøger antager, at patienternes vægt ikke stiger efter de er blevet 18 år. Medicinrådet forventer, at patienternes vægt også vil stige efter de er blevet 18 år, hvilket betyder at omkostningerne til maralixibat er undervurderet i ansøgers analyse. Der er dog få patienter tilbage i behandling med maralixibat, når de bliver 18 samtidig med, at disse omkostninger vil være udsat for diskontering. Derfor forventer Medicinrådet, at en ændring af denne antagelse, vil har lille indflydelse på analysens resultater.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger på hospitalet, da administration af lægemidlerne foregår i hjemmet.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger inkluderer omkostninger ifm. levertransplantation og efterfølgende opfølgingsbesøg, se ansøgers ansøgning. Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 19.

Tabel 23. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens	Enhedsomkostning	Kilde
Levertransplantation	■	837.119 kr.	26MP06, DRG2024
Levertransplantation follow-up første år	■	60.685,71 kr.	Folkhälsomyndighet en, 2016 (47)
Levertransplantation follow-up efterfølgende år	■	34.677,55 kr.	Folkhälsomyndighet en, 2016 (47)



Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at der vil være omkostninger forbundet med opfølgning ved levertransplanterede patienter. Hvorvidt ansøgers enhedsomkostninger er retvisende, er usikkert.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. At ændre i ansøgers antagelser vil dog ikke påvirke analysens resultater, da omkostningerne vil påvirke interventions- og komparatorarmen nogenlunde ens. Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelser om omkostninger ifm. levertransplantation.

[REDACTED] ifm. levercorrise, PHT og ascites. Medicinrådet vurderer, at patienterne ved overgang til disse helbredsstadier vil modtage behandling på hospitalet. Patienterne vil formentlig have ret forskellige forløb og behov for sundhedsydelse, hvilket gør det svært at estimere én gennemsnitlig enhedsomkostning. Ansøger har ikke inkluderet en mulighed for at inkludere omkostninger til sygdomshåndtering i modellen. Medicinrådet inkluderer ikke omkostninger til behandling af levercorrise, PHT og ascites. Da andelen af patienterne, som vil kræve behandling af dette forventes at være nogenlunde ens i begge behandlingsarmen forventes dette ikke at have stor indflydelse på analysens resultater.

6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger til behandlingsmonitorering for hvert helbredsstadie. Ansøger antager at frekvenserne af monitoreringsbesøgende er forskellige alt efter om patienterne er i helbredsstadiet med respons eller de øvrige helbredsstadier.

Ansøger antagelse vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 22.

Tabel 24. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens, respons	Frekvens, øvrige helbredsstadier	Enhedsomkostning	Kilde
Besøg hos pædiater	[REDACTED]	[REDACTED]	797 kr.	Læger.dk (Takstkort 19A)
Besøg hos hepatolog	[REDACTED]	[REDACTED]	2.665 kr.	07MA99, DRG2024
Besøg hos diætist	[REDACTED]	[REDACTED]	623 kr.	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor, KRL
Besøg hos endokrinolog	[REDACTED]	[REDACTED]	2.818 kr.	10MA99, DRG2024
Laboratorisk test	[REDACTED]	[REDACTED]	1.947 kr.	Labportal.rh.dk/LabPortal



Forløb	Frekvens, respons	Frekvens, øvrige helbredstadier	Enhedsomkostning	Kilde
Besøg hos kardiolog			2.280 kr.	05MA99, DRG2024

Medicinerådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinerådet vurderer, at patienter vil gå til en pædiatrisk hepatolog

Medicinerådet ændrer derfor frekvensen for "Besøg hos hepatolog" så det svarer til dette. Medicinerådet anvender ansøgers øvrige antagelser.

6.2.4 Uønskede hændelser

Ansøgers har inkluderet omkostninger ifm. uønskede hændelser, se ansøgers ansøgning.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse uden at validere dem, da omkostninger til håndtering af uønskede hændelser forventes at være minimale.

6.3 Patientomkostninger

Virksomheden har ikke inkluderet patientomkostninger i de sundhedsøkonomiske analyser.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Jf. Medicinerådets metodevejledning bør patientomkostninger ifm. monitoreringsbesøg indgå i den sundhedsøkonomiske analyse. Mængden af monitorering imellem de to arme er dog relativt sammenligning og der er ikke forskelle i omkostninger til lægemiddeladministration, hvorfor en inklusion af patientomkostninger forventes af have en minimal indflydelse på analysens resultater og ikke inkluderes i Medicinerådets analyse.

