



**LIVMARLI® (MARALIKSYBAT 9,5 MG/ML,
ROZTWÓR DOUSTNY) W LECZENIU ŚWIĄDU
W PRZEBIEGU CHOLESTAZY U PACJENTÓW
Z ZESPOŁEM ALAGILLE'A W WIEKU 6 MIESIĘCY
I STARSZYCH**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, kwiecień 2025

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OT.423.1.21.2025.10.MR) dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiybat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012; we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”.

1. Uwaga I:

Uwagi do całości analiz - treść: „W ramach przedłożonych analiz HTA uwzględniono nieaktualną definicję populacji docelowej oraz definicję skuteczności leczenia i czas jej oceny. Proszę o dostosowanie całości analiz do zapisów uzgodnionego programu lekowego (UPL).

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) i analizy klinicznej (AKL) komparator zdefiniowano jako najlepszą terapię podtrzymującą (ang. Best Supportive Care, BSC), rozumianą jako opisana w wytycznych terapia oparta na schematach terapii lekowych stosowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych (cholestyramina i kwas ursodeoksycholowy w pierwszej linii leczenia oraz ryfampicyna, naltrekson oraz sertralina w kolejnych liniach leczenia). Natomiast w analizie ekonomicznej (AE) i w konsekwencji w analizie wpływu na budżet (AWB) jako komparator przyjęto: kwas ursodeoksycholowy, ryfampicynę i fenobarbital. Proszę o dostosowanie komparatora do nowej definicji populacji docelowej i wyjaśnienie uwzględnienia fenobarbitalu w AE i AWB.

Agencja zwraca również uwagę, iż przedłożony wraz z wnioskiem refundacyjnym instrument dzielenia ryzyka nie jest dopasowany do zapisów UPL.

Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją w całości. Obecny kształt analiz uniemożliwia ocenę wnioskowanej technologii medycznej stosowanej zgodnie z zapisami UPL.

uzasadnienie (§ 4., § 5. oraz § 6. Rozporządzenia).”

Odpowiedź: Wszystkie analizy zostały dostosowane/uaktualnione o obowiązującą wersję uzgodnionego programu lekowego. Jako komparator dla maraliksiybatu (stosowanego wraz z BSC) wybrano placebo (stosowane wraz z BSC). BSC zdefiniowano jako zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów - głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna (lub rzadziej np. cholestyramina, naltrekson czy sertralina).

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono założenia dotyczące BSC wynikające z badania ICONIC. Niemniej jednak mając na uwadze poczynione modyfikacje w opisie programu oraz zmiany wytycznych klinicznych w analizach pominięto stosowanie fenobarbitalu; uwzględniono wyłącznie najczęściej stosowane schematy BSC w badaniu ICONIC, tj. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę. Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na charakter wnioskowanej technologii koszt i

rodzaj stosowanej terapii nie ma wpływu na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet (schematy leczenia stosowane łącznie z wnioskowaną technologią lub komparatorem tj. placebo).

Analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet dostosowano do aktualnych zasad realizacji proponowanego programu lekowego. Uwzględniono:

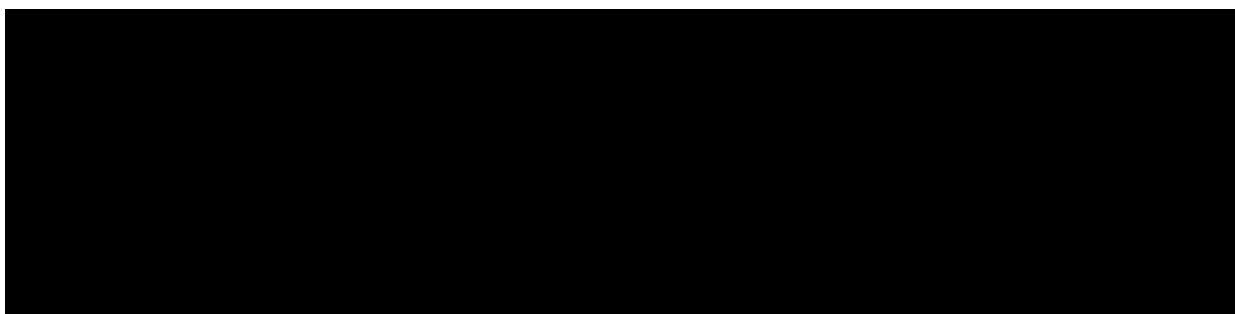
- zmodyfikowaną definicję odpowiedzi na leczenie i kontynuacji leczenia (szczegóły poniżej);
- 6-miesięczny okres oceny skuteczności leczenia w programie (okres, w którym wszyscy pacjenci stosują wnioskowaną technologię niezależnie od odpowiedzi na leczenie);
- zawężenie populacji docelowej do populacji pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ (szczegóły poniżej).

