

Liečivo kyselina obeticholová (Ocaliva) na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy

Hodnotenie zdravotníckej technológie

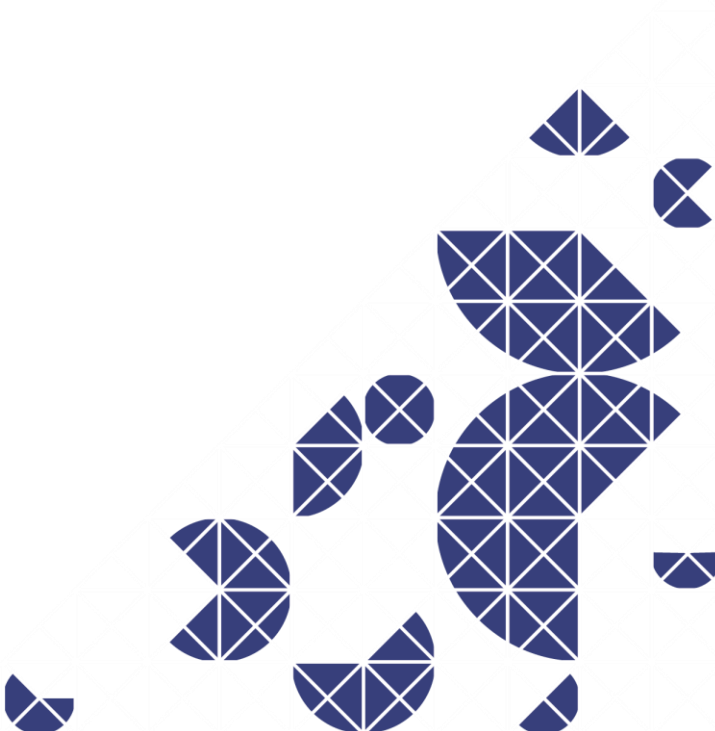
Číslo žiadosti:
29074 a 29075

ATC skupina:
A05AA04

ŠÚKL kód:
2366C a 2367C

Publikované dňa:
5.12.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 50 /2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	27
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	27
4.2. Klinická účinnosť.....	28
4.3. Bezpečnosť.....	34
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	35
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	38
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	38
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	38
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	52
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	55
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	57
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	57
6.2. Základný scenár predložený DR	57
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	59
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	62
7.1. Etická analýza	62
7.2. Organizačné aspekty	63
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	63
7.4. Právne aspekty.....	64
8. Zdroje.....	66
9. Apendix	69
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	69
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	69
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	69

9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov	72
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	73

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	11
Tabuľka 2: Histologické štádiá PBC podľa Ludwigovej klasifikácie	20
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 4: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu POISE (12-mesačná fáza)	30
Tabuľka 5: Prehľad vybraných výsledkov klinickej štúdie POISE – základná 12-mesačná fáza.....	31
Tabuľka 6: Nežiaduce udalosti s incidenciou viac ako 10% v akomkoľvek ramene (štúdia POISE – základná fáza) 34	
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov vo farmako-ekonomickom modeli	41
Tabuľka 8: Nežiaduce udalosti zahrnuté v modeli na základe výsledkov štúdie POISE.....	42
Tabuľka 9: Prechodové pravdepodobnosti v biochemických zdravotných stavoch po prvom roku u pacientov na liečbe UDCA	43
Tabuľka 10: Prechodové pravdepodobnosti v biochemických zdravotných stavoch po prvom roku u pacientov bez liečby.....	43
Tabuľka 11: Prechodové pravdepodobnosti medzi zdravotnými stavmi v časti klinické koncové ukazovatele	45
Tabuľka 12: Pravdepodobnosť ukončenia liečby v modeli v populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA	46
Tabuľka 13: Pravdepodobnosť ukončenia liečby v modeli v populácii pacientov netolerujúcich UDCA.....	46
Tabuľka 14: Údaje o zotrvaní na liečbe použité na modelovanie ukončenia liečby.....	47
Tabuľka 15: Hodnoty užitočnosti podľa zdravotného stavu použité v predloženom modeli	48
Tabuľka 16: Úhrada za balenie liekov použitých v modeli	50
Tabuľka 17: Ročné náklady na lieky v modeli.....	50
Tabuľka 18: Náklady na manažment ochorenia	52
Tabuľka 19: Náklady na nežiaduce udalosti – Pruritus	52
Tabuľka 20: Výsledky základného scenára predloženého DR v populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA	53
Tabuľka 21: Výsledky základného scenára predloženého DR v populácii pacientov netolerujúcich UDCA	53
Tabuľka 22: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO- populácia pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA	54
Tabuľka 23: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO- populácia pacientov netolerujúcich UDCA ...	55
Tabuľka 24: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	55
Tabuľka 25: Počty pacientov vhodných na OCA podľa DR	58
Tabuľka 26: Odhad dopadu na rozpočet podľa modelu DR rozpočítaný na roky, zohľadnená úhrada na výnimky .	59
Tabuľka 27: Odhad penetrácie a počtu pacientov podľa NIHO	60
Tabuľka 28: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO rozpočítaný na roky, zohľadnená úhrada na výnimky	60
Tabuľka 29: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO rozpočítaný na obdobia, zohľadnená úhrada na výnimky....	61

Obrázky

Obrázok 1: Kritéria vyhodnocovania odpovede na liečbu UDCA	21
Obrázok 2: Mechanizmus účinku OCA	24
Obrázok 3: Dizajn štúdie POISE.....	29
Obrázok 4: Kvalita života v štúdiu POISE meraná pomocou dotazníka PBC-40	32
Obrázok 5: Podiel pacientov dosahujúci hlavný kompozitný ukazovateľ (výsledky z analýzy OLE)	33
Obrázok 6: Priemerné zmeny v hodnotách ALP a celkového bilirubínu (výsledky z analýzy OLE)	33
Obrázok 7: Priemerné zmeny v ELF skóre a tuhosti pečene (výsledky z analýzy OLE).....	33
Obrázok 8: Prehľad nežiaducich udalostí (analýza OLE)	35
Obrázok 9: Štruktúra modelu.....	40
Obrázok 10: Modelované ukončenie liečby OCA podľa nastavenia NIHO	47

Použité skratky

AASL	American association for the study of liver diseases - Americká asociácia pre štúdium ochorení pečene
AE	Adverse events - nežiaduce udalosti
AIH	autoimunitná hepatitída
ALP	Alkaline phosphatase - alkalická fosfatáza
AMA	Antimitochondrial antibodies - antimitochondriálne protilátky
ANA	Antinuclear antibody - antinukleárna protilátka
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CC	Compensated cirrhosis - kompenzovaná cirhóza
ČHS	Česká hepatologická spoločnosť
DCC	Decompensated cirrhosis - dekompenzovaná cirhóza
DR	Držiteľ registrácie
EASL	European association for the study of the liver - Európska asociácia pre štúdium pečene
ELF	Enhanced liver fibrosis skóre
EMA	European medicines agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERG	Evidence review group - Skupina pre hodnotenie dôkazov
EÚ	Európska únia
FDA	Food and drug administration, Správa potravín a liečiv
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FXR	farnezoidový X receptor
GGT	Gamma-glutamyl transferáza
HCC	Hepatocelular carcinoma- hepatocelulárny karcinóm
HEP	hepatológ
HRQoL	Health related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health technology assessment - Hodnotenie zdravotníckych technológií
ICUR	Incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
INR	International normalized ratio – medzinárodný normalizovaný pomer
LF SZU	Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity
LF UK	Lekárska fakulta Univezity Komenského
LF UPJŠ	Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
LT	Liver transplant - transplantácia pečene
MELD	Model for end-stage liver disease - model pre ochorenia pečene v poslednom štádiu
MeSH	Medical subject heading - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OCA	Obeticholic acid - kyselina obeticholová
OLE	Open-label extension - nezaslepené pokračovanie
OS	Overall survival - celkové prežívanie

OZ	Občianske združenie
PBC	Primárna biliárna cholangitída
PBC-40	dotazník kvality života súvisiacej so zdravím špecifický pre PBC ochorenie
PLA	Placebo
post-LT	Post-liver transplant - po transplantácii pečene
PP	Prechodová pravdepodobnosť
pre-LT	Pre-liver transplant - pred transplantáciou pečene
QALY	Quality-adjusted life years - roky života v štandardizovanej kvalite
SOF	sofosbuvir
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
UDCA	Ursodeoxycholic acid - kyselina ursodeoxycholová
UK	United Kingdom - Veľká Británia
ULN	Upper limit of normal - horná hranica normy
UNB	Univerzitná nemocnica Bratislava
UNLP	Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura Košice
UNOS	United network for Organ Sharing - Americká organizácia spravujúca sieť na odber a transplantáciu orgánov
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Zúz Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča:

- vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Ocaliva (liečivo kyselina obeticholová) v indikácii liečba primárnej biliárnej cholagitídy (PBC) u dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) alebo u dospelých pacientov netolerujúcich liečbu UDCA.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri požadovanej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu.

- **Zvážiť úpravu indikačného obmedzenia:**

- Doplnenie špecifikácie, že sa pri biochemických hodnotách jedná o hornú hranicu normy (navrhované zmeny NIHO sú vyznačené **boldom**)

*„Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy u dospelých pacientov: a) s nedostatočnou odpoveďou (non-respondéri) na liečbu kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA), pričom za non-respondéra sa považuje pacient, u ktorého po najmenej 12 mesiacoch liečby UDCA je sérová aktivita ALP $\geq 1,67$ násobok **hornej hranice** normy alebo sérová koncentrácia celkového bilirubínu je zvýšená maximálne do dvojnásobku **hornej hranice** normy (za predpokladu liečby stabilnou dávkou UDCA podávanou minimálne počas 3 mesiacov) alebo*

b) u pacientov netolerujúcich UDCA.

Kritériá pre pokračovanie/ukončenie liečby:

*V liečbe sa pokračuje, ak po 12 mesiacoch liečby došlo k poklesu sérovej aktivity ALP $< 1,67$ násobok **hornej hranice** normy alebo aktivita ALP klesla aspoň o 15% oproti východiskovej hodnote.“*

- V prípade podmienok pre pokračovanie/ukončenie liečby navrhujeme zvážiť doplnenie o kritérium pravidelného prehodnotenia odpovede na liečbu a to nielen po 12 mesiacoch, ale aj následne.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- PBC je chronické zriedkavé autoimunitné ochorenie pečene, ktoré môže viesť k cirhóze pečene, zlyhaniu pečene a smrti, alebo k transplantácii pečene. Príznaky ochorenia ako pruritus, únava a sicca syndróm významne vplyvajú na kvalitu života pacientov. Cieľom liečby je zabránenie progresie ochorenia do konečných štádií a zmiernenie príznakov. V prvej línii sú pacienti liečení UDCA, časť pacientov však na túto liečbu neodpovedá alebo liečbu UDCA netoleruje.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **OCA** = kyselina obeticholová, v kombinácii s UDCA alebo v monoterapii (v závislosti od populácie).
- Komparátormi sú režimy:
 - **UDCA** = kyselina ursodeoxycholová, v populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu UDCA.
 - **Bez liečby** = v populácii pacientov netolerujúcich UDCA nebol identifikovaný relevantný komparátor.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba OCA preukázala v 12-mesačnej randomizovanej fáze klinickej štúdie POISE štatisticky významný prínos voči placebo (PLA) v surogátnych ukazovateľoch** založených na laboratórnych markeroch ako je hladina alkalického fosfatázy (ALP) a celkového bilirubínu. **Klinické ukazovatele mortality a morbiditý neboli v štúdií prospektívne sledované.** Výsledky sú sumarizované nižšie:
 - **Hlavný kompozitný ukazovateľ** (pokles ALP pod 1,67 x hornej hranice normy, zníženie ALP o najmenej 15% a bilirubín v norme) **dosiahol vyšší podiel pacientov v ramene s 5-10 mg OCA (46%) a 10 mg OCA (47%) v porovnaní s ramenom s PLA (10%),** pre obe porovnania boli rozdiely štatisticky významné ($p < 0,0001$).

- Pozorované bolo zníženie v priemernej hladine ALP a celkového bilirubínu v ramenách s OCA v porovnaní s PLA ramenom, rozdiely boli tiež štatisticky významné.
- Pacienti na liečbe OCA mali v štúdiu vyšší výskyt pruritu (56% v ramene 5-10 mg, 68% v ramene 10 mg) oproti PLA (38%). Závažné nežiaduce udalosti sa častejšie vyskytovali v ramenách s OCA (11% a 16%) v porovnaní s PLA (4%).
- Pri hodnotení kvality života neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi OCA ramenami a PLA ramenom v symptómoch meraných pomocou dotazníka PBC-40.
- Výsledky 5-ročného nezaslepeného pokračovania (tzv. OLE fáza) štúdie POISE **poukazujú na pretrvávajúci účinok OCA** na surogátne ukazovatele – 50-56% pacientov dosiahlo hlavný kompozitný ukazovateľ po 46-72 mesiacoch liečby. OLE fáza nebola kontrolovaná (nemala rameno s placebom) a teda neposkytuje komparatívne výsledky účinnosti. Nové bezpečnostné signály neboli v tejto fáze identifikované.
- **Hlavnou limitáciou výsledkov komparatívnej účinnosti OCA zo štúdie POISE je, že štúdia neposkytuje prospektívne výsledky v klinických ukazovateľoch**, ako je čas do transplantácie alebo úmrtnosť. **Štúdia je založená výlučne na sledovaní surogátnych biochemických ukazovateľov** (ALP a celkový bilirubín), ktoré boli akceptované v hodnoteniach EMA aj zahraničných HTA agentúr, keďže bol preukázaný vzájomný vzťah medzi surogátnymi ukazovateľmi a dlhodobými klinickými ukazovateľmi. Nie je však známy rozsah tohto vzťahu ani optimálne hranice týchto surogátnych ukazovateľov pre predikciu dlhodobého ochorenia. Akékoľvek zvýšenie ALP alebo celkového bilirubínu nad hornú hranicu normy je spojené s horšími klinickými ukazovateľmi.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Kyselina obeticholová (kombinácia OCA+UDCA alebo liečba OCA v monoterapii) pri požadovanej výške úhrady 2735,58 eur za balenie OCA 5 mg a 2830,32 eur za balenie OCA 10 mg spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia OCA+UDCA ICUR voči UDCA vo výške ■■■ eur / QALY, OCA v monoterapii v porovnaní voči žiadnej liečbe dosiahla ICUR ■■■ eur / QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024 je 201 887 eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje OCA+UDCA ICUR voči UDCA vo výške 182-tisíc eur / QALY, v prípade monoterapie OCA voči žiadnej liečbe bol dosiahnutý ICUR vo výške 128-tisíc eur / QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024 je 201 887 eur / QALY. OCA+UDCA dosahuje klinický prínos voči komparátoru UDCA + ■■■ QALY, OCA v monoterapii dosiahli klinický prínos voči žiadnej liečbe + ■■■ QALY.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva hlavne z použitia surogátnych ukazovateľov a z aplikovaných nastavení pri modelovaní dlhodobého prínosu. V kontexte neistoty ohľadom dlhodobého prínosu navrhujeme zväziť úpravu indikačného obmedzenia, aby bola odpoveď na liečbu pravidelne prehodnotená (nielen po 12 mesiacoch liečby ale aj následne).

Dopad na rozpočet

- Pri navrhovanej úhrade OCA predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Ocaliva v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, čo zodpovedá čistému dopadu v tretí rok od kategorizácie v prípade nezohľadnenia úhrady lieku Ocaliva na výnimky v nahrádzanej liečbe. So zohľadnením nahrádzania úhrady na výnimku, odhadujeme čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur. Odhad je spojený so strednou mierou neistoty z dôvodu nejistej miery penetrácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- V navrhovanom indikačnom obmedzení DR nie je pri biochemických hodnotách špecifikované, že ide o hornú hranicu normy, čo navrhujeme doplniť, v súlade s definovanými ukazovateľmi štúdie POISE.
- V kontexte neistoty ohľadom dlhodobého prínosu OCA navrhujeme zväziť úpravu indikačného obmedzenia, aby bola odpoveď na liečbu pravidelne prehodnocovaná (nielen po 12 mesiacoch liečby

ale aj následne). V Českej republike je napr. podľa indikačného obmedzenia úhrady lieku Ocaliva úspešnosť terapie po prvom roku ďalej prehodnocovaná každých 6 mesiacov.

Poznámka

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.06.2023
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.07.2023
Zverejnenie projektového protokolu	04.09.2023
Prerušenie konania č. 1	24.10.2023 - 23.11.2023 (23.10.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 23.11.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	05.12.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	127 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť kyseliny obeticholovej (liek Ocaliva) v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa kyselina obeticholová (liek Ocaliva) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva kyselina obeticholová (liek Ocaliva) ?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s primárnou biliárnou cholangitídou. • MKCH-10¹: K74.3 • MeSH²: Liver Cirrhosis, Biliary <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí s primárnou biliárnou cholangitídou s neadekvátnou odpoveďou na liečbu UDCA alebo neschopní tolerovať UDCA. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s PBC <ul style="list-style-type: none"> a) s nedostatočnou odpoveďou (non-respondéri) na liečbu kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA), pričom za non-respondéra sa považuje pacient, u ktorého po najmenej 12 mesiacoch liečby UDCA je sérová aktivita ALP \geq 1,67 násobok normy alebo sérová koncentrácia celkového bilirubínu je zvýšená maximálne do dvojnásobku normy (za predpokladu liečby stabilnou dávkou UDCA podávanou minimálne počas 3 mesiacov) alebo b) netolerujúci UDCA. • Hradená liečba sa môže indikovať v hepatologickej ambulancii I. internej kliniky LF SZU a UNB, Univerzitnej nemocnice Bratislava - Nemocnica akademika L. Déreera, v hepatologickej ambulancii V. internej kliniky LF UK a UNB, Univerzitnej nemocnice Bratislava - Nemocnica Ružinov, v Gastroenterologicko - hepatologickom centre Thalion, Bratislava, v hepatologickej ambulancii Internej kliniky, Fakultnej nemocnice Nitra, v hepatologickej ambulancii II. Internej kliniky SZU, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D.Roosevelta, Banská Bystrica, v hepatologickej ambulancii Internej kliniky gastroenterologickej,
--------------------------------	--

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

³ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<p>Univerzitnej nemocnice Martin, v hepatologickej ambulancii II. internej kliniky LF UPJŠ a UNLP, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: HEP
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Kyselina obeticholová v monoterapii alebo v kombinácii s UDCA</p> <ul style="list-style-type: none"> Kyselina obeticholová je silný selektívny agonista farnezoidového X receptora (FXR), čo je jadrový receptor vysoko exprimovaný v pečeni a čreve. FXR je považovaný za kľúčového regulátora žlčových kyselín. <ul style="list-style-type: none"> Počiatočná dávka kyseliny obeticholovej je 5 mg jedenkrát denne počas prvých 6 mesiacov. Po šiestich mesiacoch je u pacientov, ktorí nedosiahli adekvátne zníženie alkalickéj fosfatázy (ALP) a/alebo celkového bilirubínu a ktorí znášajú kyselinu obeticholovú, možné zvýšiť dávku na 10 mg jedenkrát denne. Liek Ocaliva je dostupný vo forme filmom obalených tabliet určených na perorálne použitie. U pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA je kyselina obeticholová indikovaná v kombinácii s UDCA, u pacientov neschopných tolerovať UDCA je indikovaná v monoterapii. UDCA (viď nižšie) <p>MeSH: obeticholic acid, ± ursodeoxycholic acid</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Pre pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu UDCA</p> <ul style="list-style-type: none"> UDCA, je to endogénna terciárna žlčová kyselina obsiahnutá v ľudskej žlči v 1-3%. Účinok UDCA na PBC je daný tromi mechanizmami účinku: vytesnením apolárnych žlčových kyselín, stabilizáciou bunkovej membrány a imunologickým pôsobením. <p>Pre pacientov, ktorí netolerujú liečbu UDCA</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez liečby <p>MeSH: ursodeoxycholic acid</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> úmrtnosť <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> zlepšenie hladín biochemických markerov cholestázy (ALP, bilirubín a iné) stabilizácia fibrotických zmien v pečeni čas do transplantácie pečene <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> kvalita života súvisiaca so symptómami ochorenia, meraná cez PBC-40⁴ dotazník
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> závažné nežiaduce udalosti nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p>

⁴ PBC-40 = dotazník kvality života súvisiacej so zdravím (HRQoL, z angl. Health related quality of life) špecificky navrhnutý pre pacientov s PBC. Šesť domén PBC-40 sa týka únavy, emocionálnych, sociálnych a kognitívnych funkcií, všeobecných príznakov a svrbenia.

	Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy EASL⁵, Českej hepatologickej spoločnosti (ČHS) a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, CADTH⁷).
- Hodnotenie EMA⁸.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁹).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [EASL](#) z angl. European Association for the Study of the Liver.

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁸ European Medicines Agency

⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 13.09.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 12.09.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Selekcia štúdií je bližšie opísaná v časti 4.2.2

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (DS, MJ) a kontrolované druhým (MJ, MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia NICE, CADTH a hodnotenia EMA.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 04.09.2023.

V rámci zapojenia odborníkov sme oslovili hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre hepatológiu a zástupcov Slovenskej hepatologickej spoločnosti. Následne sme tiež oslovili priamo odborníkov v hepatológii na relevantných klinikách uvedených v navrhovanom indikačnom obmedzení (hepatologické kliniky v Bratislave, Košiciach, Martine, Nitre atď.). Do hodnotenia sa formou vstupu nezapojil žiaden z oslovených odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhledané ručne a prvotne kontaktované 04.09.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie - Asociácia na ochranu práv pacienta, Občianske združenie (OZ) Šanca pre pečeň. Do hodnotenia sa zapojilo OZ Šanca pre pečeň.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2, 3]

Primárna biliárna cholangitída (PBC), predtým známa ako primárna biliárna cirhóza, je chronické zriedkavé autoimunitné ochorenie pečene. Je charakterizované pomalou, progresívnou deštrukciou intrahepatálnych žlčovodov, narušením tvorby a odtoku žlče a následnou akumuláciou cytotoxických žlčových kyselín v pečeni, čo je označované ako cholestáza. Hepatocelulárne poškodenie je sprevádzané lokálnou zápalovou reakciou a je signalizované vylučovaním alkalickéj fosfatázy (ALP, z angl. alkaline phosphatase). U pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu ochorenie často progreduje do fibrózy pečene a nakoniec do cirhózy, dekompenzácie pečene a smrti, pokiaľ pacient nepodstúpi transplantáciu pečene.

