



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”, po zaproponowanej cenie.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.03.2025 r., znak PLR.4500.2173.2024.29.DWI (data wpływu do AOTMiT 16.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, 30 ml, GTIN: 08720696500012; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10: Q44.7)”. Dawkowanie: 380ug/kg/24h, dopuszczenie do obrotu 9 grudnia 2022 r. (EMA). Lek sierocy. ICD-10: Q44.7 – Inne wrodzone wady rozwojowe wątroby: zespół Alagille’a.

Zespół Alagille’a (ALGS, ang. Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyżółciowych przewodów żółciowych. Rzadka (1/70 000) choroba wielonarządowa, dziedziczona autosomalnie dominująco, ze zmienną ekspresją objawów, spowodowana w większości przypadków przez mutację genu Jagged1 (JAG1) – AGS typu 1, a w 2% przypadków genu NOTCH2 – AGS typu 2. W AGS występują tzw. cechy główne: nieprawidłowy fenotyp twarzy (wydatne i wypukłe czoło, głęboko osadzone oczy, hiperteloryzm, szeroka nasada nosa, spiczasty podbródek); cholestazy; wady: serca (głównie prawych jam serca [55%], w tym zastawkowe lub nadzastawkowe zwężenie drogi odpływu prawej komory,

zwężenie obwodowych gałęzi tętnic płucnych [35–67%]; tetralogia Fallota; ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej [5%]); wady kręgosłupa (tzw. kręgi motyle, rzadziej niezrośnięcie łuków kręgów lędźwiowych); wady gałek ocznych (wada kąta przesączenia [embryotoxon posterior], nieprawidłowa pigmentacja siatkówki, druzy [złogi hialinopodobne] tarczy nerwu wzrokowego, które mogą powodować zmiany w polu widzenia), twarzoczaszki, rzadziej nerek oraz innych narządów.

Leczenie: kwas ursodeoksycholowy (UDCA); leczenie świądu. Ponadto maraliksiyat (selektywny inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym [ileal bile acid transporter – IBAT]) zmniejsza wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych. U chorych z uporczywym świądem bez marskości wątroby skuteczny może być zabieg wewnętrznego lub częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci; suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K); przeszczepienie wątroby w przypadku niewydolności narządu; zabiegi korekcyjne wad serca, stentowanie naczyń płucnych.

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby wątroby i wad układu sercowo-naczyniowego. W starszym wieku częściej ujawniają się choroby nerek i malformacje naczyniowe, częściej też występują udary mózgu.

Jako komparator uwzględniono najlepszą terapię podtrzymującą (BSC) uwzględniającą zastosowanie leków wpływających na łagodzenie objawów choroby, takich jak: głównie kwas ursodeoksycholowy i ryfampicyna, rzadziej cholestyramina, naltrekson oraz sertralina, są to leki off label.

Maraliksiyat jest wchłanianym w minimalnym stopniu, odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy.

Populacja: dane z bazy NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 Q44.7: 2022 – 169, 2023 – 192, 2024 – 221.

Produkt leczniczy Livmarli (maraliksiyat) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2022 r. w ramach importu docelowego we wskazaniu „świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille’a”. Produkt leczniczy Livmarli otrzymał wówczas negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Ponadto produkt leczniczy Livmarli był oceniany przez AOTMiT w ramach TLI we wskazaniu: leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille syndrome, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2022 z dnia 11 lipca 2022 roku do zlecenia 42/2022: Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Livmarli (maralixibat), roztwór doustny, 9,5 mg/ml, we wskazaniu: świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, z uwagi na bardzo wysoki koszt objawowej terapii.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2022 z dnia 9 sierpnia 2022 roku do zlecenia 42/2022: 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.

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.

Dowody naukowe

- *Badania pierwotne o wysokiej wiarygodności:*
 - *RCT (badanie rejestracyjne, II fazy) ICONIC, w którym porównano maraliksibat (MRX) w dawce 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę (co odpowiada dawce 400 µg/kg chlorku maraliksylatu) vs placebo [Gonzales 2021, łącznie 15 publikacji];*
- *Badania wtórne:*

- *Muntaha 2022 - przegląd systematyczny i metaanaliza dot. blokerów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w leczeniu cholestatycznej choroby wątroby u pacjentów pediatrycznych z zespołem Alagille'a;*
- *Imran 2025 - metaanaliza badań kontrolowanych z randomizacją dot. skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów transportu kwasów żółciowych w jelicie krętym w dziedzicznych zaburzeniach czynności wątroby związanych z cholestazą.*

Na podstawie wyników z badania ICONIC

Poziom kwasów żółciowych w surowicy (ang. Serum Bile Acids, sBA)

Poziom sBA u pacjentów zmniejszył się istotnie od wartości wyjściowych zarówno do 12. jak i 18. tygodnia, odpowiednio: $-108 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -166 ; -50) oraz $-88 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -133 ; -42).