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono definicję odpowiedzi na leczenie (warunkującej kontynuację leczenia w programie) zgodnie z zaakceptowaną wersją opisu proponowanego programu. Uwzględniono następujące kryteria odpowiedzi na leczenie:

- zmiana stężenie kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$;
- ItchRO(Obs) <1 lub zmiana ItchRO(Obs) o co najmniej 1 pkt.

Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) dotyczącą wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu).

W analizach uwzględniono dane dotyczące 22 tygodnia obserwacji badania ICONIC (dane dotyczące 13 pacjentów leczonych wnioskowaną technologią od początku badania ICONIC, tj. w fazie początkowej do 18 tygodnia oraz w okresie randomizacji od 18 do 22 tygodnia).



W analizie wpływu na budżet uwzględniono zawężenie populacji docelowej do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$.

Wykorzystane wcześniej źródła informacji (m.in. opinie ekspertów klinicznych w referencjach [54] i [55]) dotyczyły pacjentów ze znacznym świądem (zazwyczaj z wynikiem w skali ItchRO(Obs) $\geq 2,0$).

Na podstawie danych z badania ICONIC ustalono, że wśród 28 pacjentów z ItchRO(Obs) $\geq 2,0$ w momencie kwalifikacji do badania, 22 pacjentów cechowało się dodatkowo stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ (kryterium kwalifikacji do badania ICONIC obejmowało stężenie kwasów żółciowych w surowicy $>3 \times$ górny wynik normy definiowanej jako $8 \mu\text{mol/l}$). Tym samym uznano, że do zmodyfikowanego programu kwalifikować się będzie 78,6% pacjentów ze znacznym świądem (22/28; zakres od 95% LCI dla rozkładu beta danych z ICONIC, czyli 61,9% do 100% obrazującego brak wpływu uwzględnienia dodatkowego kryterium kwalifikacji).

Dodatkowo pominięto wpływ innych zmian na liczebność populacji: uznano, że zmiana minimalnego wieku z 2 do 6 miesięcy oraz okresu wcześniejszego stosowania leków nieskutecznych tylko nieznacznie wpłynie na moment włączenia pacjenta do programu (przesunie o kilka miesięcy względem poprzedniej wersji programu).

2. Uwaga II

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku - treść: „W APD i AE posługiwano się nieaktualnym Obwieszczeniem MZ, na dzień złożenia wniosku obowiązywało Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

Dodatkowo należy wskazać, iż wykorzystane w AE zarządzenie 175/2023/DGL i zarządzenie 57/2023/DSOZ mają status dokumentów uchylonych, a zarządzenie 190/2023/DSOZ status dokumentu wygaszonego zgodnie z Bazą Aktów Własnych NFZ.

uzasadnienie (§ 3 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: Analizy zostały zaktualizowane, w uwzględnieniu najnowszego obwieszczenia MZ, obowiązującego od **1 kwietnia 2025 roku**.

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono aktualne na dzień złożenia Wniosku założenia kosztowe:

- zarządzenie 175/2023/DGL zostało uchylone dopiero 30 stycznia 2025 roku;
- zarządzenie 57/2023/DSOZ zostało uchylone 31 grudnia 2024 roku;
- zarządzenie 190/2023/DSOZ zostało wygaszone w marcu 2024 roku, przy braku zmiany wyceny punktowej produktów rozliczeniowych z tego zarządzenia przez kolejne kilka miesięcy.

Niemniej jednak przeprowadzono aktualizację danych kosztowych analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Uwzględniono:

- aktualny próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy QALY);
- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r (referencja [37] analiz);
- aktualną strukturę rynku sprzedaży leków refundowanych – dane sprzedażowe ze stycznia 2025 roku (referencja [71] analiz);
- aktualne wskaźniki CPI przy aktualizacji kosztu stanów do cen obowiązujących w 2025 roku;
- aktualne tablice trwania życia Polaka w 2023 roku (referencja [46] analiz);
- aktualny Biuletyn Poltransplantu (referencja [67] analiz);
- aktualne wyceny produktów rozliczeniowych z katalogów stanowiących załączniki do zarządzeń Prezesa NFZ (referencje [58]-[66] analiz) wraz z uwzględnieniem aktualnych cen punktu za produkty rozliczeniowe z poszczególnych zakresów świadczeń.