V európskej populácii sa odhaduje incidencia medzi 1 – 2 na 100 000 osôb, zatiaľ čo celosvetovo sa odhaduje, že s PBC žije 1 z 1 000 žien vo veku nad 40 rokov. Podľa epidemiologickej štúdie z východného Slovenska bol medzi rokmi 2014 a 2018 zaznamenaný nárast incidencie z 0,7 na 1,5 prípadov a prevalencie z 10,2 na 14,9 prípadov na 100 000 obyvateľov [4].

Etiológia a patofyziológia nie sú stále dostatočne objasnené, kľúčovú úlohu však zohráva patologická autoimunitná reakcia prevažne T cytotoxických lymfocytov, ktoré začnú produkovať cytokíny poškodzujúce biliárne epitéliu a hepatocyty.

Časť pacientov s PBC nedostatočne odpovedá na prvotnú liečbu kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA, z angl. ursodeoxycholic acid), alebo túto liečbu netoleruje. Podľa epidemiologickej štúdie z východného Slovenska je miera intolerancie UDCA z dôvodu nežiaducich udalostí na úrovni 1,56% a miera pacientov neodpovedajúcich na liečbu UDCA na úrovni 27,9% [4]. Podľa Českej hepatologickej spoločnosti predstavuje podiel pacientov neodpovedajúcich na liečbu 5-25%, u 3-20% pacientov je potrebné liečbu prerušiť z dôvodu nežiaducich účinkov [3].

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [2, 5]

Príčiny ochorenia sú neznáme. Autoimunitná reakcia je zrejme výsledkom interakcie genetickej predispozície a expozície rizikovým environmentálnym faktorom, ako sú infekcie, fajčenie a toxické chemikálie.

Z epidemiológie ochorenia vyplývajú tieto rizikové faktory:

- **Pohlavie:** PBC sa považuje za príklad jasnej dominancie žien v autoimunitných ochoreniach, s prevahou žien k mužom 9:1, aj keď v posledných desaťročiach sa zaznamenal nárast podielu ochorenia u mužov [6].

- **Vek:** Najčastejšie sa ochorenie objaví vo veku 30 až 60 rokov, výskyt po 60. roku je výnimočný. Najmladší zaznamenaný prípad nástupu ochorenia bol vo veku 15 rokov [7].
- **Genetika:** Genetická podstata ochorenia nebola jednoznačne identifikovaná, bol však popísaný zvýšený výskyt ochorenia v niektorých rodinách s postihnutím matky a dcéry. U niekoľkých pacientov boli dokázané antigény HLA-B8, HLA-DR3 či HLA-DR4, ktoré sú typické aj pre iné autoimunitné ochorenia [3].
Geografia: Najčastejšie sa vyskytuje u ľudí severoeurópskeho pôvodu, v štúdiách bola preukázaná vyššia incidencia PBC v zemepisných šírkach vzdialenejších od rovníka [8].

Prognostické faktory [2]

U všetkých pacientov má byť posúdené riziko rozvoja komplikácií spojených s pečňovou cirhózou. Najdôležitejším prognostickým faktorom je odpoveď na liečbu UDCA bližšie popísanou v časti Liečba pacienta; ostatné prognostické faktory odrážajú pravdepodobnosť dosiahnutia adekvátnej odpovede alebo pokročilé štádium poškodenia pečene.

- **pohlavie a vek:** mladší pacienti (<45 rokov) sú zväčša symptomatickí a majú nižšiu pravdepodobnosť adekvátnej odpovede na liečbu UDCA. Mužské pohlavie býva asociované s neskoršou diagnózou, viac rozvinutým ochorením v čase diagnózy, horšou biochemickou odpoveďou na UDCA a vyšším rizikom rozvoja hepatocelulárneho karcinómu.
- **symptómy:** prítomnosť symptómov koreluje s pokročilejším štádiom ochorenia a môže predikovať horšiu odpoveď na liečbu UDCA
- **zvýšené sérové hodnoty bilirubínu a albumínu:** používané v stratifikácii rizika u pacientov liečených UDCA, zahrnuté vo výpočte Mayo risk skóre, ktoré je spolu s MELD skóre (z angl. model for end-stage liver disease, model pre ochorenia pečene v poslednom štádiu) používané aj pri rozhodovaní o indikácii k transplantácii pečene
- **prítomnosť sérových markerov fibrózy:** ako napríklad kyselina hyalurónová, značí horšiu prognózu
- **meranie tuhosti pečene:** zvýšené hodnoty tuhosti pečňového tkaniva zistené pomocou pečňovej elastografie sú asociované so zvýšeným rizikom dekompenzácie pečene a následnej transplantácie alebo smrti

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)[2, 5]

PBC je nevyliciteľné ochorenie, dĺžka prežitia je rôzna a veľmi závisí na včasnosti diagnózy a prognostických faktoroch popísaných vyššie. Pri pacientoch na liečbe UDCA sa pohybuje 10-ročné prežívanie na úrovni približne 80% [2]. Štúdie naznačujú, že u pacientov s nepokročilým ochorením pečene, ktorí majú úplnú biochemickú odpoveď na liečbu UDCA, sa odhadované prežitie významne nelíši od zdravých kontrolných skupín [9]. Pacienti bez liečby majú prežívanie výrazne znížené v porovnaní so zdravou populáciou. U asymptomatických pacientov sa popisuje 10-ročné prežívanie v rozmedzí 50 – 70% a medián prežitia u symptomatických je 5 – 8 rokov od objavenia sa príznakov [10, 13]. Progresia ochorenia nie je lineárna, v pokročilých fázach sa progresia zrýchľuje.

Príznaky spojené s PBC sú rôznorodé a zasahujú viaceré orgány v tele, čím výrazne vplývajú na kvalitu života pacientov a zvyšujú záťaž spojenú s ochorením. Klasickými príznakmi sú pruritus, sicca syndróm a únava, avšak pacienti sa môžu sťažovať aj na bolesti kostí, kĺbov, brucha, nepokojné nohy či kognitívnu disfunkciu. Komplexná liečba PBC preto obnáša manažment symptómov ochorenia so zapojením viacerých špecialistov.

Zatiaľ čo konečné štádium ochorenia pečene býva spojené s progresívnou symptomatickou záťažou, závažnosť symptómov nemusí nevyhnutne korelovať so štádiom ochorenia- pruritus má práve tendenciu zlepšovať sa so zhoršovaním ochorenia pečene.

Pruritus je jedným z charakteristických cholestatických príznakov pri PBC a dokáže výrazne narušiť kvalitu života súvisiacu so zdravím (HRQoL, z angl. health related quality of life). Mnohí pacienti ho však nebudú pociťovať a jeho neprítomnosť by sa nemala brať do úvahy pri diagnostike ochorenia. Pacienti s duktopenickým variantom PBC majú obzvlášť výrazné problémy so svrbením. Pretrvávajúci pruritus rezistentný voči symptomatickej liečbe predstavuje indikáciu pre transplantáciu pečene, ktorá sa ukazuje ako vysoko účinná z hľadiska rýchleho zníženia závažnosti pruritu (často počas prvých 24 hodín po transplantácii).

Viac ako polovica pacientov medzi príznakmi uvádza únavu, pričom v 20% je tak závažná, že vedie k významnému zhoršeniu kvality života. Má periférne a centrálné zložky; centrálna únava je často spojená s kognitívnym narušením (zlá pamäť a koncentrácia). Miera únavy nesúvisí so závažnosťou ochorenia pečene a nie je indikáciou

pre transplantáciu pečene. Sicca syndróm je tiež častým problémom, symptómy spočívajú v suchosti slizníc a pridružených komplikáciách ako dysfágia či zvýšené riziko tvorby zubných kazov.

Až jedna štvrtina pacientov s PBC trpí Raynaudovým syndrómom, ku ktorému dochádza v dôsledku kŕčovitej arteriálnej kontrakcie v končatinách (zvyčajne na rukách a nohách, ale niekedy aj na ušiach a nose), čo je často spojené s bolesťou, pálením alebo mravčením, keď sa obnoví prietok krvi. Približne 8% pacientov s PBC má obmedzenú sklerodermiu (CREST syndróm: kalcinóza, Raynaudov syndróm, postihnutie motility pažeráka, sklerodaktília, teleangiektázia).

Medzi časté komplikácie PBC ďalej patrí osteoporóza, hypovitaminózy z deficitu vitamínov rozpustných v tukoch, hyperlipidémia, hepatocelulárny karcinóm a portálna hypertenzia, ktorá vedie k rozvoju pažerákových varixov.

Podľa patientskej organizácie Šanca pre pečeň predstavuje ochorenie výraznú zmenu života vyžadujúcu vyhľadanie odbornej pomoci u hepatológa. Ochorenie vyžaduje podľa organizácie aj pomoc okolia, zo začiatku ide o príbuzných, neskôr o profesionálnych opatrovateľov.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 2, 3]

Podozrenie na PBC vzniká u pacientov s pretrvávajúcimi abnormalitami v hepatálnych testoch poukazujúcich na cholestázu alebo s príznakmi ako pruritus a únava.

Najnovšie európske, americké aj české odborné odporúčania pre diagnostiku a liečbu PBC uvádzajú tieto diagnostické kritériá:

1. Perzistentné zvýšenie (> 6 mesiacov) sérových hladín ALP u pacientov s normálnym nálezom pri ultrazvukovom vyšetrení biliárneho traktu (cholestatický laboratórny obraz)
2. Pozitivita antimitochondriálnych protilátok (antimitochondrial antibodies, AMA > 1:40) alebo anti-Sp100 a anti-Gp210 podtypov antinukleárných protilátok (antinuclear antibody, ANA)
3. Histologický nález nehnisavej cholangitídy s deštrukciou interlobulárných žlčovodov.

Pre stanovenie diagnózy je postačujúce splnenie kritérií 1 a 2 alebo 1 a 3.

Chronické cholestatické ochorenia pečene majú často asymptomatický priebeh počas mesiacov alebo rokov a možno ich identifikovať práve zvýšeným sérovým ALP. Zvýšenie ALP však môže mať viaceré príčiny; v klinickej praxi je hepatálny pôvod zvýšenej sérovej ALP podporený súčasným zvýšením sérovej gamma-glutamyl transferázy (GGT) a/alebo konjugovaného bilirubínu (v pokročilejších štádiách).

Imunologické vyšetrenie AMA je základným a vysoko senzitívnym a špecifickým vyšetrením pri podozrení na PBC. Pozitivita AMA je pozorovaná u viac ako 90 % pacientov s PBC, avšak izolované zistenie zvýšenia AMA bez prítomnej cholestázy nie je pre diagnózu postačujúce. Odporúča sa však pacientov so zistenou AMA pozitivitou ďalej sledovať – indikované sú kontroly raz ročne, keďže riziko rozvoja PBC v 5-ročnom horizonte je u týchto pacientov odhadované na 14-15%.

Okrem laboratórneho a imunologického vyšetrenia sú indikované aj zobrazovacie vyšetrenia (ultrazvuk, prípadne magnetická rezonančná cholangiopankreatikografia a/alebo endosonografia) pre vylúčenie obštrukcie žlčových ciest alebo vaskulárneho ochorenia pečene. Biopsia pečene pre overenie tretieho diagnostického kritéria je dnes indikovaná skôr v nejasných prípadoch AMA a ANA negatívnej PBC alebo pri podozrení na prekrývajúci sa syndróm s autoimunitnou hepatitídou (AIH). Fyzikálne vyšetrenie by sa malo zamerať na známky pokročilého ochorenia pečene (hepatomegália, splenomegália, ikterus) a portálnej hypertenzie (palmárny a plantárny erytém, ascites).

V rámci diferenciálnej diagnostiky je treba dôkladne preskúmať pacientovu anamnézu a vylúčiť v prvom rade liekové postihnutie, keďže to predstavuje najčastejšiu príčinu vzniku cholestázy.

Z histopatologického hľadiska označuje „staging“ PBC znaky progresívneho poškodenia pečene, ktoré môže viesť ku konečnému štádiu ochorenia pečene. Progresívne zvýšenie poškodenia žlčových ciest vedie k duktopénii, zápalu a ukladaniu kolagénu a môže sa použiť na stratifikáciu štyroch (1–4) „štádií“ PBC (ak sú klasifikované podľa Ludwiga a podľa Scheuera). Štádium 4 naznačuje prítomnosť cirhózy (Tabuľka 2) [2].

Bol navrhnutý nový stagingový systém pre PBC, ktorý rozlišuje štyri rôzne štádiá ochorenia pridelením skóre 0–3 trom histologickým komponentom: fibróza, strata žlčovodov a chronická cholestáza. Celkové skóre 0 identifikuje

štádium 1 (žiadna alebo minimálna progresia), 1–3 identifikuje štádium 2 (mierna progresia), 4–6 identifikuje štádium 3 (stredná progresia) a 7–9 identifikuje štádium 4 (pokročilá progresia) [11].

Tabuľka 2: Histologické štádiá PBC podľa Ludwigovej klasifikácie

Štádium	Popis
1	Zápal a/alebo abnormálne spojivé tkanivo je obmedzené na portálne triády
2	Redukovaný počet normálnych žlčovodov; zápal a/alebo fibróza je obmedzená na portálne a periportálne oblasti
3	Fibróza s tvorbou väzivových sept
4	Cirhóza pečene

Zdroj: [12]

Pacientska organizácia Šanca pre pečeň uviedla, že pacienti absolvujú krvné testy a sonografiu, alebo elastometriu pečene za účelom určenia diagnózy, najčastejšie pacienti chodia na kontroly k hepatológom a infektológom. Čas od objavenia príznakov do stanovenia diagnózy je podľa pacientskej organizácie individuálny, odhad alebo priemer neuvádza.

Liečba pacienta (A0025)

Cieľom liečby PBC by malo byť zabránenie progresie PBC do konečného štádia ochorenia pečene a zmiernenie súvisiacich príznakov. Prevládajú farmakologické prístupy založené na žlčových kyselinách.

Medzinárodné odporúčania:

Liečba prvej línie

Podľa aktuálnych európskych odporúčaní Európskej asociácie pre štúdium pečene (European Association for the Study of the Liver, EASL)[2], amerických odporúčaní Americkej asociácie pre štúdium ochorení pečene (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [13] aj odporúčaní Českej hepatologickej spoločnosti (ČHS) [3] je **UDCA** jednoznačne prvou voľbou v liečbe všetkých pacientov s PBC.

Navrhnutých bolo niekoľko definícií adekvátnej odpovede na liečbu, ktoré sa zakladajú na laboratórnych hodnotách vyhodnocovaných po 6 alebo 12 mesiacoch liečby UDCA. Delia sa na kvalitatívne binárne systémy (napr. Torontský, Barcelonský, Paríž I, Paríž II) a kontinuálne skórovacie systémy (UK-PBC či Global PBC); prehľad je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 1). Podľa medzinárodného konsenzu sú pri hodnotení odpovede na liečbu najdôležitejšie dva parametre: ALP a celkový bilirubín. V závislosti na použitej definícii sa absencia dostatočnej odpovede na UDCA môže týkať 25 – 50 % liečených pacientov s PBC. Neadekvátna biochemická odpoveď na liečbu UDCA je pritom podľa EASL najvýraznejší prediktor komplikácii PBC. Najsilnejšími rizikovými faktormi pre nedostatočnú biochemickú odpoveď na liečbu predstavujú podľa EASL skorý vek pri diagnóze (<45) a pokročilé štádium ochorenia pečene [2].

Obrázok 1: Kritéria vyhodnocovania odpovede na liečbu UDCA

Kritéria	Parametry odpovedi	Doba vyhodnocení (miesiące)
Kvalitatívny skóre		
Rochester	ALP < 2násobek normy alebo Mayo skóre < 4,5	6
Barcelona	pokles ALP > 40 % alebo k normě	12
Paříž I	ALP < 3násobek normy AST < 2násobek normy Bil = norma	12
Paříž II	ALP < 1,5násobek normy AST < 1,5násobek normy Bil = norma	12
Toronto	ALP ≤ 1,67násobek normy	12 a 24
Rotterdam	Bil = norma a alb = norma	12
Ehime	pokles GGT > 70 % alebo GGT = norma	6
Spojité (kontinuální) skóre		
UK – PBC	Bil, ALP, AST (nebo ALT) ve 12. měsíci alb a Plt vstupně Bil, ALP, alb, Plt ve 12. měsíci	12
Global PBC	věk vstupně Bil, ALP, alb, Plt ve 12. měsíci	12
Bil – bilirubin, ALT – alaninaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, AST – aspartátamino-transferáza, alb – albumin, Plt – trombocyty, GGT – γ -glutamyltransferáza, UDCA – ursodeoxycholová kyselina, PBC – primární biliární cholangitida		

Zdroj: [3]

Potenciálna liečba druhej línie

EASL vo svojich odporúčaníach z roku 2017 navrhuje zväziť podanie kyseliny obeticholovej (obeticholic acid, OCA) ako liečbu 2. línie v kombinácii s UDCA u pacientov s neadekvátnou odpoveďou na 12-mesačnú liečbu UDCA podľa modifikovaných Toronto kritérií [ALP > 1,67x ULN (upper limit of normal, z angl. horná hranica normy) a/ alebo zvýšená sérová koncentrácia celkového sérového bilirubínu do dvojnásobku normy], a v monoterapii u pacientov, ktorí nemôžu UDCA užívať pre intoleranciu alebo hypersenzitivitu. Odporúčaná počiatočná dávka je 5 mg; po šiestich mesiacoch je podľa znášanlivosti pre zvýšenie účinku možná titrácia dávky na 10 mg [2]. EASL uvádza ako možnosť použitia fibrátov a budezonidu spolu s UDCA v neschválenej indikácii (off-label použitie), k ich použitiu však nevydala odporúčanie vzhľadom na chýbajúce údaje.

Podobné odporúčanie vydala v roku 2018 americká **AASL**, s možnosťou titrácie dávky na 10mg už po troch mesiacoch liečby, v prípade, že hodnoty pečeňových biomarkerov zostávajú abnormálne a pacient liečbu dobre toleruje [13]. V roku 2021 vydala AASL aktualizáciu odporúčaní v súvislosti s novými hláseniami od americkej FDA (Food and Drug Administration, Správa potravín a liečiv), podľa ktorých je liečba OCA kontraindikovaná u pacientov s pokročilou cirhózou. Tá je definovaná ako cirhóza so súčasným alebo predchádzajúcim dôkazom dekompenzácie pečene (napr. encefalopatia, koagulopatia) alebo portálnej hypertenzie (napr. ascites, gastroezofageálne varixy alebo pretrvávajúca trombocytopenia). Ďalej odporúčajú starostlivé sledovanie každého pacienta s cirhózou, aj keď nie pokročilej, ktorý dostáva OCA [14].

Ako druholíniovú off-label alternatívu pre pacientov nedostatočnou odpoveďou na UDCA uvádza americká AASL aj fibráty, hoci u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene sa ich podávanie neodporúča [13, 14].

Odporúčania **ČHS** uvádzajú totožné kritéria pre začatie liečby OCA v druhej línii [13]. Ďalej spomínajú, že pre indikáciu liečby OCA treba tiež zohľadniť celkovú prognózu chorého, pokročilosť pečeňového ochorenia hodnotenou pomocou pečeňovej histológie alebo pečeňovej elastografie, vek chorého a ďalšie rizikové faktory progresie. Pri zahájení liečby OCA treba pacienta pozorne sledovať aspoň v trojmesačných intervaloch na hodnotenie efektu liečby a prípadných nežiaducich účinkov, najmä možného zhoršenia pruritu a dekompenzácie pečeňového ochorenia. Pokiaľ dôjde k poklesu sérovej aktivity ALP pod 1,67x ULN a sérovej koncentrácie celkového

bilirubínu ULN, je to podľa súčasných dát indikácia k ďalšiemu pokračovaniu terapie. V prípade, že v 3. mesiaci liečby nedošlo k poklesu > 10% predvolenej sérovej aktivity ALP, je to indikáciou k ukončeniu liečby OCA. K ďalšiemu prehodnoteniu úspešnosti liečby dochádza v 12. mesiaci: ak je sérová aktivita ALP > 1,67x ULN a/alebo sérová koncentrácia celkového bilirubínu > ULN, ma dôjsť k ukončeniu liečby OCA. Okrem toho má dôjsť k ukončeniu liečby OCA v prípade výskytu akýchkoľvek závažných nežiaducich účinkov liečby, predovšetkým v zmysle dekompenzácie chronického pečeneového ochorenia, nekontrolovateľného pruritu alebo závažnej dyslipidémie. V roku 2022 boli české odporúčania po vzore tých amerických doplnené o kontraindikáciu pre liečbu OCA [15].

V súvislosti s off-label alternatívami (budezonid a fibráty-bezafibrát v kombinácii s UDCA) ČHS usudzuje, že v súčasnej dobe nie sú dostatočné dáta pre jednoznačné odporúčanie podávania týchto liečiv ako liekov druhej línie u chorých s PBC.

Klinická prax na Slovensku

Národné štandardné terapeutické postupy nie sú dostupné. Odborné odporúčania sú dostupné len pre členov Slovenskej hepatologickej spoločnosti. Predpokladáme, že liečba na Slovensku je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami, predpoklad sme však nedokázali overiť, keďže sa do hodnotenia nezapojil žiadny z oslovených klinických odborníkov.

Pacientska organizácia Šanca pre pečeň uviedla, že pacienti na liečbu ochorenia najčastejšie užívajú UDCA. Podľa pacientskej organizácie je súčasná liečba všeobecne dobre tolerovaná, ale nemá u niektorých pacientov dostatočný efekt.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)[16, 1]

Kyselina obeticholová je silný selektívny agonista farnezoidového X receptora (FXR), čo je jadrový receptor vysoko exprimovaný v pečeni a čreve. FXR je považovaný za kľúčového regulátora žlčových kyselín. Jeho aktivácia má viesť k potlačeniu syntézy žlčových kyselín z cholesterolu a následnému zníženiu vnútrobunkovej koncentrácie žlčových kyselín v hepatocytoch, ako aj zvýšeniu odtoku žlčových kyselín z hepatocytov. Tieto mechanizmy majú limitovať celkový objem žlčových kyselín v obehu a zároveň znižovať expozíciu pečene žlčovým kyselinám.