6.4 Øvrige omkostninger

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger i form af palliativ behandling. Medicinerådet ekskluderer disse omkostninger fra den sundhedsøkonomiske analyse jf. Medicinerådets metodevejledning. Dette skyldes, at den palliative indsats varierer meget og tilpasses den enkelte patients sygdom og behandlingsforløb både på og udenfor hospitalet, og at der ikke findes evidens for hvilken behandling patienterne reelt modtager.



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Nytteværdier	Vignette-studie	2 scenarier 1) Vignettestudie 2) PedsQL mappet til EQ-5D-5L	Afsnit 5.2.4
Aldersjustering af nytteværdier	Ingen justering	Justeret med danske populationsnormer jf. Medicinrådets metodevejledning	Afsnit 5.2
Justering for baggrunds dødelighed	Fejl i justering	Justeret med danske data for baggrunds dødelighed jf. Medicinrådets metodevejledning	Afsnit 4
Diskontering	Aftagende	Konstant 3,5 %	Afsnit 2
Relativ effekt på OS ml. respons og tab af respons (forud for efterfølgende sygdomshændelser)		HR=1	Afsnit 4
Transitionssandsynlighed fra respons til tab af respons efter 12 uger (efter initial respons)		3,15%	Afsnit 4
Transitionssandsynlighed fra tab af respons til levertransplantation		0,88%	Afsnit 4
Transitionssandsynlighed fra cirrose til PHT		1,15%	Afsnit 4
Transitionssandsynlighed fra cirrose til død		0,70%	Afsnit 4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Omkostninger: Halv-cykluskorrektion	Alle omkostninger halvcyklus korrigeres	Lægemiddelomkostninger halv-cyklus korrigeres ikke, da udlevering på dag 1 i cyklus	Afsnit 2
Stadier for PHT og Ascites	Ekskluderet	Inkluderet	Afsnit 2.4
Omkostninger til behandlingsmonitorering	■	Hver 3 måned	Afsnit 6.2.3
Omkostninger til palliativ behandling	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.4

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier, der adskiller sig ved forskelle i helbredsrelateret livskvalitet ved behandlingsrespons og tab af respons:

Scenarie 1: Nyttelværdier fra vignettestudiet anvendes (Tabel 20). Disse reflekterer et fald i HRQoL fra respons til tab af respons på 0,3 og en nytteværdi under respons på niveau med baggrundsbefolkning (0,86).

Scenarie 2: Nyttelværdier på baggrund af besvarelser fra børn med ALGS anvendes som udgangspunkt. Disse reflekterer et fald i HRQoL på 0,04 fra respons til tab af respons og en nytteværdi under respons på 0,80.

De to scenarier vurderes lige klinisk plausible.

Resultaterne af Medicinrådets analyser viser, at de inkrementelle omkostninger mellem maralixibat og SoC er ca. ■ DKK, og disse er drevet af lægemiddelomkostninger til Maralixibat. QALY-gevinsten i scenarie 1 er ca. 0,42 QALY og i scenarie 2 ca. 0,15 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på hhv. ■ og ■ DKK pr. QALY på tværs af de to scenarier. QALY-gevinsten er drevet af behandlingsrepons i Maralixibatarmen, hvor patienterne har højere helbredsrelateret livskvalitet under respons end ved tab af respons. Det trækker dog i den anden retning,



at patienter i behandling med Maralixibat bruger mindre tid i stadiet efter levertransplantation, hvor nytteværdien er højere end under behandlingsrespons.

Forskellen mellem de to scenarier skal ses i sammenhæng med, at der er tale om meget små QALY-gevinster, der er følsomme overfor selv mindre ændringer i HRQoL.