3. Uwaga III:

Treść: „Aktualnie obowiązujący wzór diagramu PRISMA opublikowany został na stronie PRISMA Statement2, natomiast w AKL Wnioskodawcy wykorzystano poprzedni wzór diagramu. uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: W zmodyfikowanej i uaktualnionej analizie klinicznej przedstawiono aktualnie obowiązujący wzór diagramu PRISMA.

4. Uwaga IV:

Treść: „W ramach AKL nie opisano wszystkich punktów końcowych, które oceniano w badaniu ICONIC3, tj. punkty końcowe dot. oceny PIC (ang. Patient Impression of Change questionnaire), CIC (ang. Caregiver Impression of Change questionnaire) i CGTB (ang. Caregiver Global Therapeutic Benefit). uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Wskazane przez Agencję punkty końcowe zostały wymienione w protokole badania ICONIC, natomiast w żadnej ze zidentyfikowanych referencji do tego badania nie przedstawiono wyników ww. kwestionariuszy. Podobnie, w raportach dotyczących dotychczas przeprowadzonych przez Agencję ocen leku Livmarli nie raportowano wymienionych punktów końcowych (https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/RPT/OT.4211.7.2022%20Livmarli_07.07.2022.pdf, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/11_Livmarli_reoptr.pdf).

5. Uwaga V

Treść: „W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Zgodnie z modelowaniem w AE oraz wynikami badania GALA czas leczenia maraliksiybatem wynosi ponad 2 lata. Należy zatem ustalić średni czas terapii za pomocą wnioskowanej interwencji i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT. uzasadnienie (§6 ust. 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Jak wykazano w rozdziale 2.3. analizy wpływu na budżet za 2-letnim horyzontem czasowym przemawiają następujące argumenty:

- 2-letni okres obowiązywania rozważanej decyzji refundacyjnej dla Livmarli® (w kolejnych decyzjach cena jak i kryteria programu mogą ulec zmianie);
- wysoka stabilność liczby leczonych pacjentów w proponowanym programie od 2. roku refundacji (od połowy 2. roku refundacji liczba pacjentów leczonych w programie nie zmiana się o więcej niż [REDACTED]), co oznacza, że w kolejnych latach (przy braku zmiany warunków refundacji) obserwowane będą konsekwencje kosztowe zbliżone do tych obserwowanych w 2. roku refundacji.

6. Uwaga VI

Treść: „Uprzejmie proszę również o aktualizację analiz, w szczególności o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej i danych NFZ, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji oraz uwzględnienie aktualnej wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Proszę również o wskazanie dokładnych źródeł przyjętych w analizie ekonomicznej wartości względnego prawdopodobieństwa utrzymania jakiegokolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksibatu.”

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”

Odpowiedź:

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna zostały zaktualizowane z uwzględnieniem ww. dokumentów.

Przeprowadzono aktualizację danych kosztowych i założeń dotyczących warunków polskich analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Uwzględniono:

- zaktualizowaną liczebność populacji docelowej oraz definicje odpowiedzi na leczenie na podstawie aktualnych zapisów programu lekowego;
- aktualny próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy QALY);

- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r (referencja [37] analiz);
- aktualną strukturę rynku sprzedaży leków refundowanych – dane sprzedażowe ze stycznia 2025 roku (referencja [71] analiz);
- aktualne wskaźniki CPI przy aktualizacji kosztu stanów do cen obowiązujących w 2025 roku;
- aktualne tablice trwania życia Polaka w 2023 roku (referencja [46] analiz);
- aktualny Biuletyn Poltransplantu (referencja [67] analiz);
- aktualne wyceny produktów rozliczeniowych z katalogów stanowiących załączniki do zarządzeń Prezesa NFZ (referencje [58]-[66] analiz) wraz z uwzględnieniem aktualnych cen punktu za produkty rozliczeniowe z poszczególnych zakresów świadczeń.