Podczas RWD uczestnicy otrzymujący maraliksiyat ($n=13$) utrzymywali zmniejszenie sBA obserwowane w pierwszych 18 tygodniach, podczas gdy pacjenci przypisani do grupy placebo ($n=16$) mieli znaczny wzrost sBA w większości do poziomów zbliżonych lub wyższych osiągniętych podczas pomiaru wyjściowego. Pod koniec RWD poziomy sBA różniły się istotnie między grupami MRX i PLC: $\text{MD}=-114 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -213 ; -15).

Pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. ($n=15$, w tym 5 pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: $\text{MD}=-117 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232 ; -2 , $p=0,0464$).

Wszyscy uczestnicy wznowili leczenie MRX pod koniec RWD i uzyskali istotne zmniejszenie sBA od wartości wyjściowej do 48. tyg.: $-96 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -162 ; -31). Redukcje te utrzymywały się u 15 uczestników w 204. tyg. badania w porównaniu z wartościami wyjściowymi: $-181 \mu\text{mol/L}$ (95% CI: -283 ; -79). Zmniejszenie sBA o co najmniej 20% zaobserwowano u 24 (83%) z 29 uczestników podczas okresu 48 tygodni leczenia.

Ocena nasilenia świądu

Objawy świądu u uczestników badania mierzone były za pomocą wskaźników ItchRO (ocena nasilenia świądu) oraz CSS (ocena nasilenia drapania i zaawansowania zmian skórnych). Wyniki zgłaszane przez pacjenta zgodnie ze skalą ItchRO. rejestrowano w formie elektronicznego dzienniczka. Zgodnie z protokołem badania dzienniczki wypełniane były przez opiekunów wszystkich badanych (ItchRO[Obs]). Dzieci w wieku ≥ 9 lat samodzielnie uzupełniały dzienniczek lub przy pomocy opiekuna w przypadku uczestników w wieku 5-8 lat

(ItchRO[Pt]). Wiek w momencie badania przesiewowego służył do przydzielenia odpowiedniego narzędzia ItchRO, które stosowano przez cały czas trwania badania (niezależnie od zwiększenia wieku dziecka po wizycie przesiewowej). Średni dzienny wynik ItchRO obliczono jako średnią porannych i wieczornych wyników ItchRO.

Wynik ItchRO[Obs] uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 12. i 18. tygodnia, odpowiednio: - 1,6 pkt (95% CI: -1,9; -1,2) oraz -1,7 pkt (95% CI: - 2,1; -1. 4).

Podczas RWD zaobserwowano znaczący wzrost (pogorszenie) wyniku ItchRO(Obs) w grupie placebo: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania. W tym samym okresie wynik ItchRO[Obs] w grupie kontynuującej maraliksiyat w niewielkim stopniu uległ pogorszeniu w porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia: 0,2 pkt (-0,3; 0,7). Pod koniec RWD średnie wartości wynosiły 1,4 w grupie MRX i 2,8 w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD=-1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, $p < 0,0001$).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie maraliksiyat w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianym także w skali ItchRO(Pt) (MD=-2,0; 95% CI: -3,0; -1,0) podczas randomizowanego okresu odstawienia.

Po RWD wszyscy uczestnicy ponownie otrzymywali MRX, a korzyści w zakresie świądu zaobserwowano szczególnie u uczestników, którzy byli wcześniej leczeni placebo. ItchRO[Obs] uległ poprawie od wartości wyjściowej do 48. tyg. w całej populacji: -1,6 pkt (95% CI: -2,1; -1,1). U 15 uczestników, którzy kontynuowali do 204 tyg., wykazano utrzymanie wpływu leczenia nasilenia świądu: -2,3 pkt (95% CI: -2,9; -1,7).