Ansøgers model muliggør ikke at opdele omkostningskategorierne på underordnede kategorier. Medicinrådet præsenterer derfor kun omkostningerne opdelt på lægemiddelomkostningerne for maralixibat og øvrige omkostninger.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed, scenarie 1

	Maralixibat	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Øvrige omkostninger	752.285	709.402	42.882
Totale omkostninger			
Kolestase og pruritus, med respons på behandling	2,3	0,1	2,2
Kolestase og pruritus, med tab af behandlingsrespons	6,7	7,4	-0,7
Cirroze	2,0	2,2	-0,2
Portal hypertension (PHT)	0,2	0,3	-0,0
Ascites	0,0	0,0	-0,0
Levertransplantation (LTx)	0,1	0,1	-0,0
Efter levertransplantation (Post-LTx)	10,3	11,4	-1,1
Totale leveår	21,6	21,5	0,1
Kolestase og pruritus, med respons på behandling	2,0	0,1	1,9
Kolestase og pruritus, med tab af behandlingsrespons	3,6	4,0	-0,4
Cirroze	1,0	1,1	-0,105
Portal hypertension (PHT)	0,1	0,1	0,0
Ascites	0,0	0,0	0,0



	Maralixibat	SoC	Forskel
Levertransplantation (LTx)	0,1	0,1	0,0
Efter levertransplantation (Post-LTx)	8,6	9,6	-1,0
Totale QALYs	15,3	14,9	0,42

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	AIP: [REDACTED]
	SAIP: [REDACTED]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	AIP: [REDACTED]
	SAIP: [REDACTED]

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed, scenarie 2

	Maralixibat	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Øvrige omkostninger	752.285	709.402	42.882
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolestase og pruritus, med respons på behandling	2,3	0,1	2,2
Kolestase og pruritus, med tab af behandlingsrespons	6,7	7,4	-0,7
Cirroser	2,0	2,2	-0,2
Portal hypertension (PHT)	0,2	0,3	-0,0
Ascites	0,0	0,0	-0,0
Levertransplantation (LTx)	0,1	0,1	-0,0
Efter levertransplantation (Post-LTx)	10,3	11,4	-1,1
Totale leveår	21,6	21,5	0,1
Kolestase og pruritus, med respons på behandling	1,8	0,1	1,7
Kolestase og pruritus, med tab af behandlingsrespons	5,1	5,6	-0,5
Cirroser	1,4	1,6	-0,150



	Maralixibat	SoC	Forskel
Portal hypertension (PHT)	0,2	0,2	0,0
Ascites	0,0	0,0	0,0
Levertransplantation (LTx)	0,1	0,1	0,0
Efter levertransplantation (Post-LTx)	8,1	9,0	-0,9
Totale QALYs	16,7	16,6	0,15

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	AIP: [REDACTED]
	SAIP: [REDACTED]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	AIP: [REDACTED]
	SAIP: [REDACTED]

