

Rekomendacja nr 60/2025 z dnia 14 maja 2025 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Livmarli (maraliksiyat) w ramach nowego programu
lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy rozważenia zasadności wprowadzenia do refundacji nowego programu lekowego [PL], właściwego do leczenia chorych z zespołem Alagille’a [ALGS]. Zespół ten charakteryzuje się przewlekłym zastojem żółci spowodowanym zmniejszeniem liczby międzyrzazikowych przewodów żółciowych. Ocenianą technologię stanowi maraliksiyat [MAR], zmniejszający wychwyt zwrotny kwasów żółciowych, nasilając w ten sposób ich wydalanie z organizmu przez jelito grube. Populację docelową stanowią pacjenci od 6. miesiąca życia, u których występuje wysoki poziom kwasów żółciowych w surowicy oraz trudny w opanowaniu świąd. Istotne kryterium kwalifikacji stanowi udokumentowany brak skuteczności stosowanego uprzednio kwasu ursodeoksycholowego oraz ryfampicyny przez co najmniej 3 miesiące. W latach 2023-2024 trzech pacjentów skorzystało z MAR w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL] za kwotę refundacji przekraczającą 2,5 mln zł. Aktualnie pacjenci mogą korzystać z leczenia objawowego – kwasu ursodeoksycholowego, ryfampicyny, naltreksonu, sertraliny, żywic. W przypadku świądu opornego na leczenie farmakologiczne zalecane są małoinwazyjne interwencje chirurgiczne, które są dostępne w ramach istniejących produktów rozliczeniowych. Mając na względzie powyższe wskazuje się, że populacja docelowa ma dostępne leczenie objawowe, przy czym brak jest w dalszym ciągu leczenia przyczynowego, przez co potrzeby zdrowotne pozostają niezaspokojone.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu w RCT względem PLC. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że MAR może dostarczać dodatkowych efektów zdrowotnych względem zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych oraz nasilenia świądu. Jako główne ograniczenie należy wskazać brak porównań z aktywnym komparatorem.

Analiza użyteczności kosztów dostarczona przez wnioskodawcę wskazuje na brak efektywności kosztowej, kilkunastokrotnie przekroczony próg opłacalności. Należy również mieć na uwadze wskazane ograniczenia metodologiczne przeprowadzonej analizy. Wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o ponad [REDACTED] zł.

W dokumencie CADTH 2024 zawarto warunki, zgodnie z którymi refundacja jest udzielana wyłącznie po obniżeniu kosztów leku oraz udowodnionej 6-miesięcznej odpowiedzi w zakresie odczuwanego świądu. Leczenie będzie przerwane w przypadku wykonania interwencji chirurgicznych. W projekcie dokumentu (NICE 2024) zwrócono uwagę na zastrzeżenia związane ze skutecznością oraz szacunkami efektywności kosztowej.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, jednak w szczególności daleki brak efektywności kosztowej oraz wysokie koszty leczenia, uważa za niezasadne finansowanie maraliksibatu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012, cena zbytu netto: [REDAKCYJNA] zł; w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Zespół Alagille’a (ICD-10: Q44.7) jest rzadko występującym, wrodzonym, zespołem, który charakteryzuje się przewlekłą cholestazą (in. zastój żółci) wewnątrzwątrobową. Jest ona spowodowana zmniejszeniem liczby międzyzrazikowych 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. W przebiegu występują nieprawidłowości w budowie serca. Cholestaza objawia się sprzężoną hiperbilirubinemią, hepatosplenomegalią, hipercholesterolemią, hipertriglicerydemią i koagulopatią. W przebiegu ALGS mogą wystąpić świąd i kępki żółte (xanthomas).

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. Nasilony świąd skóry może obniżyć jakość życia – prowadzić do bezsenności, zaburzeń koncentracji, słabych wyników w szkole, zaniżonej samooceny. Rokowanie zazwyczaj jest pomyślne. Choroba stabilizuje się między 4. a 10. rokiem życia.