Znaczący efekt leczenia świądu był widoczny w pierwszym punkcie czasowym oceny po punkcie wyjściowym (3 tydzień: -0,7 pkt (95% CI: -1,0; 0,4)), a także w ciągu 2 tygodni od randomizacji pomiędzy MRX-PLC (20 tydzień: MD: -0,8 pkt (95% CI: -1,3; -0,3). 26 (84%) z 31 uczestników doświadczyło klinicznie znaczącej poprawy (spadek o ≥ 1 pkt) przynajmniej raz w ciągu pierwszych 48 tygodni. Spośród 28 uczestników w 48. tygodniu obserwacji, 21 badanych (75%) zgłosiło spadek wyniku ItchRO[Obs] o ≥ 1 punkt.

Nasilenie świądu oceniono także za pomocą skali służącej ocenie drapania i zaawansowania zmian skórnych (ang. Clinician Scratch Scale, CSS). Wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs].

U uczestników z obecnością kępek żółtych (żółtaków) na początku badania ($n=14$) wyniki Clinical Xanthoma Scale, CXS uległy znacznej poprawie od wartości wyjściowych do 48. i 204. tyg., odpowiednio: -0,9 pkt (95% CI: -1,3; -0,5) oraz

-1,5 pkt (95% CI: -2,4; -0,6). Żaden z uczestników nie rozwinął nowych kępek żółtych podczas przyjmowania MRX.

W badaniu zaobserwowano także znaczne zmniejszenie poziomu cholesterolu od wartości wyjściowych do tygodnia 18, 48 i 204, odpowiednio: -2,3 mmol/L (-3,6; -0,9), -1,6 mmol/L (-2,7; -0,5), -3,7 mmol/L (-5,9; 1,6). Różnica między grupami MRX vs PLC była statystycznie istotna: MD= -1,9 mmol (95% CI: -3,5; -0,4) na korzyść maraliksibatu. Poziom FGF-19 również uległ zmniejszeniu na przestrzeni czasu trwania badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowano zmiany w poziomie 7α -C4.

Średnie wartości transferazy gamma-glutamylowej w surowicy oraz aminotransferazy asparaginianowej nie zmieniły się istotnie. U 15 uczestników, którzy kontynuowali leczenie po 48 tyg., średnie poziomy bilirubiny całkowitej i bezpośredniej były niższe od wartości wyjściowej do tygodnia 204, przy czym tylko stężenie bilirubiny bezpośredniej zmieniło się istotnie: -19,6 IU/L (95% CI: -37,6; - 1,7).

Średnia punktacja (z-score) dotycząca wzrostu nie wzrosła znacząco.

Jakość życia pacjentów, obliczona w skali PedsQL uległa znacznej poprawie. Odczuwanie zmęczenia, uległo znacznej poprawie od wartości początkowej do wartości mierzonej w 18., 48. i 204. tygodniu badania.

Podczas badania nie wystąpiły żadne zgony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 TEAEs w okresie RWD w grupie stosującej MRX był mniejszy i wyniósł 54% w porównaniu z grupą przyjmującą PLC, w której odsetek był równy 75%, jednak różnica nie była istotna statystycznie (RR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,24], $p>0,05$). Najczęstszymi TEAEs występującymi z częstością $\geq 20\%$ podczas okresu OL były ból brzucha, biegunka i wymioty odpowiednio: 42% i 36% w przypadku wymiotów.

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

Główne ograniczenia

- Istnieje jedyne badanie RCT II fazy (ICONIC), gdzie MRX stosowanie zgodnie z dawkowaniem przyjętym w ChPL Livmarli, z relatywnie małą liczbą pacjentów biorących udział w badaniu, co wynika przede wszystkim z tego, że zespół Alagille'a jest chorobą rzadką;
- Czas trwania fazy randomizowanej badania był relatywnie krótki (tj. wynosił 4 tygodnie), szczególnie w przypadku oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii, niemniej jednak już w tak krótkim okresie czasu możliwe było utrzymanie znamienych korzyści płynących z terapii maraliksibatem,

podczas gdy w grupie stosującej placebo notowano znaczne pogorszenie większości parametrów związanych ze skutecznością; zatem dłuższe stosowanie placebo u pacjentów z grupy kontrolnej byłoby w takiej sytuacji nieetyczne.