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarierne, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultat scenarie 1			0,42	[REDACTED]	[REDACTED]
Resultat scenarie 2			0,15	[REDACTED]	[REDACTED]
Relativ effekt på OS respons vs. ingen respons (forud for forværring af leversygdom)	HR=0,75	Det vurderes mindre klinisk plausibelt, men det kan ikke klinisk udelukkes, at HR ikke er lig 1. Se afsnit 4.	Scenarie 1: 0,50 Scenarie 2: 0,23	[REDACTED]	Scenarie 1: [REDACTED] Scenarie 2: [REDACTED]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Initial respons på marilixibat (ved uge 12)	■ (-10% point)	Generel usikkerhed omkring estimat. Se afsnit 4.	Scenarie 1: 0,31	■	Scenarie 1: ■)
			Scenarie 2: 0,11		Scenarie 2: ■
	■ (+10% point)		Scenarie 1: 0,53	■	Scenarie 1: ■
			Scenarie 2: 0,19		Scenarie 2: ■
Tab af respons på maralixibat efter uge 12	0,7 % (årligt ophør -10%-point)	Generel usikkerhed omkring estimat Se afsnit 4.	Scenarie 1: 1,02	■	Scenarie 1: ■)
			Scenarie 2: 0,36		Scenarie 2: ■
	5,8% (årligt ophør +10%-point)		Scenarie 1: 0,26	■	Scenarie 1: ■
			Scenarie 2: 0,09		Scenarie 2: ■
Transitionssandsynlighed for tab af respons til levertransplantation	■ Kilde: (30)	Tester følsomhed af anden kilde end GALA-studiet til estimering heraf. Se afsnit 4.	Scenarie 1: 0,32 Scenarie 2: 0,10	■	Scenarie 1: ■ Scenarie 2: ■
Transitionssandsynlighed for tab	■, -10%-point)	Generel usikkerhed	Scenarie 1: 0,41	■	Scenarie 1: ■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
af respons til cirrose		omkring estimat Se afsnit 4.	Scenarie 2: 0,12		Scenarie 2: ■
	■ +10%-point)		Scenarie 1: 0,43 Scenarie 2: 0,17	■	Scenarie 1: ■) Scenarie 2: ■
Overdødelighed ift baggrundsbefolkningen efter levertransplantation	SMR=1,3 (overdødelighed på 30 % ift baggrundsbefolkningen)	Transplanterede patienter kan have en overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen (niveau usikkert)	Scenarie 1: 0,42 Scenarie 2: 0,15	■	Scenarie 1: ■ Scenarie 2: ■
Scenarie 1 Fald i HRQoL ved tab af respons.	Mindre fald ved tab af behandlingsrepsons: -0,1 vs. -0,3 i scenarie 1	Risiko for at faldet overestimeres i scenarie 1 Se afsnit 5.2	Scenarie 1: 0,22	■	Scenarie 1: ■
Scenarie 2 Fald i HRQoL ved tab af respons	Større fald ved tab af behandlingsrepsons: -0,1 vs. -0,04 i scenarie 2	Risiko for at faldet underestimeres i scenarie 2 Se afsnit 5.2	Scenarie 2: 0,19	■	Scenarie 2: ■
Begge scenarier: Stigning i HRQoL ved succesfuld levertransplantation vs. ved opstart på	Større stigning: +0,03 vs. 0,005 i scenarierne	Patienterne forventes at have det bedre efter levertransplantation, men	Scenarie 1: 0,39 Scenarie 2: 0,13	■	Scenarie 1: ■ Scenarie 2: ■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
maralixibat (respons)		usikkert hvor meget bedre Se afsnit 5.2			
Startalder	Startalderen sættes til 5,5 år, som var gennemsnittet i ICONIC-studiet, da analysens estimer for effekt og behandlingsophør bygger på denne population	Da maralixibat doseres ud fra patienternes kropsvægt påvirker startalderen lægemiddelenes omkostninger betydeligt. De	Scenarie 1: 0,42	■	Scenarie 1: ■
			Scenarie 2: 0,15		Scenarie 2: ■
	Startalderen sættes til 18 år til at belyse omkostningseffektiviteten af maralixibat blandt prævalente voksne patienter.	prævalente patienter forventes at være ældre end de incidente, som forventes at være ca. 2 måneder.	Scenarie 1: 0,43	■	Scenarie 1: ■
			Scenarie 2: 0,16		Scenarie 2: ■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige mangler i den indsendte PSA, herunder at størstedelen af parametrene er baseret på arbitrært fastsatte standardfejl og manglende inklusion af korrelation mellem nytteværdier på tværs af helbredsstadier. Den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses. Usikkerhed forbundet med de væsentligste enkeltparametre belyses i deterministiske følsomhedsanalyser.



9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 29. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s)

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
HRQoL <i>Afsnit 5.2</i>	Der er væsentlig usikkerhed forbundet med patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, herunder særligt faldet i HRQoL ved tab af behandlingsrespons og nytteværdien efter levertransplantation. Patienterne forventes efter transplantation at have det bedre end under behandling med maralixibat (under respons), om end niveau for forbedring er usikkert. I scenarierne er nytteværdien efter transplantation +0,01 ift. nytteværdi ved respons.	Medicinrådet præsenterer to lige plausible scenarier, der adskiller sig ved forskelle i HRQoL ved behandlingsrespons og tab af respons. QALY-gevinsten i scenarie 1 er ca. 0,42 QALY og i scenarie 2 ca. 0,15 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på hhv. ■■■■ og ■■■■ DKK pr. QALY på tværs af de to scenarier. Forskellen er drevet af størrelsen af faldet i HRQoL ved tab af respons. I begge scenarier stiger ICER'en hvis nytteværdien efter levertransplantation øges.
Respons på maralixibat <i>Afsnit 4</i>	Der er væsentlig usikkerhed forbundet med hvor mange patienter, der responderer på maralixibat, da datagrundlaget fra ICONIC før uge 12 er baseret på et post-hoc defineret responskriterie (SBA-niveau) og der ikke er nogen dokumentation for, at en reduktion i SBA-niveau på 50 % er klinisk relevant. Derefter er respons baseret på behandlingsophør, der ikke nødvendigvis er ensbetydende med respons (kan være grundet manglende initial	Følsomhedsanalyser viser, at resultatet i høj grad er følsomt overfor ændringer i respons efter 12 uger, hvor 10%-point mindre sandsynlighed for tab af respons på maralixibat øger ICERen med hhv. ■■■■ og ■■■■ på tværs af de to scenarier, mens 10%-point større sandsynlighed sænker ICERen med hhv. ■■■■ og ■■■■ på tværs af de to scenarier. Ændringer i responsrate påvirker både omkostninger