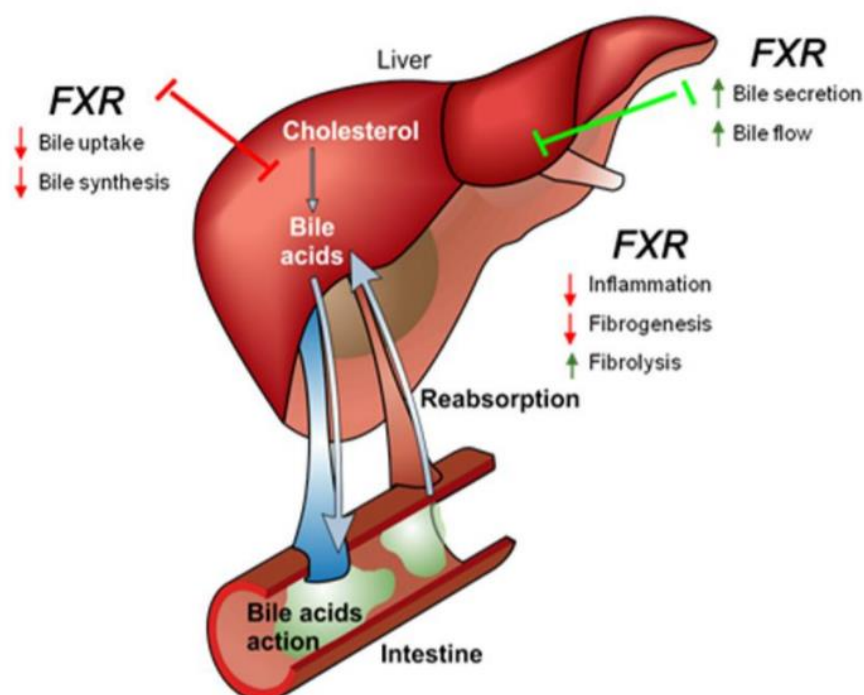
DR žiada na Slovensku o kategorizáciu lieku Ocaliva vo forme filmom obalených tabliet užívaných perorálne, v sile 5 mg alebo 10 mg OCA na liečbu PBC v kombinácii s UDCA alebo v monoterapii. Počiatočná dávka OCA je podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) 5 mg jedenkrát denne počas prvých 6 mesiacov. Po šiestich mesiacoch je u pacientov, ktorí nedosiahli adekvátne zníženie ALP a/alebo celkového bilirubínu a ktorí znášajú OCA, možné zvýšiť dávku na 10 mg jedenkrát denne. Dávku OCA možno znížiť na 5 mg každý druhý deň u pacientov netolerujúcich 5 mg raz denne - ide o úpravu dávky najmä z dôvodu zhoršenia pruritu.

Návrh štandardnej dávky liečiva kyseliny obeticholovej je v súlade s dávkovaním podľa platného SPC lieku Ocaliva na úrovni 1 DF (definovaná forma = tableta), čo predstavuje dennú dávku kyseliny obeticholovej a zodpovedá dennej dávke:

- 1 tableta lieku 2367C, OCALIVA 10 mg filmom obalené tablety, tbl flm 30x10 mg (fl.HDPE), alebo
- 1 tableta lieku 2366C, OCALIVA 5 mg filmom obalené tablety, tbl flm 30x5 mg (fl.HDPE).

UDCA je bližšie popísaná v časti 3.2.4.

Obrázok 2: Mechanizmus účinku OCA



Zdroj: [1]

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [17]

Liek Ocaliva bol schválený na použitie v krajinách Európskej únie (EÚ) 12.12.2016. Bolo mu udelené podmienené povolenie uvedenia na trh (conditional marketing authorisation). Registrácia sa viaže na indikáciu uvedenú v SPC, t. j. na liečbu PBC v kombinácii s UDCA u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo v monoterapii u pacientov neschopných tolerovať UDCA.

Keďže sa v roku 2010 odhadovalo, že ochorenie PBC postihuje najviac 3,9 z 10 000 osôb v Európskej únii, jedná sa o liek na ojedinelé ochorenia a 27.07.2010 mu preto bola udelená EMA orphan deznigácia. V čase schválenia mu bola orphan deznigácia ponechaná a bola platná aj v čase hodnotenia NIHO [18].

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

DR navrhol indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy u dospelých pacientov:

- a) s nedostatočnou odpoveďou (non-respondéri) na liečbu kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA), pričom za non-respondéra sa považuje pacient, u ktorého po najmenej 12 mesiacoch liečby UDCA je sérová aktivita ALP $\geq 1,67$ násobok normy alebo sérová koncentrácia celkového bilirubínu je zvýšená maximálne do dvojnásobku normy (za predpokladu liečby stabilnou dávkou UDCA podávanou minimálne počas 3 mesiacov)

alebo

- b) u pacientov netolerujúcich UDCA.

Kritériá pre pokračovanie/ukončenie liečby:

V liečbe sa pokračuje, ak po 12 mesiacoch liečby došlo k poklesu sérovej aktivity ALP $< 1,67$ násobok normy alebo aktivita ALP klesla aspoň o 15% oproti východiskovej hodnote.

Hradená liečba sa môže indikovať v hepatologickej ambulancii I. internej kliniky LF SZU a UNB, Univerzitnej nemocnice Bratislava - Nemocnica akademika L. Dédera, v hepatologickej ambulancii V. internej kliniky LF UK a UNB, Univerzitnej nemocnice Bratislava - Nemocnica Ružinov, v Gastroenterologicko - hepatologickom centre Thalion, Bratislava, v hepatologickej ambulancii Internej kliniky, Fakultnej nemocnice Nitra, v hepatologickej

ambulancii II. Internej kliniky SZU, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F.D.Roosevelta, Banská Bystrica, v hepatologickej ambulancii Internej kliniky gastroenterologickej, Univerzitetnej nemocnice Martin, v hepatologickej ambulancii II. internej kliniky LF UPJŠ a UNLP, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: HEP.

Komentár NIHO k navrhovanému indikačnému obmedzeniu:

Indikačné obmedzenie odporúčame upraviť tak, aby bolo jasné, že sa pri sérových hodnotách jedná o hornú hranicu normy. Navrhované kritériá začatia liečby OCA sú v súlade s odporúčaniami odborných spoločností (EASL, ČHS). Pri kritériách ukončenia liečby navrhujeme zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o kritérium pravidelného prehodnocovania odpovede na liečbu (nielen po 12 mesiacoch ale aj následne). V Českej republike je napr. podľa indikačného obmedzenia úhrady lieku Ocaliva úspešnosť terapie prehodnocovaná každých 6 mesiacov (viď časť 3.2.5).

3.2.4. Komparátory (B0001) [1]

Pri identifikácii komparátorov sme vychádzali z údajov predložených DR, publikovaných odporúčaní odborných spoločností (pozri časť 3.1.2) a dát z účtu poistenca Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI).

Relevantné komparátory podľa NIHO:

- V skupine pacientov, ktorí liečbu UDCA tolerujú, avšak nedosiahli adekvátnu biochemickú odpoveď, považujeme za relevantný komparátor liečbu UDCA v monoterapii (ktorá by bola nahradená liečbou OCA+UDCA).

UDCA je liečbou v 1. línii PBC podľa odporúčaní odborných spoločností, liečba je celoživotná. V súčasnosti sa predpokladá kontinuálne podávanie UDCA aj u non-respondérov, keďže bolo preukázané, že liečba UDCA významne predlžuje čas do transplantácie pečene nielen u pacientov, ktorí na liečbu odpovedajú, ale aj u pacientov s nekompletnou biochemickou odpoveďou v porovnaní s neliečenými pacientmi [19]. Podľa dát z účtu poistenca NCZI za rok 2022 má UDCA najvýznamnejšie zastúpenie v spotrebe liekov v diagnóze PBC (dg. K74.3 podľa MKCH-10) [20]. Podotýkame, že údaje o spotrebe nerozlišujú medzi skupinami pacientov podľa odpovede na liečbu.

UDCA predstavuje pre človeka endogénnu terciárnu žľčovú kyselinu, je v žlči obsiahnutá v 1-3%. Jej účinok má spočívať v relatívnej výmene lipofilných toxických žľkových kyselín za hydrofilnú, netoxickú UDCA s cytoprotektívnym účinkom a v zlepšení sekrečnej činnosti pečene buniek a imunoregulačných procesov. Odporúčaná dávka je 13-15 mg/kg/deň, užívanie je perorálne. Kategorizovaných je na Slovensku viacero liekov s UDCA vo forme kapsúl [21]. Podávanie UDCA je celoživotné, ak pacient liečbu toleruje. Z hľadiska kontraindikácií sa UDCA nemá užívať v prípade precitlivosti na žľčové kyseliny a žľčovníkových komorbidít [22].
- Pacienti, ktorí UDCA netolerujú, nemajú v súčasnosti dostupnú žiadnu možnosť kategorizovanej liečby. V tejto skupine sme neidentifikovali žiadny relevantný komparátor.

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie:

- Off-label liečba (fibráty a budenozid) – liečba týmito liečivami nie je v súčasnosti odporúčaná odbornými spoločnosťami, nie sú schválené (ani kategorizované) na liečbu PBC [21]. Ich použitie v liečbe PBC je nízke podľa dostupných údajov o spotrebe z roku 2022 z účtu poistenca NCZI [20]. Zastúpenie týchto off-label alternatív v klinickej praxi na Slovensku teda nepovažujeme za významné.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu 2 830,32 EUR za balenie 30x10 mg a 2 735,58 EUR za balenie 30x5 mg. Táto úhrada podľa DR vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta [1]. Stav hodnotení v Anglicku a Českej republike:

- NICE vydal v 04/2017 pozitívne odporúčanie na úhradu OCA v predmetnej indikácii za predpokladu dodržania dohodnutej zľavy. Odpoveď na liečbu sa má posúdiť po 12 mesiacoch [23].
- Český SÚKL vyhovel v 04/2022 žiadosti o úhradu zo zdravotného poistenia v predmetnej indikácii, pričom stanovil lieku tieto podmienky úhrady:

Liečba je zahájená pri splnení jednej z nasledujúcich podmienok:

1) Sérová aktivita ALP vyššia ako 1,67 x horná hranica normy a/alebo zvýšená sérová koncentrácia celkového bilirubínu nižšia ako 2 x horná hranica normy, a to pri minimálne 12 mesiacov trvajúcej liečbe ursodeoxycholovou kyselinou v terapeutických dávkach.

2) V dokumentácii je doložená intolerancia kyseliny ursodeoxycholovej.

Liečba je ukončená pri splnení jednej z nasledujúcich podmienok:

1) Ak v 3. mesiaci liečby nedošlo k poklesu o viac ako 10% východiskovej sérovej aktivity ALP.

2) Ak je v 12. mesiaci neprerušovanej liečby kyselinou obeticholovou (a ďalej každých nasledujúcich 6 mesiacov, t. j. v 18. mesiaci, 24. mesiaci atď.) sérová aktivita ALP vyššia ako 1,67 x horná hranica normy a/alebo sérová koncentrácia celkového bilirubínu vyššia ako horná hranica normy.

3) Ak sa kedykoľvek v priebehu liečby objavia závažné nežiaduce účinky.

Úspešnosť terapie musí byť pravidelne prehodnotená po 3, 6 a 12 mesiacoch liečby (a ďalej každých 6 mesiacov) a musí byť zaznamenaná v zdravotníckej dokumentácii [24].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá veľký prínos lieku Ocaliva v riešení nenaplnenej medicínskej potreby pacientov s PBC, ktorí nedostatočne odpovedajú na UDCA alebo ju netolerujú. V súčasnosti pre nich podľa DR nie je dostupná žiadna iná možnosť liečby, ktorá by bola schopná ovplyvniť klinicky závažné prejavy ochorenia PBC a sú tak vystavení riziku progresie ochorenia až do nezvratného stavu poškodenia pečene s následnou transplantáciou alebo smrťou. OCA predstavuje jedinú schválenú farmakologickú možnosť liečby PBC v druhej línii odporúčanú medzinárodnými odbornými spoločnosťami.

DR predpokladá najmä na základe klinickej štúdie POISE klinický prínos v znížení hladiny pečeňových biochemických parametrov progresie ochorenia PBC, ktoré korelujú s rizikom úmrtia a dobou do transplantácie pečene. OCA by mala podľa DR pozitívne vplyvať aj na imunologické a zápalové markery a stabilizovať fibrotické zmeny v pečeni.

Dostupnosť liečby OCA by preto podľa DR mala predstavovať významnú terapeutickú výhodu pre tých pacientov, ktorí potrebujú ďalšiu možnosť liečby na oddialenie progresie PBC.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

V 12-mesačnej základnej randomizovanej fáze klinickej štúdie POISE (n=216) neboli sledované klinické ukazovatele mortality a morbidity, sledované boli surogátne ukazovatele založené na laboratórnych markeroch, v ktorých dosiahla liečba OCA štatisticky významný prínos v porovnaní s placebom (PLA). **Hlavný kompozitný ukazovateľ (pokles ALP pod 1,67 x ULN, zníženie ALP o najmenej 15% a bilirubín v norme) dosiahol vyšší podiel pacientov v ramene s 5-10 mg OCA (46%) a 10 mg OCA (47%) v porovnaní s ramenom s PLA (10%), pre obe porovnania boli rozdiely štatisticky významné (p < 0,0001).** Z hľadiska vedľajších ukazovateľov bolo pozorované zníženie v priemernej hladine ALP a celkového bilirubínu v ramenách s OCA v porovnaní s PLA ramenom, rozdiely boli tiež štatisticky významné. Väčší počet pacientov v ramenách s OCA dosiahol zníženie ALP aspoň o 15% - 77% pacientov v ramene 5-10 mg OCA a 77% pacientov v ramene 10 mg OCA, v porovnaní s ramenom s PLA (29%), rozdiely boli tiež štatisticky významné (p < 0,001). Pri hodnotení kvality života neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi OCA ramenami a PLA ramenom v symptómoch meraných pomocou dotazníka PBC-40.

Výsledky 5-ročného nezaslepeného pokračovania (tzv. OLE fáza) štúdie POISE **poukazujú na pretrvávajúci účinok OCA** na základe rovnakých surogátnych ukazovateľov (50-56% pacientov dosiahlo hlavný ukazovateľ po 46-72 mesiacoch liečby) a zníženia ALP, ktoré pretrvávalo počas 6 rokov liečby OCA. Hodnoty bilirubínu boli stabilné pre väčšinu pacientov počas trvania liečby OCA. OLE fáza nebola kontrolovaná (nemala rameno s placebom) a teda neposkytuje komparatívne výsledky účinnosti.

Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti (AE) štúdie POISE (v oboch fázach) patrili pruritus a únava. Pruritus mal vyšší výskyt v ramenách s OCA (56% v ramene 5-10 mg, 68% v ramene 10 mg), v porovnaní s ramenom s PLA (38%). Závažné AE mal vyšší podiel pacientov v ramenách s OCA (11% a 16%) v porovnaní s PLA (4%). Počas 5-ročného sledovania v OLE fáze neboli identifikované nové bezpečnostné signály.

Hlavnou limitáciou výsledkov komparatívnej účinnosti OCA zo štúdie POISE je, že štúdia neposkytuje prospektívne výsledky v klinických ukazovateľoch, ako je čas do transplantácie alebo úmrtia. **Štúdia je založená výlučne na sledovaní surogátnych biochemických ukazovateľov** (ALP a celkový bilirubín), ktoré boli akceptované v hodnoteniach EMA aj zahraničných HTA agentúr, keďže bol preukázaný vzájomný vzťah medzi surogátnymi ukazovateľmi a dlhodobými klinickými ukazovateľmi. Nie je však známy rozsah tohto vzťahu ani optimálne hranice týchto surogátnych ukazovateľov pre predikciu dlhodobého ochorenia [33, str. 451] Akékoľvek zvýšenie ALP alebo celkového bilirubínu nad hornú hranicu normy je spojené s horšími klinickými ukazovateľmi [34, str. 29]. Ďalšie limitácie sú uvedené v hodnotení validity (viď časť 4.4.2).

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Celkové prežívanie (Overall survival, OS) – čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

Čas do transplantácie pečene – čas od randomizácie do transplantácie pečene.

Biochemické markery pečene

Surogátne ukazovatele - zmena v sérových hladinách biochemických markerov cholestázy ako je ALP alebo celkový bilirubín.

Stabilizácia fibrotických zmien v pečeni na základe neinvazívneho merania fibrózy pečene, vyjadrené pomocou ELF (enhanced liver fibrosis) skóre.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez dotazník PBC-40.

PBC-40 je špecifický dotazník zameraný na vyhodnotenie kvality života pacientov s PBC. Obsahuje viacero domén - všeobecné symptómy, svrbenie, únava, kognitívne funkcie, sociálne a emočné aspekty. Pacienti odpovedajú na vyhlásenia, pričom krúžkujú jednu z 5 odpovedí, podľa toho ako sa cítia.

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Ukutočnené bolo vyhľadávanie v medicínskych databázach podľa kritérií PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené klinické štúdie s výsledkami u pacientov s PBC, u ktorých bola podávaná OCA (v kombinácii s UDCA alebo v monoterapii). Selektované boli štúdie, v ktorých bol komparátorom (v súlade s PICO) UDCA a/alebo placebo (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Preferované boli intervenčné, randomizované klinické štúdie. Kritériám PICO zodpovedalo 5 štúdií (viď Tabuľka 3), jedna registračná klinická štúdia fázy 3 (POISE), dve klinické štúdie fázy 2 (747-201, 474-202) a dve klinické štúdie fázy 4 (COBALT, 747-401).

Obe identifikované štúdie fázy 2 mali odlišné dávkovanie od schváleného dávkovania podľa SPC (vyššie dávky, bez titrácie dávky), v hodnotení ich preto nereportujeme. Štúdie fázy 4 boli zamerané na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti lieku Ocaliva po jeho registrácii, štúdia 747-401 skúmala OCA u PBC pacientov s dekompenzovanou cirhózou a štúdia COBALT bola zameraná na vyhodnotenie klinických ukazovateľov (prežívanie, čas do transplantácie a pod.) v širšej populácii pacientov s PBC. Obe štúdie fázy 4 boli však predčasne ukončené z dôvodu ťažkostí súvisiacich s náborom pacientov a ich zotrvaní v štúdií [25] a/alebo z dôvodu novej pridanej kontraindikácie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou [26]. Táto skutočnosť výrazne komplikuje interpretáciu a aplikovateľnosť výsledkov týchto štúdií; v hodnotení ich teda tiež neuvádzame. V hodnotení sú reportované výlučne výsledky z klinickej štúdie POISE, ktoré považujeme za najrelevantnejšie na zodpovedanie výskumnej otázky.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT číslo	poznámka	fáza	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie	zdroj
NCT00570765	747-201	2	OCA (10 mg/50 mg)	PLA	(20:16):23	9/2017	[27]
NCT00550862	747-202	2	OCA (10/25/50 mg)+UDCA	PLA+UDCA	(38:48:41):38	12/2010	[28]
NCT01473524	POISE	3	OCA (5-10/10 mg)±UDCA	PLA±UDCA	(70:73):73	12/2018	[29]
NCT02308111	COBALT	4	OCA 5-10 mg±UDCA	PLA±UDCA	168:166	12/2023*	[30]
NCT03633227	747-401	4	OCA 5-10 mg±UDCA	PLA±UDCA	10:12	09/2022**	[31]

* štúdia predčasne ukončená z dôvodu problémov s náborom a udržaním pacientov v štúdií vzhľadom na komerčnú dostupnosť terapie

** štúdia predčasne ukončená z dôvodu aktualizácie informácií o lieku ohľadom kontraindikácie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou

DR preukazuje v predloženej farmako-ekonomickom rozboře (FER) účinnosť OCA voči komparátorom primárne na základe klinickej štúdie POISE.

Popis klinickej štúdie POISE [1, 29, 32]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia POISE je randomizované, placebo-kontrolované multicentrické klinické skúšanie fázy 3 pozostávajúce z 12-mesačnej dvojito zaslepenej fázy. Následne štúdia pokračovala do 5-ročnej nezaslepenej, nerandomizovanej fázy štúdie – tzv. nezaslepeného pokračovania (z angl. open-label extension, OLE).

V základnej fáze s 12-mesačným sledovaním boli pacienti (n=216) náhodne pridelení do jedného z troch ramien (v pomere 1:1:1):

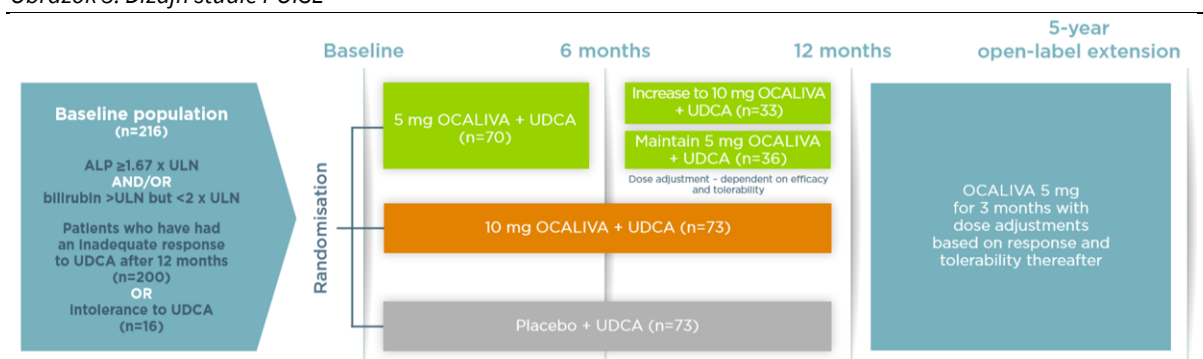
- Intervenčná skupina dostávajúca OCA v dávke 10 mg denne, s alebo bez UDCA (n=73);
- Intervenčná skupina dostávajúca OCA s titráciou dávky 5-10 mg denne, s alebo bez UDCA (n=70);
- skupina s placebo, s alebo bez UDCA (n=73).