W latach 2022-2024 w bazach płatnika publicznego odnotowywano po około 200 pacjentów rocznie z rozpoznaniem ICD-10 wskazującymi na ALGS (Q44.7).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza terapia podtrzymująca [BSC] uwzględniająca zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby.

Wnioskodawca jako BSC stosowane najczęściej wymienił m.in. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę, rzadziej cholestyraminę, naltrekson oraz sertralinę.

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę uznano za zasadny, niemniej wskazane przykłady budzą zastrzeżenia, ze względu na fakt, że jedno z kryteriów włączenia do proponowanego PL stanowi udokumentowana nieskuteczność stosowania kwasu ursodeoksycholowego i ryfampicyny.

Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi w grupach pacjentów z trudnym do opanowania świądem towarzyszącym cholestazie wątrobowej wskazuje się interwencje chirurgiczne. Celem interwencji jest mechaniczne usprawnienie odpływu żółci. W ciężkich przypadkach może być rozważane przeszczepienie wątroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Maraliksiyat jest odwracalnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych jelita krętego (IBAT). Zmniejsza wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych z końcowego odcinka jelita krętego i zmniejsza stężenie kwasów żółciowych w surowicy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Livmarli jest wskazany do stosowania w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z ALGS w wieku 2 miesięcy i starszych. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo MAR w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku względem placebo w porównaniu bezpośrednim – badanie ICONIC. Badanie, w którym randomizowana była faza wycofania leczenia, czyli wszyscy pacjenci przez 18 tyg. otrzymywali ocenianą interwencję, następnie na 4 tyg. losowo rozdzielono pacjentów do dwóch grup

(MAR-MAR 13 pacjentów; MAR-PLC 16 pacjentów). W związku z czym, badanie ocenia *de facto* skutki odstawienia MAR, u pacjentów odpowiadających na tą terapię, pośrednia ocena skuteczności.

Włączone do analizy RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane.

Zgodnie z proponowanym opisem programu lekowego skuteczność leczenia oceniana jest na podstawie zmiany ocenianej po 6 miesiącach leczenia (24 tyg.) w zakresie:

- stężenia kwasów żółciowych w surowicy (o 70% lub osiągnięcia $\leq 70 \mu\text{mol/l}$),
- oceny świądu (o 50% [ObsRO] lub 1 pkt. [ItchRO(Obs)] oraz 1 pkt. w skali Whitingtona).

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Skuteczność

Zmiana poziomu kwasów żółciowych w surowicy (22 tydz. obserwacji)

- MAR-MAR wyjściowo $318 \mu\text{mol/l}$; zmiana $-105 \mu\text{mol/l}$; redukcja o 67%;
- MAR-PLC wyjściowo $250 \mu\text{mol/l}$; zmiana $+6 \mu\text{mol/l}$; wzrost o 2%;
 - porównanie (faza randomizowana): -114 (95% CI: -213 ; -15) $\mu\text{mol/l}$.

Zmiana poziomu nasilenia świądu oceniana w skali ItchRO(Obs)¹ (22 tydz. obserwacji)

- MAR-MAR wyjściowo 2,9 pkt.; redukcja o -2,2 pkt.;
- MAR-PLC wyjściowo 2,9 pkt.; redukcja o -0,3 pkt.;
- porównanie (faza randomizowana): -2 (95% CI: -3; -1) pkt.

Odpowiedź na leczenie, definiowana jako obniżenie o 1 pkt. wyniku w skali ItchRO lub co najmniej 70% redukcja stężenia kwasów żółciowych w surowicy lub osiągnięcie stężenia poniżej wartości $70 \mu\text{mol/l}$ została osiągnięta przez 61,5% pacjentów w grupie MAR-MAR. Badanie ICONIC nie oceniało zmiany w skali Whitingtona.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Bezpieczeństwo

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w grupie MAR-MAR wyniósł 54%, a w MAR-PLC 75%, różnica nie była istotna statystycznie RR 0,72 (0,37; 1,24). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka, ból brzucha i wymioty oraz zapalenie nosogardła były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi z podobną częstością w obu grupach. Częściej występującymi zdarzeniami w grupie MAR-MAR względem MAR-PLC były zapalenie górnych dróg oddechowych (15% vs 0%), natomiast gorączka i objawy świądu występowały rzadziej (odpowiednio 0% vs 13% i 8% vs 31%).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Livmarli

Profil bezpieczeństwa maraliksibatu jest spójny we wszystkich wskazaniach i grupach wiekowych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z ALGS w wieku >12 miesięcy była biegunka (36,0%), a następnie ból brzucha (29,1%). Najczęściej występującym działaniem u pacjentów w wieku poniżej 12 miesięcy była biegunka (20,0%).