- Nie można było wiarygodnie ocenić skuteczności schematu dawkowania dwa razy na dobę ze względu na otwarty charakter badania, ograniczoną wielkość włączonej populacji i potencjalne czynniki zakłócające. Należy wspomnieć, że dawkę maraliksibatu zwiększono maksymalnie do 760 µg/kg masy ciała/raz na dobę, co nie jest zgodne z zatwierdzonym przez FDA dawkowaniem leku, gdzie zalecana dawka to 380 µg/kg masy ciała/raz na dobę.
- Do badania ICONIC włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów najwyższej wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia.
- Badanie ICONIC, najwyższej jakości przedłożone badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa MRX, nie dostarcza informacji nt. wpływu leczenia MRX na przeżycie ogólne pacjentów, częstotliwość wykonywania przeszczepień wątroby, ryzyko hospitalizacji. Dane dotyczące rozwoju psychoruchowego ograniczają się do punktów końcowych zmian wzrostu i wagi w skali Z-score.
- Ze względu na fakt, iż ALGS to rzadka choroba, planowana wielkość próby, tj. 30 pacjentów opierała się na aspektach praktycznych, a nie na mocy testu dla wcześniej zdefiniowanej różnicy. Projekt analizy statystycznej nie uwzględniał zastosowania procedur związanych z porównaniami wielokrotnymi. Wartości p dla drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych należy traktować jako wartości nominalne.

Badanie z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [Hansen 2024]

Porównanie pacjentów leczonych maraliksibatem z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA (ang. Global Alagille Alliance) nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak danych na temat dawkowania we wnioskowanej interwencji.

Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń w kohorcie stosującej maraliksibat był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej GALA (surowy 6-letni EFS wynosił odpowiednio 73% i 50%, skorygowany o wiek, płeć, poziom bilirubiny całkowitej i ALT: HR=0,305; 95% CI: 0,189; 0,491; p<0,0001); w publikacji pełnotekstowej i referencji podano, że 6-letni EFS został oszacowany na 71,4% w kohorcie leczonej maraliksibatem w porównaniu z 50,0% w kohorcie

kontrolnej, z nieskorygowanym HR wynoszącym 0,380 [95% CI: 0,238; 0,604], i był istotnie statystycznie wyższy w kohorcie stosującej maraliksiyat ($p < 0,0001$).

Wytyczne kliniczne

Wskazano na możliwe do zastosowania terapie w przypadku występowania świądu w przebiegu chorób wątroby. W przypadku 4 publikacji (Choroby Rzadkie 2020, NORD 2020, Menon 2022 i polskiego opracowania wytycznych EASL 2025) odniesiono się bezpośrednio do leczenia ALGS. Oprócz prac będących wytycznymi postępowania (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018, polskie opracowanie wytycznych EASL 2025) włączono także informacje z podręcznika (Choroby Rzadkie 2020) oraz 2 publikacje dot. postępowania terapeutycznego dla omawianego problemu zdrowotnego (Dull 2018 i Menon 2022).

W dokumentach tych 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.

Jedynie w pracy Menon 2022 oraz polskim opracowaniu wytycznych EASL 2025 wskazano na korzyści z leczenia maraliksiybatem. Powyższe prace zostały opublikowane po zarejestrowaniu produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) przez EMA, pozostałe dokumenty opublikowano przez datę rejestracji preparatu przez EMA.

W randomizowanym badaniu klinicznym ICONIC wykazano istotne obniżenie stężenia kwasów żółciowych, znaczną poprawę w zakresie świądu skóry, redukcję żółtaków, a także przyspieszenie wzrastania w grupie pacjentów z zespołem Alagille'a otrzymującej maralixibat. Badanie wykazało również wysokie bezpieczeństwo leczenia maralixibatem.

Aktualne wytyczne The European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2024 r. podkreślają istotną rolę inhibitorów IBAT w leczeniu świądu skóry w zespole Alagille'a i wskazują je jako leczenie pierwszego rzutu (razem z rifampicyną i kwasem ursodezoksycholowym).

Ponieważ uporczywy świąd skóry stanowi ponad 60% wskazań do przeszczepienia wątroby w zespole Alagille'a, skuteczna redukcja świądu będzie zmniejszać potrzebę transplantacji.

Problem ekonomiczny

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli (maraliksiyat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z ALGS w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego. Porównano stosowanie interwencji wnioskowanej w połączeniu z BSC (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) względem samego BSC. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ (perspektywę wspólną uznano za tożsamą), w dożywotnim (94,6 lat) horyzoncie czasowym.

W modelu uwzględniono charakterystykę pacjentów z badania ICONIC. Do badania włączono pacjentów w wieku od 12 mies. do 18 lat. Program lekowy umożliwia leczenie pacjentów w wieku „6 m. ż. i powyżej”, tym samym brak jest dowodów wiarygodności/jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów w wieku 6-12 mies. i powyżej 18 roku życia. Analiza ekonomiczna nie dostarcza informacji na temat efektywności kosztowej maraliksiyat u pacjentów dorosłych.

Badanie ICONIC nie dostarczyło informacji m.in. na temat: liczby wykonywanych przeszczepień wątroby i przeżycia całkowitego pacjentów. W modelu uwzględniono szereg niekonserwatywnych założeń, a także spadek użyteczności opiekunów pacjentów cierpiących na ALGS, co nie jest standardowym podejściem.

Zastosowanie MRX+BSC w porównaniu z samym BSC wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 1,86 QALY oraz [redacted] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS). Koszt leku Livmarli w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted], zaś w wariancie bez RSS – [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 2 015 834 PLN/QALY i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie bez uwzględnienia utraty użyteczności opiekuna wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 2 726 536 PLN/QALY

i w obydwu przypadkach znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto (CZN) leku Livmarli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [REDAKTOWANE]. Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE]. Z uwagi na fakt, iż we wnioskowanym wskazaniu żadne technologie medyczne nie są obecnie refundowane (w tym również leki wchodzące w skład BSC uwzględnionego w analizie Wnioskodawcy), nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W AKL Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości terapii za pomocą leku Livmarli oraz BSC nad stosowaniem samego BSC.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [REDAKTOWANE] nakładów w wysokości [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;*
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 7,18 mln PLN w I roku oraz 9,11 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.*

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Livmarli (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [REDAKTOWANE], natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [REDAKTOWANE].

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). Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Zgodnie z wynikami PSA (Probabilistic Sensitivity Analysis) Wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (217 641 PLN/QALY), [REDAKTOWANE].

Rekomendacje refundacyjne

HAS wydał pozytywną rekomendację zaznaczając, iż Livmarli stanowi postępowanie terapeutyczne w opiece nad pacjentami z ALGS.

Kanadyjski CADTH wydał rekomendację warunkowo pozytywną wskazując na konieczność spełnienia dodatkowych warunków (dot. m.in. populacji, warunków terapii oraz obniżenia ceny leku). W swojej ocenie CADTH wskazało na brak opłacalności leczenia maraliksibatem względem BSC i potrzebę redukcji ceny o 96,5% w celu jej osiągnięcia.

IQWiG wskazał na dodatkową korzyść leku z uwagi na status sierocy leku nadany w procesie rejestracji.

NICE wydał projekt rekomendacji negatywnej dot. zastosowania maraliksibatu we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Negatywną rekomendację uzasadniono wątpliwościami dotyczącymi skuteczności maraliksibatu w zmniejszaniu śmiertelności w dłuższej perspektywie i czy pomoże pacjentom żyć dłużej w porównaniu ze standardową opieką; brakiem dowodów na stosowanie maraliksibatu u osób dorosłych oraz niepewnościami związanymi z szacunkami efektywności kosztowej.

Szkocki SMC wskazał, iż Livmarli podlega obecnie ocenie (brak daty wydania ostatecznej rekomendacji). Natomiast walijska agencja AWMSG wykluczyła konieczność oceny produktu leczniczego Livmarli ze względu na ocenę prowadzoną w NICE. Irlandzki NCPE przedstawił informację, iż zalecana jest pełna ocena HTA leku.

Finansowanie wnioskowanej technologii w UE [redacted]:
Francja, Niemcy, Słowenia, Włochy.

Główne argumenty decyzji

- Ograniczone obarczone niepewnością dane dotyczące skuteczności zastosowania leku w ramach leczenia objawowego pochodzące z jednego RCT;
- Dostępne alternatywne terapie;
- Ograniczona ilość rekomendacji refundacyjnych w innych krajach;
- Bardzo wysoki koszt terapii, a jednocześnie wydatkowanie ww. środków finansowych nie prowadzi do trwałej poprawy stanu zdrowia po zaprzestaniu leczenia;
- Brak efektywności kosztowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.21.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Livmarli (maraliksiybat) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)«”; data ukończenia: 30 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Mirum Pharmaceuticals International B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Mirum Pharmaceuticals International B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Mirum Pharmaceuticals International B.V.