Względne prawdopodobieństwo utrzymania jakiegokolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksiyatatu określono na podstawie danych pacjentów z badania ICONIC (dane indywidualne pacjentów zamieszczono w suplemencie do referencji [43] – tabela 4 i 5 suplementu; szczegóły obliczeń zamieszczono w arkuszu „add_data” modelu).

W badaniu ICONIC wszyscy pacjenci stosowali maraliksiyatat do 18 tygodnia; między 18 a 22 tygodniem część pacjentów otrzymywała placebo a część maraliksiyatat. Oznacza to, że w momencie zmiany leczenia na placebo część pacjentów już miała uzyskaną odpowiedź na leczenie maraliksiyatatem. Uwzględniając odpowiedź (zdefiniowaną jako zmiana stężenie kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub ItchRo(Obs) <1 lub zmiana ItchRo(Obs) o co najmniej 1 pkt) zauważono, że odsetek odpowiedzi w 18 tygodniu w grupie placebo jest inny od grupy maraliksiyatatu (94% vs 77%). Podczas kolejnych tygodni odsetek ten spadł w obydwu grupach do poziomu 62% i 44% w grupie odpowiednio placebo i maraliksiyatatu.

W pierwszej kolejności określono ryzyko względne utraty odpowiedzi między 18 a 22 tygodniem dla każdej grupy z osobna. Wartość ta wyniosła:

- [REDACTED] w grupie maraliksiyatatu;
- [REDACTED] w grupie placebo (istotny spadek prawdopodobieństwa odpowiedzi);

Ryzyko względne utrzymania jakiegokolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksiyatatu określono jako iloraz ww. wartości ([REDACTED]). Tym samym oceniono punkt końcowy badania ICONIC *post hoc* wykorzystując definicję odpowiedzi analogiczną jak w proponowanym programie lekowym (z pominięciem skali CSS, która nie wpływa na klasyfikację pacjenta – por. odpowiedź na 1. uwagę) oraz potencjalne różnice w liczbie pacjentów z odpowiedzią na leczenie na początku etapu randomizacji badania ICONIC (tj. w 18 tygodniu).

Przedstawione obliczenia zestawiono w tabelach poniżej i w arkuszu „add_data” modelu.

Uwzględniono następujące kryteria odpowiedzi na leczenie:

- zmiana stężenie kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$;
- ItchRO(Obs)<1 lub zmiana ItchRO(Obs) o co najmniej 1 pkt.

Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) dotyczący wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu).

Tabela 1. Ocena prawdopodobieństwa odpowiedzi w fazie randomizacji badania ICONIC. Na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ICONIC (tabela 3 suplementu do publikacji z badania).

		1) co najmniej 70% red. sBA lub sBA $\leq 70 \mu\text{mol/l}$		2) redukcja ItchRO o co najmniej 1 pkt lub do 1 pkt		3) 1 lub 2	
		Tydzień 18	Tydzień 22	Tydzień 18	Tydzień 22	Tydzień 18	Tydzień 22
		Liczba pacjentów z odpowiedzią					
MRX	13	5	5	9	7	10	8
PBO	16	5	3	13	4	15	7
		Odsetek odpowiedzi					
MRX	% z odpowiedzią	38%	38%	69%	54%	77%	62%
PBO	% z odpowiedzią	31%	19%	81%	25%	94%	44%

Tabela 2. Ryzyko względne wystąpienia odpowiedzi na leczenie w fazie randomizacji badania ICONIC. Na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ICONIC (tabela 3 suplementu do publikacji z badania).

		1) co najmniej 70% red. sBA lub sBA $\leq 70 \mu\text{mol/l}$		2) redukcja ItchRO o co najmniej 1 pkt lub do 1 pkt		3) 1 lub 2	
		Średnia	(95% CI), p	Średnia	(95% CI), p	Średnia	(95% CI), p
RR dla tydz. 22 vs tydzień 18							
MRX	Tydzień 22 vs tydzień 18	1,00	(0,36; 2,78), 0,312	0,78	(0,4; 1,49), 0,231	0,80	(0,46; 1,39), 0,236
PBO	Tydzień 22 vs tydzień 18	0,60	(0,16; 2,21), 0,233	0,31	(0,12; 0,77), 0,002	0,47	(0,26; 0,85), 0,003
RR dla PBO vs MRX							
-	PBO vs MRX	0,60	(0,25; 1,61), 0,222	0,40	(0,15; 1,02), 0,036	0,58	(0,3; 1,13), 0,089