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośrednich porównań z aktywnym komparatorem rozumianym jako inne leczenie farmakologiczne dotychczas nie wykorzystywane lub alternatywne postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane jako chirurgiczne interwencje mające na celu usprawnienie odpływu żółci. Badanie ICONIC było

¹ Skala oceny nasilenia świądu dokonywana przez obserwatora. Wynik punktowy w skali mieści się w przedziale od 0 do 4, gdzie „0” oznacza „w ogóle nie swędzi”; „1” oznacza „łagodne nasilenie”; „2” oznacza „umiarkowane nasilenie”; „3” oznacza „ciężkie nasilenie” a „4” oznacza „bardzo ciężkie nasilenie swędzenia”.

analizą wyłącznie 4 tyg. zaprzestania stosowania MAR, którego skuteczność i tolerancja rozwinęła się w poprzedzającym okresie 18 tygodni, w związku z czym wnioskowanie o względną skuteczności jest ograniczone.

- Brak jest dostępnych dowodów wyższej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia. Do RCT ICONIC włączono pacjentów w wieku od 12 m.ż. do 18 r.ż.
- Brak danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności jak również bezpieczeństwa terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego jakim jest ALGS. Ponadto, zgodnie z literaturą przebieg choroby stabilizuje się około 10 r.ż., w związku z czym nie jest jasne jak długo powinna być prowadzona terapia i w jakich warunkach klinicznych można podjąć decyzję o stopniowym wycofaniu leczenia.
- Brak danych dotyczących wpływu prowadzonej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie pacjentów, ryzyka konieczności wykonania przeszczepienia wątroby, czy podjęcia dodatkowych interwencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (95 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] oraz wspólnej względem BSC. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia użyteczności opiekunów

Oszacowano, że z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika, stosowanie MAR jest nieefektywne kosztowo, droższe i skuteczniejsze względem BSC: +1,38 QALY; ICUR [redacted] zł/QALY; progowa CZN: [redacted] zł. W analizie probabilistycznej odsetek prawdopodobieństwa efektywności kosztowej względem BSC wyniósł [redacted] %.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Analiza podstawowa wnioskodawcy zakładała uwzględnienie użyteczności opiekunów co nie znajduje uzasadnienia w aktualnej interpretacji progu użyteczności kosztowej. W związku z czym wyniki wariantu analizy wrażliwości potraktowano jako podstawowe.
- Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej są dane wejściowe dotyczące skuteczności klinicznej, które pochodzą z badania ICONIC i ich ekstrapolacja na zdecydowanie dłuższy okres. W modelu wykorzystano również inne źródła danych dotyczących wybranych ryzyk związanych z wystąpieniem zdarzeń lub stanów zdrowia, co stanowi ograniczenie wnioskowania.
- Zidentyfikowano zastrzeżenia dotyczące konstrukcji modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, w szczególności niekonserwatywnych założeń.

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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- (MIN: ; MAX:) pacjentów w I roku,
- (MIN: ; MAX:) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika:

- o mln zł w I roku;
- o mln zł w II roku.

Koszty leku w wariantcie prawdopodobnym wyniosą mln zł i mln zł odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w 100 scenariuszach nie miały istotnego wpływu na wyniki. Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w grupie wnioskowanej technologii (parametr wpływający na odsetek pacjentów kontynuujących leczenie).