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	respons eller intolerable bivirkninger)	(behandlingsophør) og effekt (respons)
Transitionssandsynlighed for tab af respons til levertransplantation <i>Afsnit 4</i>	Det er usikkerhed forbundet med transitionen fra tab af respons til levertransplantation, da denne overgang er baseret på eksterne kilder. Medicinerådet anvender i scenarierne data fra GALA, hvorfra der estimeres en sandsynlighed på 0,88 % per cyklus.	Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor et andet registerstudie lægges til grund. Heri blev der rapporteret 76 % med levertransplantation efter 18,5 år svarende til 1,76 % per cyklus (30). Følsomhedsanalyser, hvor transitionssandsynlighed øges til 1,76 % per cyklus øger ICERen med hhv. [redacted] og [redacted] på tværs af de to scenarier.
Patienters startalder <i>Afsnit 2</i>	Da maralixibat doseres ud fra patienternes kropsvægt påvirker startalderen lægemiddelomkostningerne betydeligt. Prævalente patienter forventes at være ældre end de incidente, som forventes at være ca. 2 måneder.	Følsomhedsanalyser hvor startalderen sættes til 5,5 år (gennemsnit i ICONIC) og 18 år (en del af de prævalente patienter er voksne) viser, at ICER'en stiger betydeligt grundet højere lægemiddelomkostninger.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige mangler i den indsendte PSA, herunder at størstedelen af parametrene er baseret på arbitrært fastsatte standardfejl og manglende inklusion af korrelation mellem nytteværdier på tværs af helbredsstadier.	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed belyses ikke



10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og – optag angivet i afsnit 1.2.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har estimeret budgetkonsekvenserne ved anvendelse af maralixibat. Da det kun er nytteværdierne, som varierer i de to scenarier, vil budgetkonsekvenserne være ens på tværs af scenarierne. I de to scenarier estimeres de regionale budgetkonsekvenser til ca. [REDACTED]. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca [REDACTED]. DKK i år 5.

Tabel 30. Budgetkonsekvenser i Medicinrådets hovedanalyse (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
Total ved anbefaling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total ved ikke-anbefaling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



11. Referencer

1. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, m.fl. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*. 1. februar 2023;77(2):512–29. doi:10.1002/hep.32761 PubMed PMID: 36036223; PubMed Central PMCID: PMC9869940.
2. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis*. november 2021;41(4):525–37. doi:10.1055/s-0041-1730951 PubMed PMID: 34215014.
3. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. *Clin Liver Dis*. august 2022;26(3):355–70. doi:10.1016/j.cld.2022.03.002 PubMed PMID: 35868679.
4. Huysentruyt K, Vandriel SM, Roelants M, Piccoli DA, Loomes KM, Rand EB, m.fl. Condition-Specific Growth Charts for Children With Alagille Syndrome. *JAMA Netw Open*. 3. november 2025;8(11):e2545294. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.45294 PubMed PMID: 41284294; PubMed Central PMCID: PMC12645329.
5. Olsen IE, Ittenbach RF, Rovner AJ, Leonard MB, Mulberg AE, Stallings VA, m.fl. Deficits in size-adjusted bone mass in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. januar 2005;40(1):76–82. doi:10.1097/00005176-200501000-00014 PubMed PMID: 15625431.
6. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet EJHG*. marts 2012;20(3):251–7. doi:10.1038/ejhg.2011.181 PubMed PMID: 21934706; PubMed Central PMCID: PMC3283172.
7. Leung DH, Sorensen LG, Ye W, Hawthorne K, Ng VL, Loomes KM, m.fl. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Inherited Liver Disease and Native Liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1. januar 2022;74(1):96–103. doi:10.1097/MPG.0000000000003337 PubMed PMID: 34694263; PubMed Central PMCID: PMC8673857.
8. Bufler P, Howard R, Quadrado L, Lacey G, Turner-Rosenthal J, Goldstein A, m.fl. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics - a comprehensive systematic literature review. *J Comp Eff Res*. februar 2025;14(2):e240188. doi:10.57264/ceer-2024-0188 PubMed PMID: 39807752; PubMed Central PMCID: PMC11773862.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report - Livmarli. European Medicines Agency; 2022.
10. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Livmarli. 2026.