V skupine s titráciou dávky bola začínajúca denná dávka 5 mg OCA, ktorá mohla byť po 6 mesiacoch v prípade nedostatočnej odpovede a tolerancie liečby zvýšená na 10 mg/deň. Intervencia alebo placebo boli podávané s UDCA u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA, pacienti netolerujúci UDCA dostávali iba samotné placebo alebo intervenciu. Účinnosť bola v štúdiu analyzovaná na základe surogátnych ukazovateľov, klinické ukazovatele ako mortalita alebo potreba transplantácie neboli v štúdiu hodnotené. Hlavným ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli po 12 mesiacoch primárny kompozitný ukazovateľ - hladinu ALP <1.67 x ULN, celkový bilirubín ≤ULN a zníženie ALP o ≥15% od základnej hodnoty.

V 5-ročnom nezaslepenom pokračovaní štúdie (OLE) mohli participovať pacienti (spĺňajúci kritériá) z 12 mesačného sledovania zo všetkých ramien, ktorí boli združení v jednej skupine. Všetci pacienti, ktorí pokračovali do fázy 5-ročného pokračovania po ukončení 12-mesačnej fázy, užívali OCA počas prvých troch mesiacov v dávke 5 mg (bez ohľadu na to, akú dávku užívali v 12-mesačnej zaslepenej fáze), následne mohla byť dávka upravená podľa odpovede pacienta a tolerancie liečby, pacienti v OLE fáze užívali rôzne dávky OCA. Súbežná liečba UDCA bola v OLE fáze povolená v rovnakom princípe ako pri 12-mesačnej fáze. Celkovo bolo v OLE fáze liečených 193 pacientov, pričom 5-ročnú liečbu OCA dokončilo 116 (60%) pacientov, vrátane 52 pacientov, ktorí dostávali OCA v základnej fáze štúdie (títo pacienti užívali liečbu celkovo po dobu 6 rokov). Cieľom 5-ročnej pokračovacej fázy bolo zhodnotenie dlhodobého účinku OCA na sérové markery cholestázy a markery fibrózy, hlavným ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný ukazovateľ (hladinu ALP <1.67 x ULN, celkový bilirubín ≤ULN a zníženie ALP o ≥15% od základnej hodnoty) v rôznych časových bodoch štúdie (24, 36, 48 a 60 mesiacov).

Dizajn štúdie POISE je zobrazený na obrázku nižšie. Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Intercept Pharmaceuticals.

Obrázok 3: Dizajn štúdie POISE



Zdroj: [1]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do štúdie POISE boli zaradení pacienti vo veku ≥18 rokov s diagnózou PBC (podľa diagnostických kritérií uvedených v časti 3.1.2). Pacienti museli spĺňať biochemické parametre – hodnota ALP ≥1,67x ULN a/alebo celkový bilirubín >ULN ale <2x ULN. Pacienti buď museli užívať liečbu UDCA aspoň 12 mesiacov pred randomizáciou alebo liečbu UDCA netolerovali (ukončenie liečby UDCA aspoň 3 mesiace pred randomizáciou). Pacienti s inými ochoreniami pečene (ako napr. hepatitída C) boli vylúčení, vylúčení tiež boli pacienti s pokročilou PBC, vrátane klinicky významnej dekompenzácie a pacienti so závažným pruritom.

Opis populácie zo štúdie:

Priemerný vek v štúdiu bol 56 rokov. Zastúpenie žien v štúdiu bolo 91%, väčšina pacientov bola belošskej rasy (94%). Väčšina pacientov v štúdiu bola na liečbe UDCA (93%), zastúpenie pacientov, ktorí netolerovali liečbu UDCA bolo 7%. Pruritus v anamnéze malo 63% pacientov. Vo všeobecnosti boli charakteristiky pacientov dobre vyvážené medzi ramenami, medzi hlavné rozdiely patrila mierne vyššia incidencia pruritu v čase randomizácie v skupine s PLA a OCA 10mg, ako v OCA skupine s titráciou dávky (64 a 60% vs 53%). Vybrané základné charakteristiky pacientov sú podrobnejšie reportované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 4: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu POISE (12-mesačná fáza)

Charakteristika	PLA (n=73)	OCA 5-10 mg (n=70)	OCA 10 mg (n=73)
Vek (v rokoch)	56	56	56
Ženské pohlavie – počet (%)	68 (93)	65 (93)	63 (86)
Belošská rasa – počet (%)	66 (90)	67 (96)	70 (96)
Užívanie UDCA – počet (%)	68 (93)	65 (93)	67 (92)
Vek v čase diagnózy PBC (v rokoch)	47	48	47
Priemerná dĺžka PBC (v rokoch)	8	8	9
Pruritus – počet (%)	47 (64)	37 (53)	44 (60)

Zdroj: [29]

Čas analýzy dát:

Základná 12-mesačná fáza štúdie POISE bola ukončená, analýza a výsledky boli verejne publikované (Neuens et al., 2016) [29]. DR predložil ako súčasť žiadosti výsledky z analýzy OLE fázy štúdie POISE, kde boli pacienti liečení 5 a viac rokov [1].

4.2.3. Výsledky účinnosti

Výsledky OCA v porovnaní s PLA – základná fáza POISE

Mortalita (D0001)

Ukazovatele mortality neboli prospektívne hodnotené v štúdiu POISE. Podľa retrospektívnej analýzy zomrel z akejkoľvek príčiny počas 12-mesačnej základnej fázy 1 pacient v skupine OCA 5 mg z dôvodu zlyhania srdca [33]. Počas OLE fázy POISE zomreli 2 pacienti (1% pacientov) [1].

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Čas do transplantácie

Klinické ukazovatele morbidity (ako čas do transplantácie) neboli prospektívne sledované v klinickej štúdiu POISE.

Zmena v biochemických markeroch pečene

ALP a celkový bilirubín

Po 12 mesiacoch základnej randomizovanej fázy POISE dosiahol vyšší podiel pacientov hlavný kompozitný ukazovateľ (pokles ALP pod 1,67 x ULN, zníženie ALP o najmenej 15% a bilirubín v norme) v ramene s 5-10 mg OCA (46%) a 10 mg OCA (47%) v porovnaní s ramenom s PLA (10%), pre obe porovnania boli rozdiely štatisticky významné ($p < 0,0001$) [29].

ALP

Pozorované bolo väčšie zníženie v priemernej hladine ALP (základná hodnota vs 12. mesiac) v ramenách s OCA v porovnaní s PLA, rozdiely boli štatisticky významné ($p < 0,001$). Väčší počet pacientov v ramenách s OCA dosiahol zníženie ALP aspoň o 15% - 77% pacientov v ramene 5-10 mg OCA a 77% pacientov v ramene 10 mg OCA, v porovnaní s ramenom s PLA (29%), rozdiely boli tiež štatisticky významné ($p < 0,001$) [29]. Výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Celkový bilirubín

V ramenách s OCA bolo pozorované zníženie v priemernej hodnote celkového bilirubínu (základná hodnota vs 12. mesiac) v porovnaní s ramenom PLA, kde došlo k nárastu hodnoty. Rozdiely boli pri porovnaní oboch OCA ramien s PLA štatisticky významné ($p < 0,001$) [29]. Výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Fibrotické zmeny v pečeni

Neboli pozorované štatisticky významné rozdiely v neinvazívnych meraniach pečenej fibrózy medzi OCA liečebnými ramenami a ramenom s placebom v 12 mesiaci [29]. Podrobnejšie výsledky sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Prehľad vybraných výsledkov klinickej štúdie POISE – základná 12-mesačná fáza

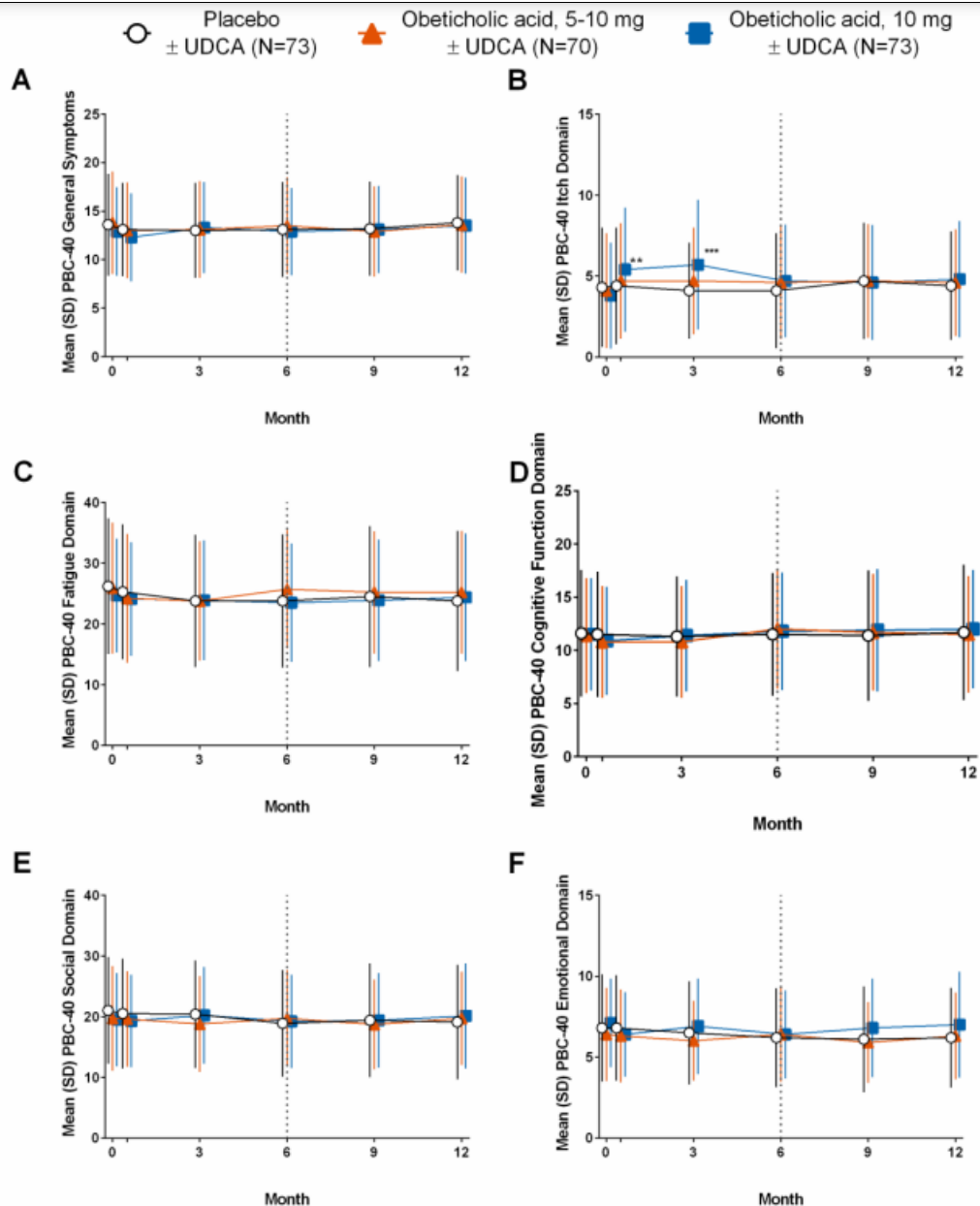
	PLA (n=73)	OCA 5-10 mg (n=70)	OCA 10 mg (n=73)
Pacienti dosahujúci hlavný kompozitný ukazovateľ, %	10	46	47
Priemerná zmena v hladine ALP v medzinárodných jednotkách/l (\pm štandardná chyba)	-14 \pm 15	-113 \pm 14	-130 \pm 15
zníženie ALP \geq 15%, v %	10	77	77
Priemerná zmena v hladine celkového bilirubínu, v μ mol/l (\pm štandardná chyba)	+2 \pm 0,7	-0,3 \pm 0,7	-0,9 \pm 0,7
Priemerná zmena ELF (enhanced liver fibrosis) skóre (štandardná chyba)	0,33 (0,13)	0,24 (0,12)	0,20 (0,12)

Zdroj: [29]

Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola hodnotená pomocou dotazníku PBC-40. Neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi OCA ramenami a PLA ramenom v symptómoch meraných pomocou dotazníka PBC-40, v žiadnej z hodnotených domén (všeobecné symptómy, svrbenie, únava, kognitívne funkcie, sociálne a emočné aspekty (Obrázok 4) [29].

Obrázok 4: Kvalita života v štúdií POISE meraná pomocou dotazníka PBC-40



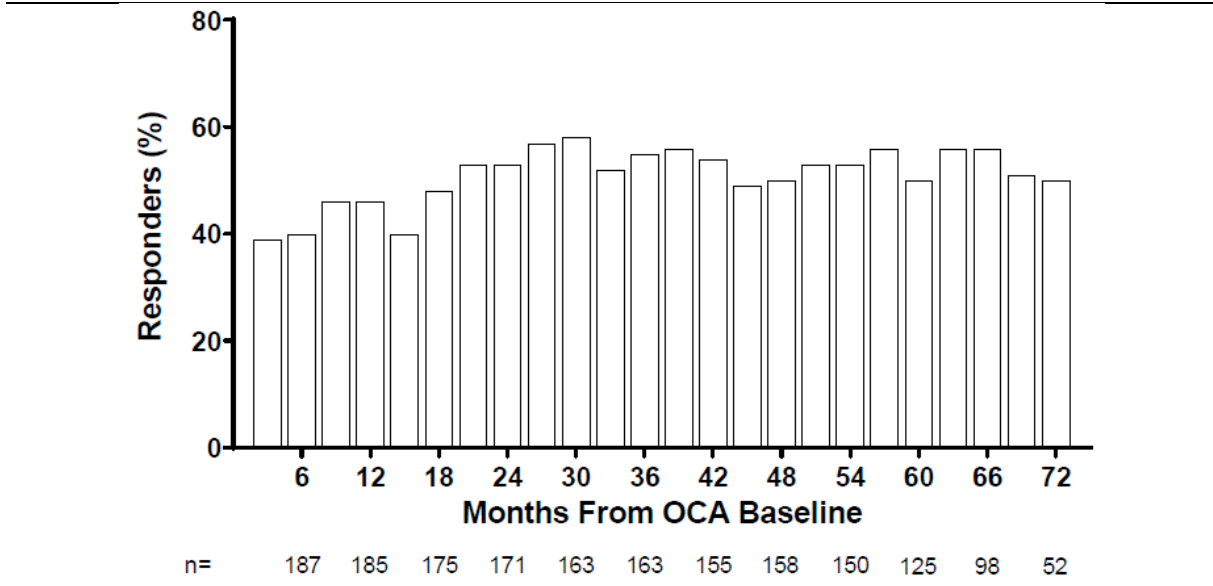
Zdroj: [29]

Výsledky dlhodobej účinnosti OCA – OLE fáza POISE

Hlavný kompozitný ukazovateľ dosiahol celkovo po 12 mesiacoch liečby OCA¹⁰ 46% pacientov, po 46-72 mesiacoch liečby dosiahol primárny ukazovateľ 50-56% pacientov (Obrázok 5). Vývoj hladín ALP a bilirubínu počas trvania liečby OCA je zobrazený na obrázku nižšie (Obrázok 6). Výsledky v markeroch pečenej fibrózy v priebehu rokov sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 7)[1].

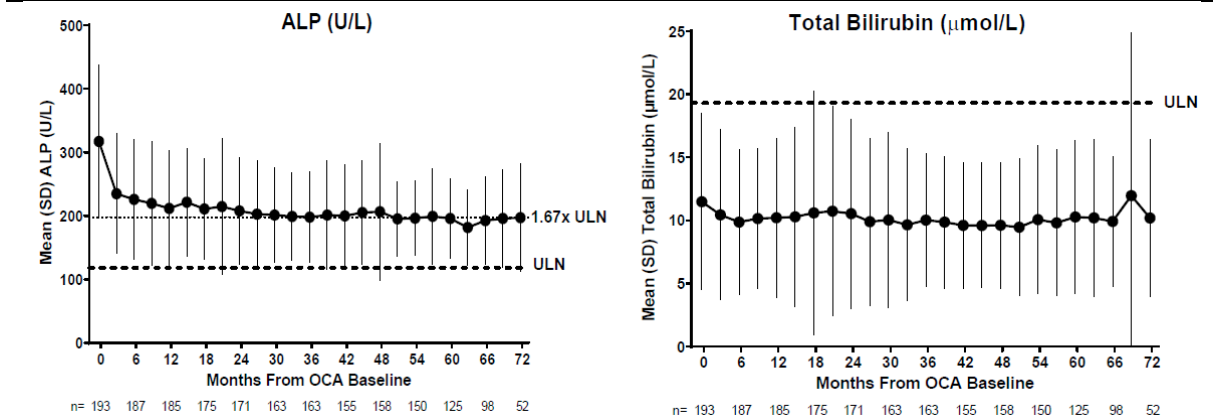
¹⁰ Pre pacientov, ktorí dostávali placebo v základnej fáze bol tzv. „OCA baseline“ posledné hodnotenie pred prvou dávkou OCA v OLE fáze. Pre pacientov, ktorí dostávali OCA v základnej fáze bol „OCA baseline“ priemer hodnotení pred začatím základnej fázy.

Obrázok 5: Podiel pacientov dosahujúci hlavný kompozitný ukazovateľ (výsledky z analýzy OLE)



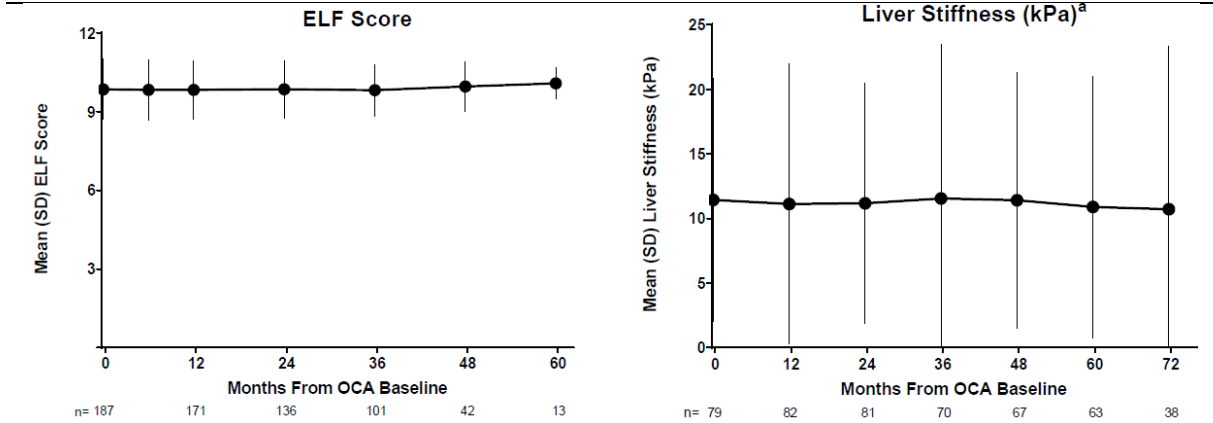
Zdroj: [1]

Obrázok 6: Priemerné zmeny v hodnotách ALP a celkového bilirubínu (výsledky z analýzy OLE)



Zdroj: [1]

Obrázok 7: Priemerné zmeny v ELF skóre a tuhosti pečene (výsledky z analýzy OLE)



Zdroj: [1]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť OCA hodnotená na základe klinickej štúdie POISE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Pre výsledky komparatívnej bezpečnosti boli hodnotené výsledky 12-mesačnej základnej fázy POISE, kde bola porovnávaná bezpečnosť liečby OCA voči placebo. Bezpečnosť z dlhodobejšieho hľadiska bola hodnotená v OLE fáze štúdie POISE. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

4.3.3. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti (adverse events, AE) akéhokoľvek stupňa po 12 mesiacoch patrili pruritus a únava. Pruritus mal vyšší výskyt v ramenách s OCA (56% v ramene 5-10 mg, 68% v ramene 10 mg), v porovnaní s ramenom s PLA (38%). Liečbu ukončilo z dôvodu pruritu 7 (10%) pacientov v ramene OCA 10 mg a 1 pacient (1%) v ramene 5-10 mg, liečbu PLA neukončil z dôvodu pruritu žiadny pacient.

Podiel pacientov so závažnými AE bol vyšší v ramenách s OCA (11% v ramene OCA 10 mg a 16% v ramene OCA 5-10 mg) v porovnaní s ramenom PLA (4%). U všetkých závažných AE došlo k ich odozneniu [29].

Podrobnejší prehľad nežiaducich udalostí štúdie POISE je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Nežiaduce udalosti s incidenciou viac ako 10% v akomkoľvek ramene (štúdia POISE – základná fáza)

Nežiaduca udalosť, počet pacientov (%)	PLA (n=73)	OCA 5-10 mg (n=70)	OCA 10 mg (n=73)
Pruritus	28 (38)	39 (56)	50 (68)
Nazofaryngitída	13 (18)	17 (24)	13 (18)
Bolesť hlavy	13 (18)	12 (17)	6 (8)
Únava	10 (14)	11 (16)	17 (23)
Nauzea	9 (12)	4 (6)	8 (11)
Hnačka	8 (11)	2 (3)	8 (11)
Závažné nežiaduce udalosti	3 (4)	11 (16)	8 (11)

Zdroj: [29]

Výsledky dlhodobej bezpečnosti – OLE fáza POISE

Podobne ako pri analýze 12 mesačnej fázy štúdie POISE boli najčastejšími AE pruritus a únava (Obrázok 8). Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 69 (36%) pacientov, najčastejšie sa vyskytla osteoartritída (7), pneumónia (2%), krvácanie z pažerákových varixov (2%) a zlomenina vretennej kosti (2). Počas štúdie došlo k 2 úmrtiam, nemali preukázanú kauzálnu súvislosť s liečbou OCA. Nové bezpečnostné signály neboli počas OLE identifikované [1].

Obrázok 8: Prehľad nežiaducich udalostí (analýza OLE)

Preferred Term, n (%)	Total OCA (N=193)
Any TEAE	189 (98%)
Pruritus	150 (78%)
Fatigue	63 (33%)
Nasopharyngitis	57 (30%)
Urinary tract Infection	51 (26%)
Arthralgia	46 (24%)
Headache	44 (23%)
Nausea	37 (19%)
Cough	35 (18%)
Upper respiratory tract Infection	34 (18%)
Influenza	34 (18%)
Diarrhea	33 (17%)
Back pain	31 (16%)
Abdominal pain upper	31 (16%)
Constipation	28 (15%)
Abdominal pain	27 (14%)
Edema peripheral	26 (13%)
Sinusitis	24 (12%)
Osteopenia	21 (11%)

Zdroj: [1]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

OCA je užívaná perorálne pacientom, nie je potrebné špeciálne zaškolenie zdravotníckych pracovníkov. Keďže liečbu užíva pacient sám v domácom prostredí, dôležitá je jeho adherencia na liečbu, vhodné je poučiť pacienta ohľadom dávkovania a titračnej schémy.

Pacienti v štúdiách s OCA užívali aj vyššie ako schválené dávky OCA (25, 50 mg), títo pacienti mali od dávky závislé zvýšenie v incidencii hepatálnych nežiaducich udalostí. V prípade predávkovania sa odporúča dôsledné monitorovanie pacienta a podanie podpornej liečby, ak je to potrebné [16].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

V 12-mesačnej základnej randomizovanej fáze klinickej štúdie POISE (n=216) neboli sledované klinické ukazovatele mortality a morbidity, sledovali sa zmeny v biochemických markeroch pečene, ktoré slúžia ako surrogátne ukazovatele vývoja ochorenia. Vyšší podiel pacientov dosiahol hlavný kompozitný ukazovateľ (pokles ALP pod 1,67 x ULN, zníženie ALP o najmenej 15% a bilirubín v norme) v ramene s 5-10 mg OCA (46%) a 10 mg OCA (47%) v porovnaní s ramenom s PLA (10%), pre obe porovnania boli rozdiely štatisticky významné ($p < 0,0001$). Z hľadiska vedľajších ukazovateľov bolo pozorované zníženie v priemernej hladine ALP a celkového bilirubínu v ramenách s OCA v porovnaní s PLA ramenom, rozdiely boli tiež štatisticky významné. Väčší počet pacientov v ramenách s OCA dosiahol zníženie ALP aspoň o 15% - 77% pacientov v ramene 5-10 mg OCA a 77% pacientov v ramene 10 mg OCA, v porovnaní s ramenom s PLA (29%), rozdiely boli tiež štatisticky významné ($p < 0,001$). Neboli pozorované štatisticky významné rozdiely v neinvazívnych meraniach pečenej fibrózy medzi OCA liečebnými ramenami a ramenom s placebom. Pri hodnotení kvality života neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi OCA ramenami a PLA ramenom v symptómoch meraných pomocou dotazníka PBC-40.

Výsledky 5-ročného nezaslepeného pokračovania (tzv. OLE fáza) štúdie POISE poukazujú na pretrvávajúci účinok OCA na základe rovnakého hlavného kompozitného ukazovateľa (50-56% pacientov dosiahol hlavný ukazovateľ po 46-72 mesiacoch liečby) a zníženia ALP, ktoré pretrvávalo počas 6 rokov liečby OCA. Hodnoty bilirubínu boli stabilné pre väčšinu pacientov počas trvania liečby OCA, markery pečenej fibrózy sa výrazne nemenili v priebehu rokov. OLE fáza nebola kontrolovaná (nemala rameno s placebom) a teda neposkytuje komparatívne výsledky účinnosti.

Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti (AE) štúdie POISE (v oboch fázach) patrili pruritus a únava. Pruritus mal vyšší výskyt v ramenách s OCA (56% v ramene 5-10 mg, 68% v ramene 10 mg), v porovnaní s ramenom s PLA (38%). Interpretácia výskytu pruritu je problematická, keďže ide o jeden zo symptómov ochorenia PBC, ktorí mala pri vstupe do štúdie väčšina pacientov. Zdá sa, že tolerancia pruritu závisela od dávky, nakoľko liečbu OCA ukončilo z dôvodu pruritu 10% pacientov v ramene OCA s fixnou dávkou 10 mg a 1% pacientov v ramene OCA s titráciou dávky 5-10 mg. Závažné AE mal vyšší podiel pacientov v ramenách s OCA (11% a 16%) v porovnaní s PLA (4%). Počas 5-ročného sledovania v OLE fáze neboli identifikované nové bezpečnostné signály.

Hlavnou limitáciou výsledkov komparatívnej účinnosti OCA zo štúdie POISE je, že štúdia neposkytuje prospektívne výsledky v klinických ukazovateľoch, ako je čas do transplantácie alebo úmrtnosť. Štúdia je založená výlučne na sledovaní surogátnych ukazovateľov (ALP a celkový bilirubín), ktoré boli akceptované v hodnoteniach EMA aj zahraničných HTA agentúr, keďže bol preukázaný vzájomný vzťah medzi surogátnymi ukazovateľmi a dlhodobými klinickými ukazovateľmi. Nie je však známy rozsah tohto vzťahu ani optimálne hranice týchto surogátnych ukazovateľov pre predikciu dlhodobého ochorenia [33, str. 451] Akékoľvek zvýšenie ALP alebo celkového bilirubínu nad hornú hranicu normy je spojené s horšími klinickými ukazovateľmi [34, str. 29]. Ďalšie limitácie sú uvedené v hodnotení validity (viď časť 4.4.2).

4.4.2. Validita klinických dát

Pri posudzovaní validity štúdie POISE vychádzal NIHO zo zahraničných hodnotení NICE a CADTH a hodnotenia EMA.

Interná validita

Klinická štúdia POISE – základná fáza

Dizajn základnej fázy štúdie považujeme vo všeobecnosti za dostatočne kvalitný, ide o randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie sledujúce surogátne ukazovatele účinnosti počas 12 mesiacov. Skupina pre hodnotenie dôkazov (Evidence review group, ERG), ktorá hodnotila štúdiu POISE pre NICE, považovala túto štúdiu za dobre uskutočnenú s vhodnými postupmi pre randomizáciu, zaslepenie aj hodnotenie ukazovateľov [33, str. 483-485].

CADTH poukázal na možnú limitáciu týkajúcu sa zaslepenie štúdie. Pruritus sa vyskytoval vo vyššej miere v ramenách s OCA v porovnaní s PLA. Pruritus je známy nežiaduci účinok OCA terapie, tým pádom pacienti na liečbe OCA mohli takto odhadnúť, že boli zaradení do OCA ramena (a nie do ramena s PLA), keď sa u nich vyskytol pruritus. CADTH však konštatoval, že by táto limitácia mohla ovplyvniť skôr subjektívne ukazovatele štúdie (ako je kvalita života) ako hlavný ukazovateľ a vedľajšie ukazovatele, ktoré mali základ v biochemických markeroch (ALP, bilirubín) a na ktoré sa analýza POISE sústredila. Vplyv tejto limitácie nepovažujeme za významný [34, str. 23].

CADTH tiež poukázal na skutočnosť, že štúdiu POISE predčasne ukončilo viac pacientov v ramenách s OCA (10% v ramene OCA 5-10 mg a 12% v ramene OCA 10 mg) ako v ramene s placebom (4%). Rozdiel v počte pacientov, ktorí predčasne ukončili štúdiu mohol skresliť výsledky bezpečnosti, keďže skupina s vyšším počtom prípadov mala kratšiu expozíciu na liečbu [34, str. 23].

Klinická štúdia POISE – OLE fáza

Dlhodobé 5-ročné predĺženie (OLE fáza) štúdie POISE bolo nerandomizované a nezaslepené, čo je zdrojom jeho limitácii. Keďže išlo o nekontrolovanú štúdiu (t. j. štúdiu bez kontrolného ramena), je podľa CADTH neisté, či výsledky účinnosti a bezpečnosti vyplývajú z dlhodobého podania OCA alebo z prirodzeného priebehu ochorenia. Nezaslepenosť OLE fázy štúdie mohla mať vplyv na subjektívne ukazovatele reportované pacientom (ako je kvalita života) alebo na vyhodnotenie investigátorom. Počas štúdie mohli pacienti pridať k terapii, ukončiť alebo upraviť dávkovanie súbežnej liečby UDCA, čo sťažuje hodnotenie účinku a bezpečnosti OCA. Pacienti tiež mohli dostávať rôzne, aj vyššie dávky OCA (≥ 10 mg), ako bolo povolené v základnej fáze. Tento aspekt tiež komplikuje porovnanie medzi základnou a OLE fázou POISE.

Ďalšou limitáciou je podľa CADTH skutočnosť, že väčšina pacientov v OLE bola liečená OCA v základnej fáze POISE (66 a 63 pacientov v ramenách s OCA pokračovalo do OLE, celkový počet pacientov v OLE bol 193 [29, suppl.]) - pacienti mohli lepšie reagovať na liečbu a ju tolerovať, čo mohlo nadhodnotiť účinnosť a podhodnotiť počet nežiaducich udalostí. Väčšina pacientov v OLE bola na súbežnej liečbe UDCA (celkovo 93% pacientov [1]), dlhodobý účinok liečby OCA v monoterapii je preto spojený s neistotou [34, str. 51].

Externá validita

Klinická štúdia POISE – základná fáza

Externú validitu základnej fázy štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Limitáciou podľa EMA je nízke zastúpenie pacientov vo veku >65 rokov (81% pacientov v POISE malo menej ako 65 rokov), keďže starší pacienti predstavujú podľa EMA veľkú časť cieľovej populácie [35, str. 99]. Podľa epidemiologických údajov z východného Slovenska poskytnutých DR je priemerný vek v čase diagnózy 56 ± 11 rokov [4], priemerný vek v štúdiu POISE bol 56 rokov. Väčšina pacientov v štúdiu bola ženského pohlavia (91%), čo približne reflektuje epidemiologické údaje o ochorení (96% podľa údajov DR [4]).

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s pokročilým ochorením pečene, väčšina pacientov v štúdiu boli pacienti v skorom štádiu ochorenia. Vylúčenie tejto skupiny pacientov by nemalo spôsobovať neistotu, vzhľadom na kontraindikáciu lieku Ocaliva u pacientov s PBC s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pughova trieda B alebo C), ktorá bola pridaná do SPC [16]. Predpokladáme teda, že aj v klinickej praxi títo pacienti nebudú liečení OCA.

Vylúčení zo štúdie POISE boli tiež pacienti so závažným pruritom, ktorí by mohli byť liečení v klinickej praxi.

V štúdiu boli hodnotené dve ramená s liečbou OCA – rameno s titráciou dávky 5-10 mg a rameno s fixnou dávkou 10 mg. Predpokladáme, že v klinickej praxi bude dávkovanie prebiehať v súlade s SPC, t. j. s titráciou dávky 5-10 mg, výsledky ramena 10 mg sú preto menej relevantné.

V štúdiu boli minimálne zastúpení pacienti, ktorí užívali liečbu OCA v monoterapii (netolerujúci liečbu UDCA, 7%), výsledky účinnosti vzhľadom na túto skupinu pacientov sú pre ich nízke zastúpenie značne neisté. Zastúpenie tejto skupiny pacientov v slovenskej populácii je podľa epidemiologických údajov z východného Slovenska veľmi nízke, na úrovni 1,56% [4], vplyv tejto limitácie preto nepovažujeme za veľmi významný.

Klinická štúdia POISE – OLE fáza

OLE fáza bola pokračovaním základnej fázy štúdie POISE, jej limitácie sú podobné ako uvedené vyššie pri základnej fáze. V OLE fáze boli aplikované rôzne dávky OCA, vrátane vyšších dávok, ako sú uvedené v SPC (a teda aj v klinickej praxi), čo znižuje aplikovateľnosť OLE výsledkov na kontext slovenskej populácie.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Identifikované boli 2 štúdie s relevantným komparátorom, ktorých výsledok bol v súčasnosti nedostupný. Išlo o štúdie s identifikačným číslom NCT05450887 a NCT04956328, pričom výsledky štúdie NCT05450887 sa očakávajú v 06/2024. Obe štúdie prebiehajú v Číne.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Prehodnotený a následne vylúčený bol ukazovateľ „zlepšenie hladín imunologických a zápalových markerov“, nakoľko EMA konštatovala, že klinická relevancia týchto markerov nie je známa [35, str. 99]. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Záver o nákladovej efektívnosti

Kombinácia OCA+UDCA alebo liečba OCA v monoterapii pri požadovanej výške úhrady 2735,58 eur za balenie OCA 5 mg a 2830,32 eur za balenie OCA 10 mg spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) dosiahla kombinácia OCA+UDCA ICUR voči UDCA vo výške ■■■ eur / QALY, OCA v monoterapii v porovnaní voči žiadnej liečbe dosiahla ICUR ■■■ eur / QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024 je 201 887 eur / QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje OCA+UDCA ICUR voči UDCA vo výške 182-tisíc eur / QALY, v prípade monoterapie OCA voči žiadnej liečbe bol dosiahnutý ICUR vo výške 128-tisíc eur / QALY, pričom odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024 je 202-tisíc eur / QALY. OCA+UDCA dosahuje klinický prínos voči komparátoru UDCA +■■■ QALY, OCA v monoterapii dosiahli klinický prínos voči žiadnej liečbe +■■■ QALY.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri požadovanej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od DR adekvátnu zľavu, ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva hlavne z použitia surrogátnych ukazovateľov a z použitých nastavení pri modelovaní dlhodobého prínosu. V kontexte neistoty ohľadom dlhodobého prínosu navrhujeme zväziť úpravu indikačného obmedzenia, aby bola odpoveď na liečbu pravidelne prehodnotená (nielen po 12 mesiacoch liečby ale aj následne).

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti ekonomický model, ktorý považujeme za základný scenár. Model poskytuje výsledky v dvoch populáciách pacientov v závislosti od tolerancie UDCA (pacienti s nedostatočnou odpoveďou alebo pacienti netolerujúci UDCA). Vplyv úprav NIHO na výsledný ICUR (v porovnaní so základným scenárom) v hodnotení uvádzaný pre populáciu pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA, celkové výsledky však reportujeme pre obe populácie pacientov. Pri vplyve zmien nastavení sme sa zamerali na populáciu pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA, keďže táto skupina predstavuje výraznú väčšinu pacientov vhodných na liečbu OCA.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil za účelom preukázania nákladovej efektívnosti Markovov model prechodu medzi zdravotnými stavmi. Model má celkovo 10 zdravotných stavov. Dĺžka jedného cyklu sú 3 mesiace. Modelované sú dve zložky ochorenia:

- ochorenie pečene, ktorý zachytáva progresiu PBC na základe surogátnych ukazovateľov - hladín biomarkerov ako sú ALP a bilirubín. Pozostáva z troch biochemických zdravotných stavov rozdelených podľa rizika progresie ochorenia:
 - nízke riziko PBC – hladina ALP $\leq 1,67$ x horná hranica normálu (z angl. upper limit of normal, ULN) a normálna hladinu bilirubínu (celkový bilirubín $\leq 1,0$ x ULN),
 - stredné riziko PBC - ALP $> 1,67$ x ULN a normálna hladina bilirubínu (celkový bilirubín $\leq 1,0$ x ULN),
 - vysoké riziko PBC – abnormálna hladina bilirubínu (celkový bilirubín $> 1,0$ x ULN a zvyšujúca sa hodnota alebo kompenzovaná cirhóza (Compensated cirrhosis, CC));
- klinické koncové ukazovatele, kde pacienti progredujú do nasledujúcich zdravotných stavov:
 - Dekompenzovaná cirhóza (Decompensated cirrhosis, DCC)
 - Hepatocelulárny karcinóm (Hepatocellular carcinoma, HCC)
 - Pred transplantáciou pečene (Pre-liver transplant, pre-LT)
 - Transplantácia pečene (Liver transplant, LT)
 - Po transplantácii pečene (Post-liver transplant, post-LT)
 - Nadmerná mortalita (Excess mortality)
 - Recidíva PBC (PBC re-emergence).

Presuny pacientov medzi stavmi sú dané prechodovými pravdepodobnosťami (5.2.4), možné prechody medzi stavmi a štruktúra modelu sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 9).

DR v stave „vysoké riziko PBC“ skombinoval pacientov s kompenzovanou cirhózou a pacientov s abnormálnym a zvyšujúcim sa bilirubínom z dôvodu chýbajúcich dostupných údajov v literatúre o histologickom stave u pacientov s PBC (biopsia pečene sa v klinickej praxi indikuje iba výnimočne), riziko prechodu pacientov zo stavu CC do DCC teda nie je známe. Na odhad prechodovej pravdepodobnosti (PP) boli teda použité údaje založené na hladine bilirubínu.

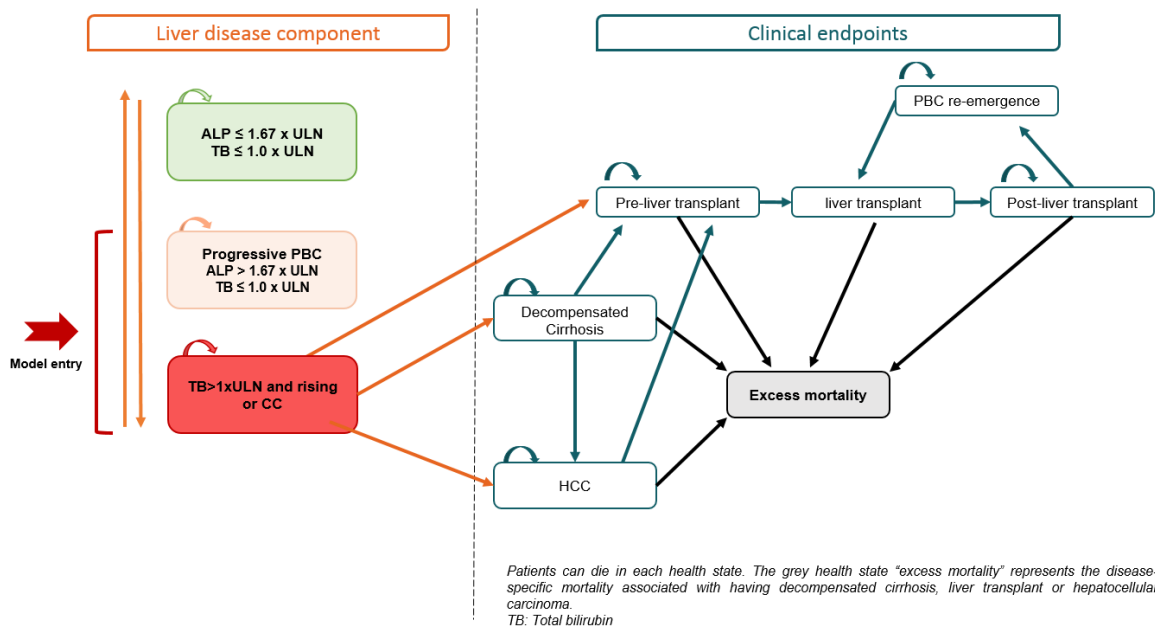
Intervencia a komparátory v modeli závisia od zvolenej populácie:

- Pacienti, ktorí nedostatočne odpovedali na liečbu UDCA – intervenciou je liečba OCA + UDCA, komparátorom je liečba UDCA v monoterapii;
- Pacienti netolerujúci liečbu UDCA – intervenciou je OCA v monoterapii, komparátorom je žiadna liečba.

Pacienti môžu začať liečbu OCA a UDCA iba v stave so stredným alebo vysokým rizikom PBC (aj keď následne môžu prejsť do stavu s nízkym rizikom a ostávajú na liečbe), pričom sa v modeli predpokladá, že keď sa u pacientov rozvinie DCC, HCC alebo sú zaradení do zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene, ukončia liečbu s OCA a UDCA. Podľa DR môžu v klinickej praxi pacienti s UDCA pokračovať na liečbe UDCA aj po stave DCC.

Mortalita v modeli je aplikovaná pomocou všeobecnej a nadmernej mortality (excess mortality). Prvotne je v jednotlivých cykloch použitá pre všetky stavy v modeli všeobecná mortalita (špecifická pre daný vek a zohľadňujúca podiel žien a mužov v modeli). Následne je v rámci jednotlivých cyklov aplikovaná nadmerná mortalita, ktorá je špecifická pre pokročilé ochorenie pečene - závisí od PP zo stavov HCC, DCC alebo stavov spojených s transplantáciou pečene do stavu smrť.

Obrázok 9: Štruktúra modelu



* Pozn. Pacienti môžu zomrieť v každom zdravotnom stave. Šedý zdravotný stav „nadmerná mortalita“ predstavuje mortalitu špecifickú pre ochorenie spojenú s dekompenzovanou cirhózou, transplantáciou pečene alebo hepatocelulárnym karcinómom.

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, obdobný model bol predložený a akceptovaný v NICE. Model obsahuje pre hodnotenie relevantné komparátory a reflektuje populáciu pacientov s PBC, ktorá je predmetom hodnotenia. Štruktúru modelu **akceptujeme**, avšak niektoré aspekty modelu sú spojené s neistotou, diskusiu k štruktúre modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme nastavenie ukončenia užívania OCA po prechode do stavov DCC, HCC alebo pre-LT. Podľa SPC lieku Ocaliva je použitie u pacientov s dekompenzovanou cirhózou kontraindikované [16]. Toto nastavenie zotrvania na liečbe v modeli sa odlišuje od navrhovaného indikačného obmedzenia (viď časť 3.2.3), podľa ktorého má po jednom roku liečby OCA dôjsť k prehodnoteniu účinku liečby – v liečbe sa pokračuje, ak po 12 mesiacoch došlo k poklesu sérovej aktivity ALP pod 1,67 násobok ULN alebo aktivita ALP klesla aspoň o 15% oproti východiskovej hodnote. V modeli zotrvávajú na liečbe OCA aj pacienti, ktorí by nespĺňali kritériá uvedené vyššie podľa indikačného obmedzenia. Nastavenie v modeli považujeme za konzervatívne, keďže kritériá uvedené v indikačnom obmedzení vylučujú pacientov s menším prínosom liečby. Zahnutie týchto pacientov v modeli tak zhoršuje priemerné výsledky nákladovej efektívnosti intervencie.
- Akceptujeme predpoklad, že pacient od stavu DCC neužíva UDCA. Hoci DR uvádza, že v klinickej praxi by pacienti mohli pokračovať na liečbe UDCA aj v stave DCC a ďalej, v predloženom modeli pacienti od stavu DCC už nie sú liečení. Podľa SPC lieku URSOMED 500 mg je UDCA indikovaná na liečbu symptomatickej PBC, pokiaľ nie je prítomná dekompenzovaná cirhóza pečene [36]. Nastavenie v modeli teda reflektuje indikáciu v SPC, aj keď považujeme za potrebné uviesť, že nie všetky SPC liekov s obsahom UDCA majú v indikácii podmienku neprítomnosti dekompenzácie. Aj v prípade, ak by pri časti liekom UDCA bolo ďalšie podávanie možné, neočakávame významný vplyv na výsledok ICUR, keďže liečba UDCA je súčasťou intervencie aj komparátora.
- Štruktúra modelu bola pri niektorých aspektoch v anglickom hodnotení NICE zotáznená, nakoniec však bola akceptovaná. Nastavenia tiež **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu z Anglicka, aj s NIHO záverom uvádzame nižšie:

- Akceptujeme (v súlade s komisiou NICE) štruktúru predloženého modelu, vrátane stavu pre-LT. ERG¹¹ zotáznila zdravotný stav pre-LT, nakoľko nebol použitý v podobných modeloch (napr. pri chronickej hepatitíde C) – aj keď tento stav odzrkadľuje odlišné náklady v prípade pacientov čakajúcich na transplantáciu, zahŕňa pacientov z rôznych stavov (DCC, HCC, vysoké riziko PBC), ktorí môžu mať odlišnú kvalitu života [33, str. 502]. Komisia NICE akceptovala model s využitím pre-LT stavu, stav pre-LT by mal podľa DR okrem nákladov reflektovať aj zvýšenú mortalitu a zníženie kvality života pacientov s rapídne progredujúcim ochorením [23, str. 11].
- Spojenie dvoch odlišných zdravotných stavov (t. j. kompenzovanej cirhózy a abnormálneho bilirubínu) do jedného stavu (vysoké riziko PBC) je podľa anglickej skupiny ERG problematické, nakoľko PP do DCC stavu sa môže týkať iba pacientov s CC. ERG konzultovalo klinického experta, ktorý považoval spojenie týchto stavov pri PBC za odôvodnené, nakoľko zvýšený bilirubín je podľa experta najlepším krátkodobým prognostickým ukazovateľom. To platí za predpokladu, že zvýšený bilirubín nie je spôsobený inou príčinou ako je napr. Gilbertov syndróm (benígna hyperbilirubinémia) – tento aspekt bol považovaný za málo skresľujúci bez významného vplyvu na model [33, str. 501]. Hoci považujeme združenie vyššie spomínaných stavov za odôvodnené, je spojené s určitou neistotou týkajúcou sa PP zo stavu vysokého rizika do stavu DCC.
- ERG tiež poukázala, že pacienti v modeli môžu prechádzať zo stavu post-LT naspäť do stavu LT, bez prechodu cez stav PBC re-emergence [33, str. 502]. Táto skutočnosť platí aj v prípade SK modelu predloženom v žiadosti a nie je znázornená v štruktúre modelu na obrázku vyššie (Obrázok 9) ani odôvodnená DR vo FER. Vzhľadom na nízku PP zo stavu post-LT do LT (5.2.4) nepovažujeme vplyv tohto nastavenia za významný keďže má zanedbateľný vplyv na výsledný ICUR.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 55,8 roka (prebrané zo štúdie POISE). Zvolený bol celoživotný časový horizont 44 rokov (pacient sa môže maximálne dožívať 100 rokov) a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s podielom mužov a žien a priemernou hmotnosťou pacienta (Tabuľka 7). Pacienti vstupujú do modelu v biochemickej časti modelu v zdravotných stavoch stredného (76,85%) a vysokého (23,15%) rizika PBC podľa hladín ALP a bilirubínu.

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov vo farmako-ekonomickom modeli

Charakteristika	Hodnota
Vek	55,8 rokov
Podiel žien	91%
Hmotnosť	69,8 kg

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje ohľadom veku, časového horizontu, pohlavia a hmotnosti **akceptujeme**. Vstupné údaje o podiele pacientov v zdravotných stavoch stredného a vysokého rizika **neakceptujeme**, nastavenie sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa epidemiologickej štúdie uskutočnenej na východe Slovenska od Dražilová et al. (2020) bol priemerný vek v čase diagnózy 56,3 (± 10,9) rokov [4], čo približne zodpovedá mediánu v klinickej štúdii POISE. Akceptujeme nastavenie DR.
- Časový horizont považujeme za celoživotný a v súlade so štandardnou praxou NIHO ho akceptujeme. V NICE aj SÚKL hodnoteniach bol tiež akceptovaný celoživotný horizont. Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami. Podiel žien vychádza zo štúdie POISE a je v súlade s epidemiologickými údajmi o ochorení. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou za rok 2022 so zohľadnením pomeru mužov a žien, čo považujeme za preferovanú metódu.
- Vstupné údaje o podieloch pacientov v stavoch so stredným a vysokým rizikom sme upravili na údaje z POISE podľa ERG (na 91,58% a 8,42%). Zmena tohto nastavenia navyšuje ICUR v populácii pacientov neodpovedajúcich na liečbu OCA o približne 6-tisíc eur voči základnému scenáru.

¹¹ Skupina pre hodnotenie dôkazov (Evidence review group, ERG), ktorá hodnotila pre NICE nákladovú efektívnosť lieku Ocaliva v predmetnej indikácii.

DR nepopísal, ako odvodil vstupné údaje o podieloch pacientov v modeli. Predložené údaje nie sú v súlade s distribúciou pacientov v POISE. V štúdiu POISE bolo podľa ERG 91,6% pacientov v stave so stredným rizikom a 8,4% pacientov v stave s vysokým rizikom. ERG preferovala, aby podiely pacientov vstupujúcich do modelu v stavoch so stredným a vysokým rizikom boli založené na údajoch POISE (a podiely následne upravila), čo preferuje aj NIHO. Podiel pacientov v stave s vysokým rizikom je v modeli značne vyšší ako podiel pacientov v POISE v tomto stave, čo spôsobuje, že viac pacientov ostáva v stave s vysokým rizikom a prechádza do ďalších závažnejších zdravotných stavov. To by mohlo skresľovať výsledky modelu v prospech liečby OCA [33, str. 502 a 503].

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

V biomarkerovej časti modelu (ochorenie pečene) boli na určenie PP použité údaje zo štúdie POISE a údaje z literatúry. Zo štúdie POISE boli využité údaje zo základnej randomizovanej 12-mesačnej fázy (z titračného OCA ramena¹² a ramena s placebo) aj údaje z 5-ročnej OLE fázy POISE (iba pre OCA). V časti koncových klinických ukazovateľov boli PP odvodené výlučne na základe zdrojov z literatúry. Miera ukončenia liečby v modeli vychádza z randomizovanej 12-mesačnej fázy štúdie POISE.

Bezpečnostné údaje v modeli (vrátane frekvencie AE) taktiež vychádzajú zo štúdie POISE (12-mesačnej fázy), pričom do úvahy boli brané iba 3 AE: pruritus, únava a nevoľnosť. Výskyt nežiaducich udalostí bol predpokladaný rovnako v oboch populáciách pacientov, u pacientov bez liečby neboli nežiaduce udalosti brané do úvahy. Výskyt nežiaducich udalostí použitý v modeli je reportovaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Nežiaduce udalosti zahrnuté v modeli na základe výsledkov štúdie POISE

Liečba	Únava	Pruritus	Nauzea
Placebo	0%	0%	0%
Placebo + UDCA	10,96%	36,99%	5,48%
Titrácia OCA+UDCA/OCA v monoterapii	8,57%	50,00%	4,29%

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zdroje údajov o účinnosti a bezpečnosti považujeme vo všeobecnosti za **akceptovateľné**, PP sú bližšie opísané a diskutované v časti 5.2.4. Frekvencia nežiaducich udalostí v modeli na základe štúdie POISE je mierne odlišná od bezpečnostných údajov reportovaných v časti 4.3.3, vplyv tejto nezrovnalosti v kontexte hodnotenia nákladovej efektívnosti považujeme za zanedbateľný.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Biomarkerová časť modelu (časť ochorenie pečene)

Účinnosť liečob v modeli je založená na pravdepodobnosti prechodov medzi biochemickými zdravotnými stavmi. Mortalita v biomarkerovej časti modelu bola založená výlučne na všeobecnej mortalite špecifickej pre vek a pohlavie na Slovensku (vychádza z úmrtnostných tabuliek pre rok 2022) [37]. Nadmerná mortalita súvisiaca s ochorením sa modeluje v inej časti modelu. Štruktúra mortality aplikovanej v modeli je bližšie popísaná v časti 5.2.1.

Liečba OCA ± UDCA (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo pacienti netolerujúci UDCA)

Pre liečbu OCA s titráciou dávky boli počas prvých 12 mesiacov PP medzi biomarkerovými zdravotnými stavmi založené na údajoch z POISE randomizovanej 12-mesačnej fázy (rameno s titráciou dávky OCA). Od 1. do 6. roka sú v modeli pri liečbe OCA použité PP medzi biomarkerovými stavmi podľa údajov z 5-ročnej OLE fázy štúdie POISE. Vzhľadom na nízky počet pacientov dostávajúcich monoterapiu OCA v štúdiu POISE boli v oboch populáciách použité rovnaké prechodové matice (t. j. v populácii UDCA tolerujúcich aj netolerujúcich pacientov). Po 6. roku je v modeli predpokladané, že pacienti z prvých dvoch stavov (nízke a stredné riziko PBC) už ďalej neprechádzajú do

¹² Model poskytuje výsledky aj pre OCA s fixnou dávkou 10 mg denne (využívajúce údaje z POISE 10 mg ramena), toto dávkovanie však nie je v súlade s SPC a preto výsledky voči OCA 10 mg v hodnotení neuvádzame.

stavu s vysokým rizikom (podiel pacientov v prvých dvoch stavoch sa nemení podľa PP, iba je upravený o všeobecnú mortalitu).

Liečba UDCA v monoterapii alebo bez liečby (pacienti s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo pacienti netolerujúci UDCA)

Pre pacientov na liečbe UDCA počas prvých 12 mesiacov vychádzajú PP z výsledkov randomizovanej 12-mesačnej fázy POISE (rameno s placebo). Podobne ako v prípade ramena s OCA boli použité rovnaké prechodové matice v oboch populáciách pacientov. Po prvom roku sú u pacientov na UDCA použité kalibrované PP na základe PBC špecifických údajov z literatúry s použitím informácií o 10-ročnom prežívaní bez transplantácie pečene odhadovaného podľa skóre rizika GLOBE¹³ a skóre rizika UK¹⁴ [38, 39, 40]. U pacientov bez liečby boli po 1 roku odhadované PP na základe publikácie od Corpechot et al. (2000), ktorá hodnotila účinok UDCA na progresiu fibrózy pečene v porovnaní s PBC pacientmi bez liečby [41]. Hodnoty PP po prvom roku pre jednotlivé populácie sú zobrazené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 9, Tabuľka 10).

Tabuľka 9: Prechodové pravdepodobnosti v biochemických zdravotných stavoch po prvom roku u pacientov na liečbe UDCA

Zo stavu/do stavu	Nízke riziko	Stredné riziko	Vysoké riziko
Nízke riziko	0,99	0,00	0,01
Stredné riziko	0,00	0,97	0,03
Vysoké riziko	0,00	0,00	1

Zdroj: [1, upravené podľa FEM dodaného DR]

Tabuľka 10: Prechodové pravdepodobnosti v biochemických zdravotných stavoch po prvom roku u pacientov bez liečby

Zo stavu/do stavu	Nízke riziko	Stredné riziko	Vysoké riziko
Nízke riziko	0,93	0,00	0,07
Stredné riziko	0,00	0,93	0,07
Vysoké riziko	0,00	0,00	1

Zdroj: [1, upravené podľa FEM dodaného DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia sme akceptovali, okrem prechodov v biochemických stavoch pri liečbe UDCA v prvom roku, kde sme upravili dvojité aplikovanie prechodov v biochemických zdravotných stavoch. Nastavenia spojené s dlhodobým modelovaním dlhodobé prínosu sú spojené s neistotou. Diskusiu k jednotlivým nastaveniam uvádzame v bodoch nižšie:

- V predloženom modeli sme identifikovali, že v prvom roku liečby UDCA boli pre biomarkerové zdravotné stavy aplikované PP dvojmo - podľa štúdie POISE aj podľa kalibrovaných PP z literatúry. Nastavenie sme upravili výlučne na prechody podľa POISE v prvom roku. Zmena nastavenia navyšuje ICUR o 5,6-tisíc eur v populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA.
- Aplikovanie všeobecnej mortality v modeli podľa úmrtnostných tabuliek pre rok 2022 považujeme za vhodné a akceptujeme ho.
- Štúdiu POISE považujeme za vhodný zdroj údajov pre odhadnutie PP u pacientov na liečbe OCA, hlavne využitie randomizovaných dát počas 1. roka. Využitie údajov z OLE fázy na odhad PP od 1. – 6. roka tiež akceptujeme, neistotu tu však vytvárajú skutočnosti, že OLE fáza nebola randomizovaná, kontrolovaná (neposkytuje výsledky pre rameno s komparátorom) ani zaslepená a pacienti mohli v OLE fáze POISE užívať rôzne dávky OCA (aj > 10 mg).
- Akceptujeme použitie rovnakých prechodových matíc v oboch populáciách pacientov. V štúdiu POISE bolo príliš málo pacientov netolerujúcich liečbu UDCA na spoľahlivé oddelenie liečebného efektu medzi populáciami. V klinickej praxi je predpokladaná miera zastúpenia pacientov netolerujúcich liečbu UDCA tiež veľmi nízka (podľa epidemiologických údajov z východného Slovenska 1,56% [4]), prípadné nadhodnotenie účinku v tejto populácii nepovažujeme za významné a bolo by kompenzované podhodnoteným účinkom pri pacientoch tolerujúcich liečbu.

¹³ Skóre GLOBE - medzinárodný validovaný nástroj na posúdenie prognózy podľa biochemických parametrov, na základe ktorého je možné posúdiť a rozdeliť pacientov s PBC na pacientov s nízkym alebo vysokým rizikom PBC.

¹⁴ Skóre rizika UK-PBC – skóre využívajúce informácie z UK-PBC kohorty na odhadnutie rizika, že u pacienta na UDCA sa vyskytne zlyhanie pečene vyžadujúce transplantáciu 5, 10 alebo 15 rokov od diagnózy.

- Predpoklad, že po 6. rokoch na liečbe OCA v modeli nedochádza k progresii zo stavu nízkeho a stredného rizika do stavu vysokého rizika (a tým aj k postupnej progresii do závažnejších zdravotných stavov) považujeme za akceptovateľný, ale neistý:
 - Obdobný predpoklad bol použitý aj v NICE podaní, po prvom roku liečby, pričom bol založený na údajoch UDCA, pri ktorých bola pozorovaná nízka dekompenzácia v prípade pacientov odpovedajúcich na liečbu [33, str. 504]. ERG považovala predpoklad o žiadnej progresii za otázny a nedostatočne odôvodnený, keďže určitá progresia bola pozorovaná aj pri odpovedi na liečbu. Navyše, podľa ERG tieto údaje pozorované pri pacientoch odpovedajúcich na liečbu nemusia byť aplikovateľné na pacientov, ktorí na liečbu UDCA neodpovedali alebo ju netolerovali a dostali by liečbu OCA. Klinický expert konzultovaný ERG však považoval predpoklad za klinicky plauzibilný. Podľa experta pacienti s odpoveďou na UDCA a hodnotou ALP < 1,67 x ULN majú výbornú dlhodobú prognózu bez zníženia očakávanej dĺžky života oproti všeobecnej populácii [33, str. 508]. Komisia NICE predpoklad o konštantných podieloch prijala [23, str. 12], vzhľadom na pozorovanú pretrvávajúcu odpoveď OCA v štúdiu POISE a vyjadrenie klinických expertov.
 - V dátach zo štúdie dochádza od 1. do 6. roku (údaje z OLE) v jednotlivých cykloch k zhoršeniu aj k zlepšeniu biochemických parametrov (dochádza k prechodom v oboch smeroch - do horšieho aj lepšieho zdravotného stavu, pričom nie je zrejмый trend zhoršovania sa s časom). Predložené nastavenie DR preto akceptujeme (v súlade s komisiou NICE). Nastavenie je však z dlhodobého hľadiska spojené s neistotou a nemusí dostatočne reflektovať klinickú prax.
- ERG preferovala v prípade prvých 12 mesiacov na liečbe UDCA použitie údajov z randomizovanej ročnej fázy POISE [33, str. 506], s čím súhlasíme. Pri liečbe UDCA teda akceptujeme v prvom roku použitie údajov komparátora z POISE pre odhad PP, v súlade s OCA tiež akceptujeme použitie rovnakých prechodových matíc v oboch populáciách.
- Kalibrované PP boli použité po 12 mesiacoch liečby UDCA aj v NICE podaní, metóda ich odvodenia nebola podľa ERG dostatočne odôvodnená a chýbala jej transparentnosť. V princípe však ERG súhlasila s použitím kalibrovaných PP na základe externých údajov, keďže dlhodobé dáta z POISE pre komparátora nie sú dostupné [33, str. 506-507]. Aj komisia NICE akceptovala PP na základe kalibrovaných dát DR, považovali to však za neisté [23, str. 12]. Použitie kalibrovaných PP po 12 mesiacoch liečby UDCA teda akceptujeme, sú však spojené s neistotou, nakoľko nie je jasný presný postup, akým DR použité kalibrované hodnoty odvodil a ako boli upravované. NIHO nedokázalo verifikovať správnosť použitých údajov.

Časť klinické koncové ukazovatele

Prechodové pravdepodobnosti pre túto časť modelu sú rovnaké pre liečbu OCA±UDCA aj komparátora UDCA/bez liečby a sú založené na literatúre. Niektoré PP boli prevzaté z hodnotenia NICE sofosbuviru (SOF) u pacientov s chronickou hepatitídou C [42], PP medzi DCC a HCC je založená na údajoch špecifických pre PBC [43]. Kalibračná metóda (ako popisované vyššie pri biomarkerovej časti modelu) je použitá na určenie viacerých PP (napr. zo stavu DCC do pre-LT alebo smrť). Jednotlivé hodnoty PP spolu so zdrojmi použitými DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Prechodové pravdepodobnosti medzi zdravotnými stavmi v časti klinické koncové ukazovatele

Zo stavu:	Do stavu:	Pravde-podobnosť	Čas (roky)	Štvrtročná pravdepodobnosť	Zdroj
Vysoké riziko	DCC	0,0700	1	0,0180	Kalibrovaný
	HCC	0,0140	1	0,0035	Predpokladá sa podobný prechod ako medzi DC a HCC
	Pre-LT	0,0500	1	0,0127	Kalibrovaný
DCC	Pre-LT	0,0600	1	0,0153	Kalibrovaný
	Smrť	0,1500	1	0,0398	Kalibrovaný
	HCC	0,0140	1	0,0035	(Trivedi P.J., Lammers W.J., et al., 2016)
HCC	Pre-LT	0,0400	1	0,0102	Chhatwal et al. (2013)
	Smrť	0,4300	1	0,1311	(Fattovich G., Giustina G., et al., 1997), používané staršími modelmi (Wright M., Grieve R., et al., 2006), (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011), (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)
Pre-LT	LT	0,4400	1	0,1349	Intercept internal data – OPTN PBC analýza údajov
	Smrť	0,2100	1	0,0572	Intercept internal data – OPTN PBC analýza údajov
LT	Smrť	0,2100	1	0,0572	(Shepherd J., Jones J., et al., 2007), používané NICE Single Technology Appraisal 330 (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015), Tabuľka 68
Post-LT	Rekurencia PBC	0,2250	10	0,0064	(Lindor KD., Gershwin ME., et al., 2009)
	Smrť	0,0570	1	0,0146	(Shepherd J., Jones J., et al., 2007), používané NICE Single Technology Appraisal 330 (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015), Tabuľka 68
	LT	0,0062	13	0,0001	(Neuberger J., 2003)
Rekurencia PBC	LT	0,0062	13	0,0001	Predpoklad ako pri post-LT-LT

Zdroj: [1, upravené podľa FEM dodaného DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme PP odvodené podľa chronickej hepatitídy C. ERG súhlasila v časti klinických koncových ukazovateľov s aplikovaním PP použitých v hodnotení SOF u pacientov s chronickou hepatitídou C (TA330), poukazuje však na nie úplnú konzistentnosť v štruktúre modelov a použitými PP medzi hodnoteniami SOF a OCA [33, str. 509].
- ERG akceptovala predložené kalibrované PP, avšak upozornila na chýbajúce zdôvodnenie použitých zdrojov a mala obdobné výhrady k použitiu kalibrovaných PP v prechode medzi vysokým rizikom a DCC, ako pri biochemickej časti modelu [33, str. 509].
- PP medzi viacerými zdravotnými stavmi v žiadosti na Slovensku sa líšia od PP použitých v hodnotení NICE, pričom ich DR pôvodne dostatočne nezdôvodnil. Konkrétne ide o PP medzi vysoké riziko - DCC, vysoké riziko - Pre-LT, Pre-LT - LT a Pre-LT - smrť.

V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme DR požiadali o vysvetlenie a zdôvodnenie rozdielov v použitých PP oproti hodnoteniu NICE, vrátane odôvodnenia použitých zdrojov. DR v odpovedi vysvetlil, že v SK podaní boli na odvodnenie PP transplantácie pečene (Pre-LT - LT a Pre-LT - smrť) použité údaje o transplantáciách

pečene podstúpených z dôvodu PBC z databázy UNOS (United network for Organ Sharing¹⁵). V čase podania v NICE neboli tieto špecifické dáta ohľadom transplantácie kvôli PBC dostupné. Ako zdroj údajov pre určenie PP bola použitá publikácia od Kim W. R. et al (2016) [44], v ktorej boli dostupné iba celkové údaje z amerických registrov o pacientoch podstupujúcich transplantáciu pečene, bez ohľadu na príčinné pečenevé ochorenie (t. j. boli tu zahrnutí aj pacienti s chronickou hepatitídou C alebo ochorením pečene spôsobeným nadmerným užívaním alkoholu). Zmena zdroja údajov o transplantáciách pečene mala nepriamy vplyv na odhad PP medzi stavmi vysoké riziko – DCC a vysoké riziko – Pre-LT, keďže údaje z UNOS dátovej analýzy boli použité na úpravu kalibračného procesu.

Zdôvodnenie poskytnuté DR považujeme za dostatočné, preferujeme použitie transplantčných dát špecifických pre PBC.

Pravdepodobnosť ukončenia liečby

Pravdepodobnosť ukončenia liečby bola založená na údajoch z klinickej štúdie POISE počas prvých 12 mesiacov (Tabuľka 12, Tabuľka 13). V modeli je ukončenie liečby, pozorované za 12 mesiacov v štúdiu POISE, aplikované celkovo iba v prvom cykle, čiže počas prvých 3 mesiacov liečby.

Tabuľka 12: Pravdepodobnosť ukončenia liečby v modeli v populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA

Ukončenie liečby	Pravdepodobnosť
Placebo + UDCA	4,11 %
Titrácia OCA+UDCA	9,86%

Zdroj: [1]

Tabuľka 13: Pravdepodobnosť ukončenia liečby v modeli v populácii pacientov netolerujúcich UDCA

Ukončenie liečby	Pravdepodobnosť
Bez liečby	0,00 %
Titrácia OCA	9,86%

Zdroj: [1]

Pacienti, ktorí počas prvých 3 mesiacov ukončia liečbu OCA v ramene OCA+UDCA pokračujú na liečbe UDCA v biochemických stavoch, pričom prechádzajú biochemickými stavmi na základe PP podľa UDCA po prvom roku (Tabuľka 9). Pacienti v ramene s UDCA v prípade modelovaného ukončenia liečby ostávajú na liečbe UDCA v biochemických stavoch, pričom využívajú rovnaké PP UDCA ako popísané vyššie (Tabuľka 9). V populácii pacientov netolerujúcich UDCA pacienti po ukončení liečby OCA neužívajú žiadnu liečbu a PP v biochemických stavoch sa riadia podľa údajov z literatúry popísanej vyššie (Tabuľka 10). Pre zdravotné stavy v časti klinických koncových ukazovateľov sú použité PP rovnaké ako popísané vyššie (Tabuľka 11).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpoklad nulového ukončenia liečby po aplikovaní ukončenia liečby za obdobie 12 mesiacov (v prvých 3 mesiacoch) nezodpovedá pozorovaným dátam. Preferujeme postupné ukončenie liečby v priebehu rokov, čo by viac zodpovedalo klinickej praxi, ako iba v prvých 3 mesiacoch. Predložené modelovanie ukončenia liečby nezohľadňuje výsledky analýzy OLE fázy POISE, podľa ktorých dokončilo 4 ročnú liečbu OCA 82% a 5-ročnú liečbu OCA 60% pacientov. Modelovanie ukončenia liečby podľa OLE považujeme za odôvodnené, keďže môže významne ovplyvniť náklady na liečbu a prínosy intervencie. V rámci výzvy na opravu č. 1 bol preto DR na žiadosť NIHO vyzvaný MZ SR, aby doplnil do FEM ukončenie liečby zohľadňujúce aj údaje z 5-ročného nezaslepeného pokračovania štúdie POISE. Zástupca DR v odpovedi na výzvu uviedol, že DR navrhuje ponechať pôvodné nastavenie v modeli a do modelu nezpracoval požadované údaje.

Odpoveď DR neakceptujeme, nastavenie sme upravili. Do modelu sme zapracovali postupné ukončenie liečby OCA na základe exponenciálnej funkcie, ktorá bola odvodená na základe údajov o ukončení liečby z 12-mesačnej základnej randomizovanej fázy POISE ako aj 5-ročnej OLE fázy POISE. Použili sme reportované údaje o miere zotrvaní na liečbe po 4 rokoch z OLE (namiesto reportovaných údajov po 5 rokoch), keďže medzi 4 a 5 rokom bol reportovaný výrazný pokles pacientov (Tabuľka 14), pričom z dostupných údajov nie je pokles vysvetlený a je možné, že niektorí pacienti neboli v štúdiu iba dostatočne dlho sledovaní. Na základe údajov o zotrvaní na liečbe po jednom roku a po 4 rokoch sme odhadli mieru

¹⁵ Americká organizácia spravujúca sieť na odber a transplantáciu orgánov

zotrvania na liečbe po 5 rokoch, pomocou ktorej sme odvodili exponenciálnu funkciu (Obrázok 10). Exponenciálna funkcia bola následne aplikovaná na preváženie diskontovaných nákladov aj prínosov v jednotlivých cykloch v ramene OCA. Pacienti, ktorí ukončili liečbu OCA, pokračujú na liečbe UDCA a ich prínosy aj náklady sú aplikované podľa ramena komparátora. Pôvodné nastavenie ukončenia liečby (9,86%) v ramene OCA aplikované v prvom cykle sme nastavili na hodnotu 0%, aby ukončenie liečby nebolo aplikované dvojmo.

Nastavenie NIHO je spojené s neistotou, nakoľko odhad ukončenia liečby podľa exponenciálnej funkcie nemusí zodpovedať vývoju v klinickej praxi, považujeme ho však za preferované nastavenie oproti predpokladu žiadneho ukončenia liečby od druhého cyklu navrhovaného DR. Predpokladali by sme, že na začiatku liečby (prvý rok) bude miera ukončenia liečby vyššia oproti neskorším rokom, vzhľadom na pozorované ukončenie liečby v základnej fáze POISE (90,14% pacientov dokončilo liečbu OCA po prvom roku) a v OLE fáze (4-ročnú liečbu OCA dokončilo 82% pacientov), čo exponenciálna funkcia nezohľadňuje. Nastavenie, ktoré by viac reflektovalo tento predpoklad by tiež bolo spojené s neistotou a vyžadovalo si komplexnejšie spracovanie, ktoré z obmedzených časových a kapacitných dôvodov nebolo možné zo strany NIHO vykonať. Nastavenie NIHO je preto spojené s pozitívnou neistotou, hlavne z dlhodobého hľadiska keďže toto nastavenie je pravdepodobne prísnejšie, ako by bolo pozorované v klinickej praxi. Zmenu však považujeme za adekvátnu aj v kontexte, že DR odmietol pozorované ukončenie liečby zapracovať do modelu. Zmena nastavenia navýšila ICUR o približne 35-tisíc eur oproti základnému scenáru.

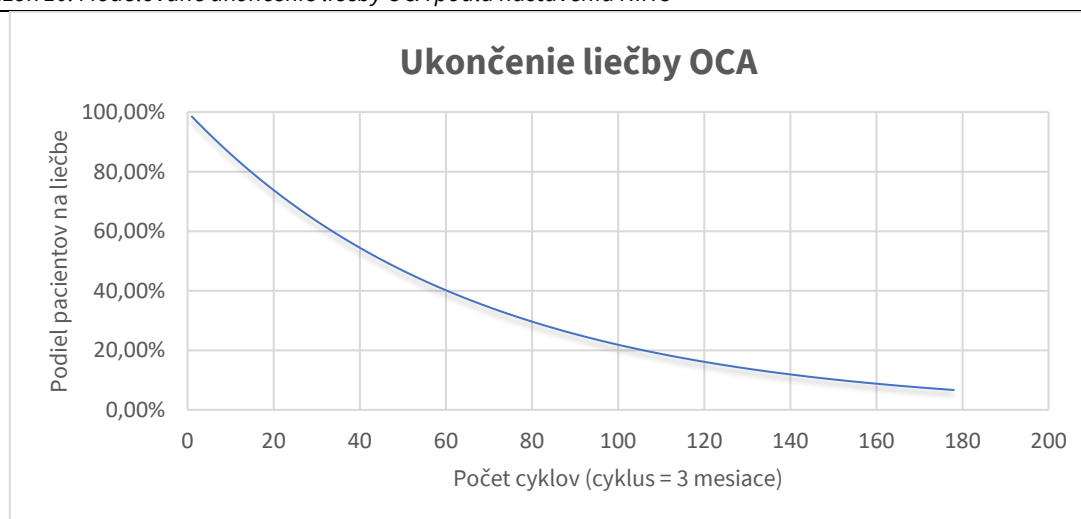
- V Anglicku predpoklad žiadneho ukončenia liečby po 12 mesiacoch považovala ERG za otázný. Podľa ERG tiež nebolo jasné, ako DR odvodil podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu a prečo bolo ukončenie liečby v modeli aplikované iba počas prvých 3 mesiacov. DR v podaní pre NICE očakával nízky vplyv ukončenia liečby na výsledok nákladovej efektívnosti.

Tabuľka 14: Údaje o zotrvaní na liečbe použité na modelovanie ukončenia liečby

	POISE (po 1 roku)	OLE (po 4 rokoch)	OLE (po 5 rokoch)	Odhad NIHO po 5 rokoch
Miera zotrvania na liečbe	90,14%	82%	60%	0,74%

Zdroj: [1]

Obrázok 10: Modelované ukončenie liečby OCA podľa nastavenia NIHO



Zdroj: [NIHO]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR nepredpokladá vyprchanie prínosu. Model predpokladá, že po 6 rokoch pacienti na OCA zostávajú v biochemických zdravotných stavoch a teda, že od tohto časového bodu nebude dochádzať k prechodom do horších stavov. Pri komparátore (liečbe UDCA alebo bez liečby) sa predpokladá postupné zhoršenie stavu (dochádza ďalej k prechodom do nepriaznivejších zdravotných stavov).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** v kontexte diskusie v časti 5.2.4 (biomarkerová časť modelu).

5.2.5. Údaje o kvalite života

Hodnoty užitočnosti a kvality života v modeli boli získané z literatúry. Z dôvodu nedostatku hodnôt špecifických pre PBC väčšinu hodnôt DR prebral z predchádzajúceho NICE hodnotenia SOF v liečbe chronickej hepatitídy C [42], kde vychádzali z britskej štúdie antivírusovej liečby pre miernu formu hepatitídy C podľa publikácie od Wright et al. (2006) [45]. Pre prvé dva biochemické zdravotné stavy (nízke riziko, stredné riziko PBC) boli použité hodnoty užitočnosti chronického pečeneového ochorenia podľa publikácie od Younossi et al. (2001) [46], ktorá hodnotila kvalitu života u pacientov s chronickým ochorením pečene. DR predpokladal rovnakú kvalitu života pacientov s abnormálnou hladinou bilirubínu ako u pacientov s kompenzovanou cirhózou, pričom s progresiou ochorenia do pokročilejších stavov klesá kvalita života.

DR v modeli zohľadnil vplyv veku na zníženie kvality života a to úpravou podľa vzorca z publikácie Ara R., Brazier E. (2010) [47]. Vplyv nežiaducich udalostí na kvalitu života nie je v modeli zahrnutý.

Hodnoty kvality života v jednotlivých stavoch v modeli sú popísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Tabuľka 15: Hodnoty užitočnosti podľa zdravotného stavu použité v predložennom modeli

Zdravotný stav	Hodnota užitočnosti	Zdroj	Poznámka DR
Nízke riziko	0,84	(Younossi ZM., Boparai N., et al., 2001)	Index zdravotných užitočností Mark II. (HUI II, Health Utilities Index Mark II.) v súvislosti s PBC
Stredné riziko	0,84	(Younossi ZM., Boparai N., et al., 2001)	HUI II v súvislosti s PBC
Vysoké riziko	0,55	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	Predpoklad: Podobne ako v prípade CC
DCC	0,45	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	Predpoklad: Rovná užitočnosť ako u chronických pacientov s HCV
HCC	0,45	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	Predpoklad: Rovná užitočnosť ako u chronických pacientov s HCV
Pred transplantáciou pečene (LT)	0,45	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	Predpoklad: Rovná užitočnosť ako u pacientov s HCC
LT/Po LT			
3 mesiace po LT	0,67	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	
6 mesiacov po LT	0,67	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	
12 mesiacov po LT	0,67	(Wright M., Grieve R., et al., 2006), použité v: (Shepherd J., Jones J., et al., 2007), (Hartwell D., Jones J., et al., 2011) a (NICE technology appraisal guidance [TA330], 2015)	
24 mesiacov po LT	0,84	(Younossi ZM., Boparai N., et al., 2001)	Stanovisko skupiny odborníkov
Recidíva PBC ("PBC re-emergence")	0,84	(Younossi ZM., Boparai N., et al., 2001)	Stanovisko skupiny odborníkov

HCV – hepatitída C

Zdroj: [1, upravené podľa modelu dodaného DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia v niektorých zdravotných stavoch **neakceptujeme**, hodnoty užitočnosti sme v nich upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Považujeme za nepravdepodobné, že by mali pacienti v stavoch s nízkym a stredným rizikom vyššiu kvalitu života, ako je kvalita života všeobecnej populácie, napriek tomu, že pacienti s PBC v skorých stavoch môžu byť asymptomatický. Nastavenie sme preto v súlade s nastavením ERG upravili na použitie hodnôt užitočnosti všeobecnej populácie upravenej o vek a pohlavie, ktoré boli v modeli dostupné a vypočítané podľa Ara R., Brazier E. (2010), keďže hodnoty užitočnosti špecifické pre SK populáciu nie sú k dispozícii. **Zmena nastavenia navyšuje ICUR o 1,2-tisíc eur oproti základnému scenáru.** Diskusiu v Anglicku uvádzame nižšie:
 - Rovnaký zdroj ako DR na Slovensku (Younossi et al., 2001) pre určenie hodnôt užitočnosti bol použitý pre prvé dva stavy (nízke riziko, stredné riziko) aj v žiadosti pre NICE. V štúdiu popísanej v publikácii od Younossi et al. (2001) boli zahrnutí pacienti s chronickým ochorením pečene z dôvodu vírusovej infekcie (hepatitída B/C), cholestatického pečňového ochorenia (PBC, Primárna sklerotizujúca cholangitída) alebo iných príčin. ERG poukázala na skutočnosť, že hodnoty sú založené na 35 pacientoch s PBC alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou, pričom nie je známy počet PBC pacientov, ich demografické charakteristiky ani liečba a odpoveď na liečbu. Z dôvodu nízkeho počtu pacientov na ktorých je odhad založený a nemožnosti zhodnotiť, či sú pacienti v tejto štúdiu porovnateľní s pacientami v hodnotení, ERG považovala použité hodnoty užitočnosti pre stavy s nízkym a stredným rizikom za neisté. Navyše, ERG považovala hodnoty v týchto stavoch za nadhodnotenú, keďže sú vyššie ako vekom upravená hodnota užitočnosti vo Veľkej Británii (United Kingdom, UK). ERG v základnom scenári upravila hodnoty v prvých dvoch stavoch podľa vekom upravených hodnôt užitočnosti všeobecnej populácie v UK [33, str. 513]. Komisia NICE akceptovala použitie údajov odvodených z literatúry napriek neistote [23, str. 13].
- **Akceptujeme** použitie hodnôt užitočnosti podľa Wright et al. (2006), ktoré boli prevzaté z NICE hodnotenia SOF u pacientov s hepatitídou C, tento zdroj bol akceptovaný v hodnotení NICE lieku Ocaliva [23, str. 13, 33, str. 513]. Rovnaké hodnoty užitočnosti boli použité pre zdravotné stavy CC, DCC, HCC aj v žiadosti pri lieku Eplusa, ktorú hodnotil NIHO [48], respektíve v predchádzajúcom konaní lieku Eplusa s číslom 15099 [49].
- **Akceptujeme** aplikované zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa publikácie Ara R., Brazier J. (2010), tento aspekt štandardne zohľadňujeme v hodnoteniach NIHO z dôvodu vyššej klinickej plauzibility.
- Vplyv nežiaducich udalostí na hodnoty užitočnosti nebol zapracovaný ani v hodnotení NICE. ERG akceptovalo nezahrnutie tohto nastavenia z dôvodu nízkeho rozdielu medzi mierou nežiaducich udalostí medzi liečbami, nízkeho očakávaného vplyvu na výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti a časového obmedzenia [33, str. 513].
Z obdobných dôvodov NIHO nevyžadovalo zapracovanie vplyvu nežiaducich udalostí na kvalitu života, **nastavenie akceptujeme**, aj keď za vhodnejšie považujeme zahrnutie vplyvu nežiaducich udalostí v modeli.

5.2.6. Náklady

Náklady na lieky

Náklady na OCA vychádzajú z požadovanej úhrady za balenie, v prípade UDCA boli odvodené z úhrady za balenie lieku URSOMED 500 mg, cps dur 100x500 mg na základe zoznamu kategorizovaných liekov k 08/2023 (Tabuľka 16). Dávkovanie bolo v modeli založené na dávkovaní v štúdiu POISE.

Pri liečbe OCA pacienti v modeli začínajú na dávke 5 mg jedenkrát denne počas prvých 6 mesiacov, následne je u časti pacientov (■%) titrovaná dávka na 10 mg denne, podiel pacientov s titráciou dávky vychádza zo štúdie POISE. U pacientov bez titrácie dávky sú náklady založené na predpoklade 100% adherencii na liečbe. Pri pacientoch s titráciou dávky sú náklady odlišujú v prvom polroku a po ňom, pričom počet dní na liečbe vychádza z údajov štúdie POISE (Tabuľka 17).

DR počíta náklady na UDCA cez dennú dávku pozorovanú v štúdiu POISE (15,4 mg/kg v ramene s UDCA a 16,7 mg/kg v ramene OCA+UDCA), pričom do výpočtu je zahrnutá priemerná váha pacienta, cena prepočítaná na mg liečiva a počet dní na liečbe (Tabuľka 17).

V populácii pacientov netolerujúcich UDCA sú modelované iba náklady na liečbu OCA, pričom u pacientov bez liečby nie sú modelované náklady na liečbu.

Náklady sú v modeli aplikované kvartálne na jednotlivé cykly, pričom náklady na lieky sú modelované iba v biochemických zdravotných stavoch (t. j. stavy nízke, stredné a vysoké riziko PBC).

Tabuľka 16: Úhrada za balenie liekov použitých v modeli

Názov lieku a veľkosť balenia	Úhrada za balenie
OCALIVA 30 x 5 mg flm tbl	2 735,58 €
OCALIVA 30 x 10 mg flm tbl	2 830,32 €
Kyselina ursodeoxycholová; p.o., 500 mg (100 ks) 5292B, URSOMED 500 mg, cps dur 100x500 mg (blis.PVC/Al)	39,95 €

Zdroj: [1]

Tabuľka 17: Ročné náklady na lieky v modeli

Liečba	Jednotková dávka	Počet dní liečby	Cena za miligram	Celkové náklady/rok (€)	Poznámka DR/Zdroj
Liečba OCA + UDCA, bez titrácie dávky – pacienti ostanú na 5 mg dávke					
OCA	5 mg	365	18,24	33 283 €	Predpoklad založený na jednotkovej cene a 100% adherencii k liečbe
UDCA	16,7 mg/kg	326	0,0008	304 €	Štúdia POISE (Nevens F., Andreone P., et al., 2016)
Celkovo – bez titrácie				33 587 €	
Liečba OCA + UDCA, titrácia dávky z 5 mg na 10 mg					
OCA	5 mg počas 0-6 mesiacov	179,40 (=358,80/2)	18,55	16 641 €	Štúdia POISE (Nevens F., Andreone P., et al., 2016)
	10 mg počas 6-12 mesiacov	179,40 (=358,80/2)	9,60	17 218 €	
	10 mg počas rokov 1+	358,80	9,60	34 436 €	
UDCA	16,7 mg/kg každý rok	358,80	0,0008	334 €	
Liečba UDCA v monoterapii					
UDCA	15,4 mg/kg	■	0,0008	297 €	Štúdia POISE (Nevens F., Andreone P., et al., 2016)

Zdroj: [1, upravené podľa modelu predloženého DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zdroje a výpočet použité na modelovanie nákladov na lieky **akceptujeme**. Úhradu UDCA sme porovnali s údajmi v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) k 10/2023 [50], úhrada sa nezmenila a zhoduje sa s úhradou použitou v modeli. Titrácia dávky pri UDCA je v súlade s SPC lieku Ocaliva [16], podľa ktorého po pól roku môže dôjsť k zvýšeniu dávky u pacientov, ktorí nedosiahli adekvátne zníženie ALP a/alebo celkového bilirubínu (a ktorí liečbu tolerujú). Ako zdroj pre určenie podielu titrovaných pacientov ako aj počet dní na liečbe DR uvádza štúdiu POISE, čo ako zdroj akceptujeme, údaje sme však nedokázali overiť. Nepredpokladáme ich významný dopad na výsledok hodnotenia. V prípade OCA netitrovaných pacientov DR predpokladá 100% adherenciu k liečbe. Aj keď v klinickej praxi

predpokladáme, že adherencia bude menšia (nebude 100%), použité nastavenie považujeme za konzervatívne a preto ho akceptujeme.

Spôsob, akým DR počítal ročné náklady na UDCA (cez náklad na mg liečby, dávku mg/kg a váhu pacienta) poskytuje mierne odlišné výsledky ako spôsobu výpočtu na základe dávkovania v SPC - podľa SPC pacienti s telesnou hmotnosťou 69,8 kg by užívali dávku 1000 mg denne [36]. Rozdiel vo výsledku ICUR v závislosti od spôsobu výpočtu je však zanedbateľný (v desiatkach eur), spôsob a výpočet DR sme preto **akceptovali**.

Náklady na následnú liečbu

Následná liečba nie je v modeli predpokladaná. U pacientov, ktorí počas prvých 3 mesiacov ukončia liečbu OCA v ramene OCA+UDCA sú modelované náklady na UDCA, pokiaľ sú v biochemických zdravotných stavoch. U pacientov na UDCA, ktorí ukončia liečbu v prvých 3 mesiacoch sú modelované náklady na liečbu UDCA naďalej, v biochemických zdravotných stavoch.

V prípade ukončenia liečby u pacientov netolerujúcich UDCA (pacienti na liečbe OCA v monoterapii alebo pacienti bez liečby) nie sú modelované žiadne náklady na lieky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, počas hodnotenia sme neidentifikovali inú liečbu, ktorá by bola používaná po zlyhaní liečby OCA/UDCA.

Zahrnutie nespotrebovaných balení (z angl. wastage)

DR nepredpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Štandardne aplikujeme zahrnutie odpadu za lieky s perorálnym podaním vo forme pripočítania nákladov na polovicu nespotrebovaných balení, čím zohľadňujeme, že pri ukončení liečby ostáva v priemere polovica nespotrebovaných balení, ktorá už z verejného zdravotného poistenia (VZP) bola uhradená. Do modelu sme v prípade OCA zapracovali tieto náklady. Jednotlivé náklady na balenia liekov (5/10mg) sme vynásobili podielom titrovaných alebo netitrovaných pacientov a tiež podielom diskontovaných a nediskontovaných nákladov na lieky pre zohľadnenie diskontácie. Zmena nastavenia navyšuje ICUR o približne 250 eur.