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Parametrem charakteryzującym się największym zakresem niepewności jest liczebność populacji docelowej. W związku z faktem, że byłby to pierwszy program dla populacji z określonym wskazaniem ograniczone jest również wnioskowanie o możliwym tempie penetracji populacji przez MAR.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Ze względu na fakt nieefektywności kosztowej proponowany instrument podziału ryzyka należy uznać za niewystarczający. Dodatkowo zwraca się uwagę na niepewność związaną ze spodziewaną wielkością populacji, co mogłoby zostać zaadresowane przez podjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika z tytułu ocenianej technologii.

Uwagi do programu lekowego

Pomimo braku jednoznacznych dowodów do rozważenia przez szersze grono ekspertów powinna być poddana możliwość wyłączenia leczenia u pacjentów, u których pomimo spełniania kryteriów skuteczności, naturalny przebieg choroby wygasza występujące objawy świądu w przebiegu ALGS. Podobną praktykę zaobserwowano w przypadku leczenia pacjentów z PNH lub aHUS, gdzie początkowe założenie dotyczące przewlekłej, dożywotniej inhibicji układu dopełniacza okazało się być niekonieczne u wszystkich pacjentów. Po kilku latach funkcjonowania programu dopuszczono możliwość przerwania lub całkowitego odstawienia leczenia pod warunkiem dalszego monitorowania stanu pacjenta. Dodatkowo, wobec braku danych klinicznych zasadne byłoby cykliczne monitorowanie skuteczności terapii na rzecz proponowanej punktowej weryfikacji po pierwszych 6 miesiącach. Wobec braku danych klinicznych uzasadniających monitorowanie pacjentów w oparciu o skalę Whittingtona brak możliwości porównania uzyskiwanych wyników przez polskich pacjentów z innymi. Pozostałe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W odnalezionych ośmiu dokumentach wytycznych klinicznych w pierwszej linii leczenia wskazuje się najczęściej na zastosowanie cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego. W kolejnych liniach leczenia 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. Niektóre wytyczne wskazują dodatkowo na zastosowanie fototerapii UVA i UVB. W polskim opracowaniu wytycznych EASL 2025 wskazano na możliwość włączenia inhibitorów IBAT (MAR i odewiksybatu). W dokumencie Dull 2018 zamieszczono informację o wynikach MAR z badania II fazy wskazując na porównywalny efekt w redukcji soli żółciowych i poziomu autotaksyny w porównaniu do placebo.

Odnaleziono pięć dokumentów zagranicznych agencji HTA dotyczących zasadności finansowania MAR. W opinii francuskiego HAS 2023 wskazano, że MAR może stanowić postęp terapeutyczny. W kanadyjskim dokumencie CADTH 2024 zawarto warunki, zgodnie z którymi refundacja jest udzielana wyłącznie przy obniżeniu kosztów leku oraz udowodnionej 6-miesięcznej odpowiedzi w zakresie odczuwanego świądu. Dodatkowo wskazano, że leczenie będzie przerwane jeśli pacjent otrzyma przeszczep wątroby lub operację odprowadzenia żółci. Niemiecka instytucja odstąpiła od oceny ze względu na status sierocy leku – specjalny tryb. W pozytywnym stanowisku niderlandzkiej instytucji (ZIN 2024) również zawarto kryterium oceny skuteczności, weryfikowanego po 4 miesiącach. W projekcie dokumentu brytyjskiej agencji (NICE 2024) zwrócono uwagę na zastrzeżenia związane ze skutecznością kliniczną (nie jest jasne, jak skuteczny jest MAR w zmniejszaniu świądu w dłuższej perspektywie i czy pomoże pacjentom żyć dłużej) oraz szacunkami efektywności kosztowej (powyżej akceptowalnego zakresu).

Oceniana technologia jest w powszechnej refundacji w 4 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA. Pomimo pozytywnej rekomendacji ZIN, brak refundacji w Niderlandach.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Livmarli (maraliksiyat) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”.
 2. Raport nr OT.423.1.21.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Livmarli (maraliksiyat) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”;
- Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 30 kwietnia 2025 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 16 marca 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.2173.2024.29.DWI) w sprawie oceny leku: Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012; w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.