11. Lægehåndbogen - Hepatisk kløe - sundhed.dk [Internet]. [henvist 26. november 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/lever/hepatisk-kloee/>
12. Bjørnland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, m.fl. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* august 2021;31(4):341–6. doi:10.1055/s-0040-1714657 PubMed PMID: 32707578.
13. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, m.fl. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology.* august 2021;74(2):892–906. doi:10.1002/hep.31787 PubMed PMID: 33666275; PubMed Central PMCID: PMC8456904.
14. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, m.fl. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics.* 1. oktober 2022;150(4):e2022057424. doi:10.1542/peds.2022-057424 PubMed PMID: 36111446.
15. Venick RS, Farmer DG, Soto JR, Vargas J, Yersiz H, Kaldas FM, m.fl. One Thousand Pediatric Liver Transplants During Thirty Years: Lessons Learned. *J Am Coll Surg.* april 2018;226(4):355–66. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.042 PubMed PMID: 29410290.
16. Kohaut J, Pommier R, Guerin F, Pariente D, Jacquemin E, Martelli H, m.fl. Abdominal Arterial Anomalies in Children With Alagille Syndrome: Surgical Aspects and Outcomes of Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juni 2017;64(6):888–91. doi:10.1097/MPG.0000000000001538 PubMed PMID: 28141679.
17. Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, m.fl. Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant.* marts 2019;23(2):e13352. doi:10.1111/petr.13352 PubMed PMID: 30623995.
18. Ranchin B, Meaux MN, Freppel M, Ruiz M, De Mul A. Kidney and vascular involvement in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol.* april 2025;40(4):891–9. doi:10.1007/s00467-024-06562-8 PubMed PMID: 39446153; PubMed Central PMCID: PMC11885393.
19. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, m.fl. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *The Lancet.* oktober 2021;398(10311):1581–92. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
20. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W, Mogul DB, Loomes KM, m.fl. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology.* juni 2024;79(6):1279–92. doi:10.1097/HEP.0000000000000727



21. Perez CFM, Vandriel SM, Gonzales EM, Wang JS, Li LT, She H, m.fl. Elevated Serum Bile Acids Predict Poor Liver Outcomes in Children With Alagille Syndrome: Results From the GALA Study Group. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. december 2025;45(12):e70423. doi:10.1111/liv.70423 PubMed PMID: 41250932; PubMed Central PMCID: PMC12625800.
22. Mouzaki M, Bass LM, Sokol RJ, Piccoli DA, Quammie C, Loomes KM, m.fl. Early life predictive markers of liver disease outcome in an International, Multicentre Cohort of children with Alagille syndrome. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. maj 2016;36(5):755–60. doi:10.1111/liv.12920 PubMed PMID: 26201540; PubMed Central PMCID: PMC5401769.
23. Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, m.fl. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. *Hepatology*. 1. december 2023;78(6):1698–710. doi:10.1097/HEP.0000000000000502 PubMed PMID: 37278241; PubMed Central PMCID: PMC10653287.
24. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, m.fl. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *The Patient*. februar 2018;11(1):69–82. doi:10.1007/s40271-017-0266-4 PubMed PMID: 28710680; PubMed Central PMCID: PMC5766715.
25. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. juli 1988;95(1):130–6. doi:10.1016/0016-5085(88)90301-0 PubMed PMID: 3371608.
26. Kamath BM, Spino C, McLain R, Magee JC, Fredericks EM, Setchell KD, m.fl. Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. *Hepatol Commun*. juli 2020;4(7):1012–8. doi:10.1002/hep4.1522 PubMed PMID: 32626833; PubMed Central PMCID: PMC7327199.
27. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, m.fl. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*. marts 2012;47(3):501–5. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.08.010
28. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, Garner W, Mogul DB, Loomes KM, m.fl. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology*. 1. juni 2024;79(6):1279–92. doi:10.1097/HEP.0000000000000727 PubMed PMID: 38146932; PubMed Central PMCID: PMC11095900.
29. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, m.fl. Variable morbidity in alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oktober 1999;29(4):431–7. doi:10.1097/00005176-199910000-00011 PubMed PMID: 10512403.
30. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, m.fl. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun*. marts 2020;4(3):387–98. doi:10.1002/hep4.1468



31. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. september 2001;49(3):431–5. doi:10.1136/gut.49.3.431 PubMed PMID: 11511567; PubMed Central PMCID: PMC1728437.
32. Hagström H, Lindfors A, Holmer M, Bengtsson B, Björkström K, Hegmar H, m.fl. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand J Gastroenterol*. juni 2021;56(6):727–32. doi:10.1080/00365521.2021.1912167 PubMed PMID: 33872099.
33. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. januar 2006;44(1):217–31. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
34. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. juni 2005;11(6):627–34; discussion 610-611. doi:10.1002/lt.20431 PubMed PMID: 15915493.
35. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, m.fl. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh’s A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB*. januar 2013;15(1):78–84. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00594.x PubMed PMID: 23216782; PubMed Central PMCID: PMC3533715.
36. Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, m.fl. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. februar 2021;19(2):358-366.e8. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.065 PubMed PMID: 32272250.
37. Adam R, McMaster P, O’Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, m.fl. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. december 2003;9(12):1231–43. doi:10.1016/j.lts.2003.09.018 PubMed PMID: 14625822.
38. Broschewitz J, Wiltberger G, Krezdorn N, Krenzien F, Förster J, Atanasov G, m.fl. Primary liver transplantation and liver retransplantation: comparison of health-related quality of life and mental status - a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 21. juli 2017;15(1):147. doi:10.1186/s12955-017-0723-8 PubMed PMID: 28732511; PubMed Central PMCID: PMC5521060.
39. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. marts 1999;29(3):822–9. doi:10.1002/hep.510290331 PubMed PMID: 10051485.
40. Hou Y, Wang X, Yang H, Zhong S. Survival and Complication of Liver Transplantation in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9:628771. doi:10.3389/fped.2021.628771 PubMed PMID: 33996682; PubMed Central PMCID: PMC8116516.



41. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, m.fl. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 1. oktober 2022;150(4):e2022057424. doi:10.1542/peds.2022-057424 PubMed PMID: 36111446.
42. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. november 2011;31(6):800–4. doi:10.1177/0272989X11401031
43. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, m.fl. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr*. august 2015;167(2):390-396.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.077
44. Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQL™ Generic Core Scales. *Pharmacoeconomics*. juli 2014;32(7):693–706. doi:10.1007/s40273-014-0153-y
45. Rigshospitalet. Vækstkurver [Internet]. 2014. Tilgængelig hos: <https://xn--vkstkurver-d6a.dk/>
46. Li D, Mao K, Sun J, Liu J, Zhang C. Clinical and Laboratory Characteristics in Children with Alagille Syndrome: Experience of a Single Center. *Int J Gen Med*. 2023;16:77–83. doi:10.2147/IJGM.S382430 PubMed PMID: 36636710; PubMed Central PMCID: PMC9831120.
47. Folkhälsomyndigheten. Hepatit B vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram. 2016.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leversygdomme

Forperson	Indstillet af
Peter Nissen Bjerring <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Medlemmer	Udpeget af
Peter Holland-Fischer <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Nordjylland
Konstantin Kazankov (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Linda Marie Sevelsted Møller <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Astrid Vinsand Naver <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lise Hobolth <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kim Peder Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Hessilt <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marianne Hørby Jørgensen <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Kasper Dalby <i>Speciallæge</i>	Inviteret af forpersonen
Lone McColaugh <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Nina Tuxen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	02. september 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk