



Rekomendacja nr 66/2022 z 9 sierpnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki RCT ICONIC, które wskazują, że terapia maraliksibatem w porównaniu ze stosowaniem placebo zmniejsza nasilenie świądu ocenianego za pomocą *Itch Reported Outcome* (ItchRO) oraz *Clinician Scratch Scale* (CSS) i IS wpływa na jakość życia w *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) w domenie dotyczącej zmęczenia, a profil bezpieczeństwa był akceptowalny – większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Niemniej, ww. wyniki zważono wątpliwościami względem metodyki i sposobu przeprowadzenia badania. W tym względzie należy zaznaczyć, że w badaniu wyodrębniono kilka etapów, tj. wstępny okres otwarty, trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia, podczas którego wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjmowali maraliksibat, a następnie przeprowadzenie fazy randomizowanej od 19. do 22. tygodnia badania, w której pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup – odpowiednio dalej stosującej badaną interwencję lub placebo, co nie pozwala na pełną ocenę wpływu leczenia na świąd po zainicjowaniu leczenia. Ponadto, faza randomizacji, nazwana przez autorów badania fazą randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) trwała 4 tygodnie, co jest zbyt krótkim czasem dla oceny długofalowej skuteczności leczenia, w tym wpływu terapii na rozwój pacjentów, oraz oceny wpływu na czas do przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci czy przeszczepienia wątroby.

Rekomendacje kliniczne wskazują na możliwe postępowanie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. Terapia maraliksibatem została opisana w jednej publikacji.

Należy także podkreślić, że nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych innych krajów, odnoszących się do ocenianej interwencji. Na stronie *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zidentyfikowano jedynie informację, że maraliksibat podlega



ocenie we wskazaniu: leczenie cholestazy w zespole Alagille'a, lecz nie podano informacji na temat planowanej daty publikacji rekomendacji.

Prócz wątpliwości dotyczących metodologii badania klinicznego, argumentem za negatywną rekomendacją dla wydawania zgód na refundację produktu jest bardzo wysoki koszt terapii, który wynosi około 1,9 mln PLN za roczne zużycie, a jednocześnie wydatkowanie ww. środków finansowych nie prowadzi do trwałej poprawy stanu zdrowia po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego przy liczebności populacji oszacowanej na około 30 osób, wyniósłby 30,2 mln PLN w pierwszym roku oraz 55,7 mln PLN w roku drugim.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu: Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.). Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespół Alagille'a (ALGS, ang. *Alagille syndrome*; ICD-10: Q44.7) jest rzadko występującym, wrodzonym, zespołem, który charakteryzuje się przewlekłą cholestazą (in. zastój żółci) wewnątrzwątrobową. Jest ona spowodowana zmniejszeniem liczby międzyzrakowych przewodów żółciowych.

Przebieg ALGS jest zróżnicowany, nawet u będących nosicielami identycznej mutacji członków tej samej rodziny. U noworodków ALGS może objawiać się przedłużającą się żółtaczką. Występują nieprawidłowości w budowie serca. Cholestaza objawia się sprzężoną hiperbilirubinemią, hepatosplenomegalią, hipercholesterolemią, hipertriglicydemią i koagulopatią. W przebiegu ALGS mogą wystąpić świąd i kępki żółte (ang. *xanthomas*). Drobne nieprawidłowości w układzie kostnym związane z chorobą obejmują obecność tzw. kręgu motylego (około 50% przypadków) oraz skrócenie kości promieniowej, łokciowej i paliczków. Charakterystyczne rysy twarzy, jeśli występują, są zwykle widoczne od dzieciństwa i obejmują wydatne czoło, głęboko osadzone oczy, skośne szpary powiekowe, hiperteloryzm, płaską nasadę nosa i spiczasty podbródek. Anomalie okulistyczne obejmują embriotokson tylny, anomalię Axenfelda, retinopatię barwnikową, anomalie brodawek i tarczy nerwu wzrokowego.

Świąd skóry w przebiegu chorób wątroby u dzieci jest jednym z objawów towarzyszących cholestazie wątrobowej. Świąd może mieć różne nasilenie – od niewielkiego, występującego tylko okresowo, po uporczywy, utrudniający funkcjonowanie dziecka. Często nasila się w nocy po rozgrzaniu ciała i wpływa na sen. Świąd może dotyczyć całego ciała lub jedynie wybranych okolic – skóry kończyn dolnych i górnych, zwłaszcza wewnętrznych powierzchni dłoni i podeszw stóp, górna część klatki piersiowej oraz twarz w okolicach uszu. Nasilony świąd skóry może obniżyć jakość życia – prowadzić do bezsenności, zaburzeń koncentracji, słabych wyników w szkole, zaniżonej samooceny.

Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym i biopsji wątroby ujawniającej przewlekłą cholestazę i niedobór międzyzrakowych dróg żółciowych. Sekwencjonowanie DNA może potwierdzić diagnozę.

Według najnowszych doniesień czas przeżycia pacjentów i narządów po przeszczepieniu wątroby powinien być podobny do wyników uzyskiwanych w innych grupach biorców, pod warunkiem dokładnej oceny skuteczności nerek i układu sercowo-naczyniowego oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją do przeszczepienia.

Rokowanie zazwyczaj jest pomyślne. Choroba zazwyczaj stabilizuje się między 4 a 10 rokiem życia. Wśród powikłań wymienić można marskość wątroby, krwotok z żyłaków, odporne wodobrzusze

i samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej. Niewydolność wątroby i zmiany kardiologiczne zwiększają ryzyko zgonu.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi istniejącą praktyką medyczną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu, jest schemat leczenia oparty na stosowaniu cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego w I linii leczenia, natomiast w kolejnych liniach leczenia na ogół wymienia się możliwość stosowania: ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny. Wymienione wyżej substancje czynne według wytycznych stosowane są w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnie, jako leczenie zachowawcze – w celu poprawy objawów choroby ALGS (w tym nasilenia świądu). Żaden z wyżej wymienionych leków nie wpływa na naturalny przebieg choroby. W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, a ostatecznie nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby. W analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego, zgodnie z informacjami załączonymi do zlecenia, sprowadzane są cholestyramina (Lipocol, Quantalan, Questran, Vasosan P, Vasosan S) oraz ryfampicyna (Eremfat Sirup). Ekspert kliniczny wskazał, że lekiem o największej skuteczności wśród leków stosowanych w leczeniu świądu jest ryfampicyna, choć mimo to jej skuteczność ocenił jako niewielką.

W związku z brakiem dostępności leków zarejestrowanych w ocenianym wskazaniu, opisany w wytycznych schemat leczenia uznano za najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*), rozumianą jako opisana w wytycznych terapia oparta na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Livmarli zawiera substancję aktywną maraliksibat. Jest to odwracalny inhibitor transportera kwasów żółciowych jelita krętego (IBAT, ang. *ileal bile acid transporter*). Maraliksibat zmniejsza wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych z końcowego odcinka jelita krętego i zmniejsza stężenie kwasów żółciowych w surowicy.

Mechanizm łagodzenia świądu u pacjentów z ALGS nie jest znany.

Wskazanie rejestracyjne leku Livmarli nie precyzuje linii leczenia pacjentów z ALGS, u których powinien być stosowany. Tym samym może być stosowany u pacjentów zarówno w pierwszej linii, jak i pacjentów przeleczonych, u których zastosowano inne terapie lekowe.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono RCT ICONIC (Gonzales 2021), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo maraliksibatu (MRX, $n_{MRX} = 13$) względem placebo (PLC, $n_{PLC} = 16$) u pacjentów pediatrycznych cierpiących na świąd w przebiegu ALGS. Pacjenci w czasie kwalifikacji mieli od 2 do 8 lat. Okres obserwacji wynosił do 204 tygodnia (punkt czasowy zapewniający maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia). W początkowym etapie badanie miało charakter otwarty - od początku

do 18 tygodnia (w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki i 12 tygodniowa stabilizacja dawki). Następnie od 19 do 22 tygodni badania (4 tygodnie) pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grup – odpowiednio dalej stosujących badaną interwencję lub placebo. Zastosowano randomizację blokową, stratyfikowaną według wcześniej określonych kryteriów odpowiedzi ($\geq 50\%$ zmniejszenie sBA od linii podstawowej do 12 tygodnia lub 12-18 tygodnia). Okres od 19 do 22 tygodnia nazwano randomizowanym okresem odstawienia (ang. *randomised withdrawal period*, RWD). W kolejnym etapie nastąpił okres stabilnego dawkowania od 23 do 48 tygodnia (26 tygodni, w tym 6 tygodniowa eskalacja dawki dla wcześniejszych pacjentów przydzielonych w RWD do placebo). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania - wszyscy uczestnicy otrzymywali MRX – ta część badania trwała do 204 tygodnia. W niniejszej analizie wyniki są w głównej mierze prezentowane dla 22 tygodnia badania i odnoszone do wcześniejszych pomiarów.

Dodatkową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zaprezentowano w pracy Shneider 2022, w której przedstawiono wpływ długotrwałego stosowania MRX na wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille’a, na podstawie połączenia wyników dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań maraliksibatu u pacjentów z ALGS (IMAGO i ITCH) i dwóch badań fazy przedłużonej (IMAGINE i IMAGINE II), gdzie MRX docelowo stosowano w dawce mniejszej niż dawka zatwierdzona przez FDA.

Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych istotnych dla pacjenta.

Różnica w ocenie nasilenia świądu

Objawy świądu u uczestników badania mierzone były za pomocą wskaźników ItchRO (ocena nasilenia świądu, ang. *Itch Reported Outcome*) oraz CSS (ocena nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych, ang. *Clinician Scratch Scale*).

Na końcu okresu, w którym zastosowano randomizację tj. po 22 tygodniu badania, w porównaniu do wyników odnotowanych na początku tego okresu (koniec 18 tygodnia) zaobserwowano wzrost wyniku ItchRO(Obs) (pogorszenie świądu) w grupie PLC: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania (*baseline*). W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie otrzymującej w RWD maraliksibat (tj. kontynuującej terapię maraliksibatem) zaobserwowano wzrost: 0,2 pkt (-0,3; 0,7), a przy tym był istotnie statystycznie niższy względem *baseline*. Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 pkt w grupie MRX i 2,8 pkt w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD = -1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, $p < 0,0001$).

Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs]. W porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksibat i znaczące pogorszenie wyników w grupie, która po randomizacji po wstępnej terapii maraliksibatem otrzymywała placebo. Różnica wyników pomiędzy grupami pod koniec RWD była statystycznie istotna: MD = -0,9 pkt (95%CI: -1,8; -0,1).

Zmiana jakości życia – PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

Jakość życia uczestników badania uległa poprawie od punktu początkowego (*baseline*, tj. początek fazy otwartej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali MRX) do tygodnia 18 (początek trwającej 4 tygodnie fazy RWD) i 48. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych – do 18 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32), do 48 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32) i do 204 tyg. 17 pkt (95%CI: 6; 29).

Bezpieczeństwo

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie MRX wyniósł 54% zaś w grupie PLC 75% – różnica nie była istotna statystycznie (RD = -21,2 [95% CI: -55,6; 13,3]).

TEAEs uznane przez badacza za potencjalnie związane z badanym lekiem wystąpiły u 8% pacjentów w grupie MRX i 19% w grupie PLC. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter samoograniczający się i miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Dodatkowe informacje

W publikacji Shneider 2022 przedstawiono wpływ długotrwałego stosowania maraliksibatu na wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci z cholestazą wtórną do zespołu Alagille'a.

Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów z ALGS, średnio w wieku 6,5 roku włączono do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań maraliksibatu (IMAGO, n = 20; ITCH, n = 37). Zgodnie z kryteriami włączenia, uczestnicy mieli ciężki świąd w -13 tyg. (ItchRO[Obs] $2,9 \pm 0,7$ i CSS $2,9 \pm 0,9$), któremu towarzyszyła obniżona jakość życia (Peds QL $62,7 \pm 19,7$, MFS $58,4 \pm 20,8$ i skala wpływu na rodzinę $61,2 \pm 20,5$).

Przy zastosowaniu metody wielokrotnej imputacji (ang. *multiple imputation*) określono wystąpienie istotnej statystycznie poprawy w zakresie świądu i jakości życia w 48 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych. Średnia zmiana wyniku ItchRO(Obs) w odniesieniu do *baseline* (wartość początkowa w badaniu) w 48 tygodniu wyniosła $-1,61$ (95%CI: $-1,92$; $-1,30$), zaś w 72 tygodniu $-2,00$ (95%CI: $-2,48$; $-1,52$), przy czym niższa wartość oznacza silniejszą poprawę stanu zdrowia. Na koniec leczenia 34 z 45 uczestników przy stabilnych dawkach po 48 tygodniu otrzymywało 280 mcg/kg/d maraliksibatu, a odpowiednio 6 i 5 uczestników otrzymywało dawki niższe albo wyższe.

Dla okresu obserwacji o medianie 3,9 roku w czterech badaniach nie odnotowano zgonów oraz odnotowano dwa przeszczepienia wątroby. Pięćdziesięciu dwóch uczestników (91%) miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; a w IMAGINE i IMAGINE II uczestnicy mieli średnio siedem AE na osoborok. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe związane z leczeniem wystąpiły u 42 uczestników (74%); 90% z tych zdarzeń było łagodnych, a wskaźniki dla pacjentów otrzymujących placebo lub maraliksibat w randomizowanej fazie badań były identyczne. W badaniach rozszerzonych wystąpiły łącznie 33 SAE, które pojawiły się podczas leczenia. Stosowanie MRX przerwano w odpowiedzi na 10 zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia u 9 uczestników we wszystkich badaniach. W 8 z 10 AE badacz ustalił, że AE było co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem. Nieprawidłowości w testach wątrobowych doprowadziły do przerwania leczenia u 6 z 9 uczestników.

Informacje dodatkowe na podstawie ChPL

Z uwagi na dotychczasowy brak pozwolenia EMA na dopuszczenie do obrotu leku Livmarli, charakterystyka produktu leczniczego nie jest dostępna.

Ograniczenia

W RCT ICONIC faza randomizowanego odstawienia leczenia (RWD) trwała 4 tygodnie, co jest zbyt krótkim czasem dla oceny długofalowej skuteczności leczenia, w tym wpływu terapii na rozwój pacjentów, czasu do przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci czy przeszczepienia wątroby.

Projekt badania, tj. wstępna faza OL-MRX (otwarty okres wstępny trwający od wizyty początkowej do 18. tygodnia, podczas którego wszyscy pacjenci włączeni do badania docelowo przyjmowali dawkę maraliksibatu (do 380 $\mu\text{g}/\text{kg}$ raz dziennie), a następnie przeprowadzenie fazy RWD, nie pozwalał na pełną ocenę wpływu leczenia na świąd po zainicjowaniu leczenia.

Pozostałe ograniczenia opisano w raporcie analitycznym nr OT.4211.7.2022.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł ($3 \times 55\,586$ zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1247.2022.1.SG), w okresie 01.2021-04.2022 cena produktu Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml wynosiła 46 500,00 USD za opakowanie 30 ml. Jest to szacunkowa cena brutto.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1247.2022.1.SG), w okresie 01.2021-04.2022 nie został złożony żaden wniosek o udzielenie zgody na refundację produktu *Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml* w ramach importu docelowego.

Według opinii eksperta klinicznego, obecnie w Polsce około 30 dzieci cierpi na znaczący świąd skóry w przebiegu ALGS.

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli u jednego pacjenta wynosi ok. 1,86 mln PLN. Na podstawie dokumentu Conduent 2021 roczny koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli u jednego pacjenta wynosi ok. 1,82 mln PLN. Koszt pełnej terapii (przyjmując długość jej trwania na poziomie 2,6 lat – czas trwania badania na podstawie badania ICONIC) wynosi ok. 4,83 mln PLN.

Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej (30 pacjentów) to ok. 30,16 mln PLN dla pierwszego roku oraz 55,68 mln PLN dla drugiego roku refundacji. Prognozowany przyrost kosztów wynika z założenia o równomiernym wzroście liczby pacjentów w każdym miesiącu (średnio 1/12 pacjentów będzie rozpoczynać leczenie MRX każdego miesiąca (ok. 3 nowych pacjentów/mc). Z tego względu budżet w prognozie w 1 roku przyrasta proporcjonalnie do leczonych pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono siedem rekomendacji klinicznych, w których wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. W przypadku trzech publikacji (Choroby Rzadkie 2020, NORD 2020 i Menon 2022) odniesiono się bezpośrednio do leczenia ALGS. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych opartych na przeglądach systematycznych lub wydanych przez towarzystwa naukowe dotyczących bezpośrednio leczenia ALGS.

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

W przypadku niepowodzenia terapii lekowych wskazuje się na możliwość przeprowadzenia zabiegów odprowadzenia żółci, a ostatecznie nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby. W niektórych pozycjach wskazuje się dodatkowo na możliwość fototerapii UVA i UVB.

W pracy Menon 2022 wskazano na korzyści z leczenia maraliksibatem, Pozostałe dokumenty opublikowano przez datę rejestracji produktu leczniczego Livmarli (maraliksibat).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Na stronie *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) odnaleziono informację, że maraliksibat podlega ocenie we wskazaniu: leczenie cholestazy w zespole Alagille'a, lecz nie podano informacji na temat planowanej daty publikacji rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 maja 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1247.2022.1.SG), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w imporcie docelowym produktu: Livmarli, Maralixibat, roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat) we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat) we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację pn. „Livmarli (maraliksibat) we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a” – raport nr OT.4211.7.2022 z 7 lipca 2022 r.