Pri UDCA sme pôvodné nastavenie DR ponechali, nakoľko predpokladáme, že vzhľadom na nízku úhradu UDCA by mala zmena nastavenia zanedbateľný vplyv na ICUR a liečba UDCA je modelovaná v ramene intervencie (OCA+UDCA) aj komparátora (UDCA).

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na nežiaduce udalosti a ochorenie

DR vychádzal pri určení nákladov na zdravotnú starostlivosť súvisiacu s ochorením z databázy jednotkových nákladov Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZSR) [51]. Údaje o spotrebe zdravotnej starostlivosti v zdravotných stavoch nízke, stredné a vysoké riziko DR získal začiatkom roka 2023 z dvoch kliník liečiacich pacientov s PBC - Interná klinika, fakultná nemocnica Nitra II a Interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice. Na základe týchto údajov DR vypočítal ročné náklady na vyššie spomínané zdravotné stavy. Náklady na ostatné zdravotné stavy ako DCC, HCC, transplantácia pečene a po transplantácii pečene boli prevzaté z podania lieku Epclusa [52]. Pre zdravotný stav pred transplantáciou DR predpokladal rovnaké náklady ako pre stav DCC.

Náklady na liečbu nežiaducich udalostí DR počíta iba pre pruritus, liečba únavy a nevoľnosti je podľa DR nepravdepodobná a preto nepočíta s nákladmi na tieto nežiaduce udalosti. Pri liečbe pruritu DR predpokladá liečbu v trvaní 3 mesiace, pričom ako terapeutické možnosti uvádza perorálne antihistaminiká. U pacientov, ktorí netolerujú UDCA a ktorí nepodstúpili liečbu neboli brané do úvahy žiadne nežiaduce udalosti.

Tabuľka 18: Náklady na manažment ochorenia

Zdravotný stav	Ročné náklady (€)
Nízke riziko	95,34 €
Stredné riziko	149,93 €
Vysoké riziko	210,43 €
DCC	4 482,00 €
HCC	18 298,00 €
Pred LT (koncové štádium)	4 482,00 €
LT	75 900,00 €
Recidíva PBC ("PBC re-emergence")*	95,34 €
Sledovanie po LT - rok 1	15 180,00 €
Sledovanie po LT - rok 12	12 144,00 €

Zdroj: [1]

Tabuľka 19: Náklady na nežiaduce udalosti – Pruritus

NÚ	Náklady
Liečba pruritu počas 3 mesiacov	14,68 €

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie nákladov na nežiaduce udalosti **akceptujeme**, ich vplyv na výsledok je veľmi nízky. Akceptujeme tiež použité náklady na manažment ochorenia, zdroje nákladov pre viaceré zdravotné stavy boli prevzaté z podania lieku Eclusa, kde boli v minulosti akceptované NIHO a MZ SR. Aj keď sú tieto náklady zo staršieho dátumu podania, považujeme ich za akceptovateľné, v nastavení sme neidentifikovali závažné nedostatky, ktoré by mali významný vplyv na ICUR.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorý výsledky prepočítava takmer okamžite. Model považujeme za dostatočne transparentný a vyhovujúci. Viaceré nastavenia a aspekty neboli dostatočne vysvetlené vo farmako-ekonomickom rozbere, pochopenie modelu bolo preto náročnejšie.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný ekonomický model dodaný DR v rámci žiadosti. Výsledky sú uvedené v tabuľkách nižšie, jednotlivo pre porovnanie OCA+UDCA voči UDCA a OCA voči žiadnej liečbe, v závislosti od populácie pacientov (nedostatočná odpoveď na UDCA/netolerujúci UDCA). OCA+UDCA je v základnom scenári nákladovo efektívna voči UDCA s ICUR ■■■-tisíc eur / 1 QALY. OCA v monoterapii je voči žiadnej liečbe nákladovo efektívna s ICUR ■■■-tisíc eur/ 1 QALY.

Tabuľka 20: Výsledky základného scenára predloženého DR v populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA

Výsledky	OCA + UDCA	UDCA
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
Celkové QALY	■	■
Náklady (v €)		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Náklady na manažment ochorenia	■	■
spolu	■	■
OCA + UDCA vs UDCA		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■ €
ICUR		■ €/QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		201 887 €/QALY**

* doplnené NIHO

** uvádzame odhadovanú prahovú hodnotu pre rok 2024, keďže predpokladáme rozhodnutie o kategorizácii lieku Ocaliva v roku 2024

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 21: Výsledky základného scenára predloženého DR v populácii pacientov netolerujúcich UDCA

Výsledky	OCA	Bez liečby
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
Celkové QALY	■	■
Náklady (v €)		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Náklady na manažment ochorenia	■	■
spolu	■	■
OCA vs bez liečby		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■ €
ICUR		■ €/QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		201 887 €/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že OCA+UDCA/OCA v monoterapii je nákladovo efektívna voči komparátoru UDCA/bez liečby pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Zmena počiatočného podielu pacientov vstupujúcich do modelu v biochemických zdravotných stavoch podľa údajov zo štúdie POISE použitých v NICE hodnotení lieku Ocaliva.

- Aplikovanie prechodových pravdepodobností v prvom roku liečby na UDCA iba podľa údajov z POISE.
- Úprava ukončenia liečby v modeli podľa exponenciálnej funkcie odvodennej na základe údajov z 12-mesačnej randomizovanej fázy aj 5-ročnej OLE fázy POISE.
- Zmena hodnôt užitočnosti v zdravotnom stave s nízkym a stredným rizikom PBC podľa všeobecnej populácie (upravenej o vek a pohlavie).
- Zapracovanie nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia OCA.
- Zmena nastavenia ukončenia liečby OCA – použitie exponenciálnej funkcie na odhad postupného ukončenia liečby v jednotlivých cykloch namiesto jednorazového aplikovania ukončenia liečby za 12 mesiacov v prvom cykle.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuliek nižšie, OCA+UDCA dosahuje ICUR voči UDCA na úrovni **182-tisíc eur / 1 QALY** a liečba OCA v monoterapii dosahuje voči žiadnej liečbe ICUR na úrovni **128-tisíc eur / 1 QALY**, a preto je nákladovo efektívna podľa legislatívnych požiadaviek pri požadovanej úhrade (odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024 je 201 887/ 1 QALY).

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 22: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO- populácia pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA

Výsledky	OCA + UDCA	UDCA
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
Celkové QALY	■	■
Náklady (v €)		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Náklady na manažment ochorenia	■	■
spolu	■	■
OCA + UDCA vs UDCA		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR	182 009 €/QALY	
Prahová hodnota - násobok *	10	
Prahová hodnota - v eur *	201 887 €/QALY	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 23: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO- populácia pacientov netolerujúcich UDCA

Výsledky	OCA	Bez liečby
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
Celkové QALY	■	■
Náklady (v €)		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na nežiaduce udalosti	■	■
Náklady na manažment ochorenia	■	■
spolu	■	■
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■ €
ICUR		127 828 €/QALY
Prahová hodnota - násobok *		10
Prahová hodnota - v eur *		201 887 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 24: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z požadovanej úhrady, ktorá vykompenzuje túto neistotu. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Modelovanie prínosu intervencie je založené výlučne na zlepšení surogátnych ukazovateľov (biomarkerov ako ALP a celkový bilirubín), čo je spojené s neistotou, hlavne z hľadiska dlhodobého prínosu.
- Predpoklad v modeli, že po 6. roku na liečbe OCA nedochádza k progresii zo stavu nízkeho a stredného rizika do stavu vysokého rizika (a tým aj k postupnej progresii do závažnejších zdravotných stavov) považujeme z dlhodobého hľadiska za neistý a nemusí dostatočne reflektovať realitu v klinickej praxi.
- Na odvodenie prechodových pravdepodobností od 1. do 6. roka na liečbe OCA boli použité údaje z OLE fázy POISE, ktorá mala nerandomizovaný, nekontrolovaný a nezaslepený dizajn a pacienti mohli užívať aj vyššie dávky OCA (>10 mg).

Pre komparátora (UDCA/bez liečby) neboli údaje z OLE pre dizajn štúdie dostupné a po 1. roku boli použité kalibrované prechodové pravdepodobnosti na základe údajov z literatúry. Použitie kalibrovaných prechodových pravdepodobností na základe údajov z literatúry je spojené s neistotou, nakoľko nie je jasný presný postup, akým DR použité kalibrované hodnoty odvodil a ako boli upravované, údaje sme nedokázali plne overiť.

- Pravdepodobnosť prechodu zo stavu vysokého rizika do stavu dekompenzovanej cirhózy je spojená s neistotou kvôli spojeniu stavov kompenzovanej cirhózy a abnormálneho bilirubínu do jedného zdravotného stavu (vysoké riziko PBC).
- Pozitívnu neistotu predstavuje nastavenie zotrvania pacientov na liečbe OCA v modeli, pokiaľ sú v biochemických zdravotných stavoch (všetkých troch), čo sa odlišuje od navrhovaného indikačného obmedzenia, podľa ktorého má po jednom roku liečby OCA dôjsť k prehodnoteniu účinku liečby a k potencionálnemu ukončeniu liečby v prípade nedostatočnej biochemickej odpovede.
- Modelovanie ukončenia liečby podľa nastavenia NIHO na základe exponenciálnej funkcie je tiež spojené s pozitívnou neistotou (hlavne z dlhodobého hľadiska), nastavenie pravdepodobne zhoršuje primerané výsledky nákladovej efektívnosti intervencie.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pri navrhovanej úhrade OCA predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Ocaliva v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, čo zodpovedá čistému dopadu v tretí rok od kategorizácie v prípade nezohľadnenia úhrady lieku Ocaliva na výnimky v nahrádzanej liečbe. So zohľadnením nahrádzania úhrady na výnimku, odhadujeme čistý dopad vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so strednou mierou neistoty z dôvodu nejistej miery penetrácie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

V modeli dopadu na rozpočet DR predpokladá vstup lieku Ocaliva do kategorizácie od 15.3.2024. Keďže však model má 3-mesačné cykly a DR počíta nových pacientov od 15.3.2024, model zodpovedá situácii kategorizovania lieku od 1.1.2024. Výsledky v kalendárnych rokoch sú tak totožné ako v 12-mesačných obdobiach.

Pacienti sú do modelu nasadzovaní postupne počas piatich rokov na základe odhadovanej penetrácie trhu. Náklady na liek sú vypočítané podľa navrhovanej úhrady za balenie a podľa dávkovania v SPC a je uvažovaná titrácia lieku u ■% pacientov.

Počet pacientov DR odvodzuje pomocou dát vyžiadovaných od NZCI (Národné centrum zdravotníckych informácií) o počte pacientov s diagnózou PBC (K74.3), ktorí užívajú UDCA. Údaje, ktoré DR používa, sú za plávajúci rok od 10/2021 do 09/2022. Z literárnych údajov potom používa podiel pacientov, ktorí sú non-respondéri alebo netolerujú UDCA (teda spĺňajú požadované indikačné obmedzenie) [53]. Počet vhodných pacientov DR znižuje o pacientov po dekompenzačnej príhode, pričom používa údaj o kumulatívnej 10-ročnej incidencii u non-respondérov z medzinárodnej štúdie [54].

Ročný prírastok pacientov 5,85% DR odvodzuje z údajov za posledné roky z účtu poistenca NCZI DR. V každom nasledujúcom roku predpokladá nárast počtu pacientov vhodných na liečbu OCA o 5,85% oproti počtu pacientov vhodných v predchádzajúcom roku. Výpočty sú zhrnuté v tabuľke (Tabuľka 25).

Tabuľka 25: Počty pacientov vhodných na OCA podľa DR

	podiel	počet
Prevalentní pacienti s PBC v SR 2022		1 095
UDCA non-respondéri (27,9%) + netolerujúci (1,56%)	29,46%	323
Kontraindikovaní (DCC/príhoda)	32,40%	104
Prevalentní vhodní na OCA v 2022		219
Nárast počtu vhodných pacientov v 2023	5,85%	13
Nárast počtu vhodných pacientov v 2024	5,85%	13
Nárast počtu vhodných pacientov v 2025	5,85%	15
Nárast počtu vhodných pacientov v 2026	5,85%	15
Nárast počtu vhodných pacientov v 2027	5,85%	16
Nárast počtu vhodných pacientov v 2028	5,85%	17

Zdroj: [1]

V modeli je použitá navrhovaná úhrada v prípade zaradenia do ZKL vo výške 2 735,58 € za 1 balenie 30x5mg a 2 830,32 € za 1 balenie 30x10mg. DR v nahrádzanej liečbe (aktuálny výnimkový režim) používa úhradu s 30%-nou zľavou oproti navrhovanej úhrade (1 914,91 € za 5mg balenie a 1 981,22 € za 10mg balenie), čo je s ohľadom na legislatívu (§ 88 Zákona 363/2011 ods. 16 písm d) považované za štandardnú zľavu vo výnimkovom režime.

Zotrvanie na liečbe v modeli dopadu na rozpočet je odvodené z počtu pacientov na liečbe v modeli nákladovej efektivity. Podiel pacientov zotrvávajúcich na liečbe sa uplatňuje od nultého cyklu.

DR odhaduje penetráciu v prvom až piatom roku na ■■■%, ■■■%, ■■■%, ■■■% a ■■■%. Po uplatnení tejto penetrácie na celkový počet vhodných pacientov v danom roku DR získal celkový počet pacientov na liečbe, ktorý uvádzame v tabuľke (Tabuľka 26).

DR predpokladá, že počet nových pacientov, ktorí užívajú OCA vďaka schváleniu výnimky v zdravotnej poisťovni bude v prvý rok ■■■ a nasledujúce roky ■■■. DR pracuje s predpokladom, že v 2024 bude ■■■ pacientov na liečbe OCA z predchádzajúceho obdobia (tzv. rozlíčení pacienti).

DR v predložennom FER porovnáva výsledky scenára so zaradením lieku Ocaliva do ZKL DR so scenárom bez zaradenia do ZKL a pokračovaním vo výnimkovom režime (u časti pacientov). V NIHO prístupe preferujeme pohľad z perspektívy potenciálnych pacientov na liečbe OCA, preto sme štruktúru uvádzania výsledkov upravili už v základnom scenári DR.

DR vo FER, v tabuľke 29 aplikoval nesprávne hodnoty nákladov na UDCA (použil iné počty pacientov začínajúcich liečbu pri nahrádzanej liečbe ako pri kategorizovaní OCA). Aby sme odstránili tento nedostatok, už v základnom scenári DR uvádzame dopady bez zarátania UDCA (OCA sa používa ako prídavná liečba). Rozdiel v nákladoch na UDCA by bol daný len potenciálne rozdielnym zotrvaním na liečbe. Vzhľadom na nízke náklady UDCA tento aspekt však považujeme za zanedbateľný.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa modelu DR rozpočítané na roky sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 26).

Tabuľka 26: Odhad dopadu na rozpočet podľa modelu DR rozpočítaný na roky, zohľadnená úhrada na výnimky

	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti začínajúci liečbu	■	■	■	■	■
Pacienti pokračujúci v liečbe z predošlého roku	■	■	■	■	■
Spolu liečených pacientov v danom roku	■	■	■	■	■
Hrubý dopad (náklady na OCA)	■	■	■	■	■
Nahrádzaná liečba					
Počet pacientov na výnimkovej liečbe OCA	■	■	■	■	■
Podiel pacientov na výnimkovej liečbe OCA	■	■	■	■	■
Náklady na OCA vo výnimkách	■	■	■	■	■
Čistý dopad (náklady na OCA po odrátaní výnimiek)	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady o podiele non-respondérov, pacientov netolerujúcich UDCA, podiele kontraindikovaných pacientov a počte výnimkových pacientov. Tiež akceptujeme použité výšky úhrady.

Neakceptujeme výpočet nárastu prevalencie (vo FER označovaný ako nárast incidencie). Použitý údaj 5,85% odvodený na základe zmeny počtu pacientov na liečbe UDCA je málo výpovedný, pretože do výpočtu neboli zahrnuté úmrtia pacientov a ďalšie dôvody ukončenia liečby. Preferujeme použitie údajov o incidencii ochorenia, uvádzané v EASL 2017, konkrétne incidenciu na úrovni 1,5/100 000. Na túto hodnotu uplatňujeme údaj o podiele indikovaných a kontraindikovaných pacientov a penetráciu podľa DR.

Aplikujeme rozdelenie na prevalentných pacientov vhodných na OCA a incidentných pacientov vhodných na OCA. Spôsob výpočtu sme preto upravili.

- Prevalentní pacienti vhodní na OCA:** Predpoklad o počte pacientov s PBC v roku 2022 sme upravili na 1 113 podľa údajov z účtu poistenca za rok 2022 namiesto údajov za plávajúci rok Q4/2021-Q3/2022. Tento počet sme navýšili o predpokladaný rast o incidenciu v roku 2023 (zjednodušený predpoklad). Ku dňu potenciálneho zaradenia do ZKL predpokladáme celkovo 238 pacientov vhodných na liečbu. Penetráciu ponechávame v rozpätí predloženom DR (■% - ■%). Predpokladáme, že v prvom roku začne liečbu ■% vhodných pacientov a v druhom roku ďalších ■%. Od tretieho roka tak už bola dosiahnutá maximálna penetrácia pri prevalentnom ramene a liečbu spolu začalo ■% pacientov. Ďalší pacienti z tohto ramena liečbu nezačnú.
- Incidentní pacienti vhodní na OCA:** Pri miere incidencie na úrovni 1,5 pacienta / 100-tisíc obyvateľov očakávame ročne približne 81 novodiagnostikovaných pacientov s PBC. Po prepočte bude z nich vhodných na liečbu OCA okolo 16 pacientov. Penetráciu ponechávame v rozpätí predloženom DR (■% - ■%). Očakávame však, že už v 3. roku bude dosiahnutá maximálna penetrácia pri novodiagnostikovaných pacientoch. To znamená, že v 3. roku ■% z incidentného ramena začne liečbu OCA.

Neakceptujeme mieru titrácie vo výške ■■■%. Nastavili sme ju na ■■■% v súlade s farmako-ekonomickým modelom.

Neakceptujeme spôsob započítavania kvartálov do rokov. Pre zjednodušenie a prehľadnosť modelu sme odhadovaný vstup lieku Ocaliva do ZKL posunuli na 1.4.2024. Tento predpoklad považujeme za pravdepodobný. Kvartály sú takto v súlade s kalendárnymi rokmi, čo umožňuje presnejšie odhadnúť dopad na rozpočet v jednotlivých rokoch.

Neakceptujeme spôsob nastavenia zotrvania pacientov na liečbe. Do modelu sme aplikovali zotrvanie na liečbe pomocou exponenciálnej funkcie, ktorá bola použitá v NIHO nastavení farmako-ekonomického modelu (diskutované v časti 5).

Tabuľka 27: Odhad penetrácie a počtu pacientov podľa NIHO

	1. Rok	2. Rok	3. Rok	4. Rok	5. rok
Penetrácia pri incidentných pacientoch vhodných na liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Penetrácia pri prevalentných pacientoch vhodných na liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Začínajúci z prevalentného ramena	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Začínajúci z incidentného ramena	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Celkový počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

V NIHO nastavení uvažujeme o dvoch nastaveniach – pri zohľadnení nahrádzania výnimkovej liečby a bez jej zohľadnenia.

Pri navrhovanej úhrade OCA predpokladáme sumárnu úhradu VZP za liek Ocaliva v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, čo zodpovedá aj čistému dopadu v tretí rok od kategorizácie v prípade nezohľadnenia úhrady lieku Ocaliva na výnimky v nahrádzanej liečbe. So zohľadnením nahrádzania úhrady na výnimku, odhadujeme čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur. Odhad je spojený so strednou mierou neistoty v dôsledku nejistej miery penetrácie.

Tabuľka 28: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO rozpočítaný na roky, zohľadnená úhrada na výnimky

	2024	2025	2026	2027	2028
Pacienti začínajúci liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Pacienti pokračujúci v liečbe z predošlého roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu liečených pacientov v danom roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Hrubý dopad (náklady na OCA)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Nahrádzaná liečba					
Počet pacientov na výnimkovej liečbe OCA	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Podiel pacientov na výnimkovej liečbe OCA	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na OCA vo výnimkách	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad (náklady na OCA po odrátaní výnimiek)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 29: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO rozpočítaný na obdobia, zohľadnená úhrada na výnimky

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Pacienti začínajúci liečbu	■	■	■
Pacienti pokračujúci v liečbe z predošlého roku	■	■	■
Spolu liečených pacientov v danom roku	■	■	■
Hrubý dopad (náklady na OCA)	■	■	■
Nahrádzaná liečba			
Počet pacientov na výnimkovej liečbe OCA	■	■	■
Podiel pacientov na výnimkovej liečbe OCA	■	■	■
Náklady na OCA vo výnimkách	■	■	■
Čistý dopad (náklady na OCA po odrátaní výnimiek)	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos OCA v zlepšení biochemických parametrov, ktoré ovplyvňujú vývoj ochorenia. Zlepšenie kvality života sa nepreukázalo. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie OCA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Pre pacientov s PBC, ktorí netolerujú liečbu UDCA alebo nedosahujú dostatočnú klinickú odpoveď na liečbu UDCA, neexistuje momentálne žiadna druhá línia liečby. Pre lekárov je preto implementácia OCA rozšírením terapeutických možností. Neidentifikovali sme žiadne informácie o vplyve implementácie OCA na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie OCA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Liečba OCA bude dostupná pre dospelých pacientov s PBC, ktorí spĺňajú indikačné kritériá, v centrách uvedených v indikačnom obmedzení. Pacienti, ktorí nie sú dispenzarizovaní v týchto centrách, môžu mať horší prístup k liečbe.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008;)

OCA je podávaná v tabletkovej forme v domácom prostredí. Podľa SPC je pri liečbe potrebné sledovanie hladín pečeňových markerov. Rovnako sa postupuje aj pri liečbe samotnou UDCA, preto nepredpokladáme zvýšenie organizačnej záťaže v tejto oblasti.

Cieľom liečby OCA je zlepšiť celkový stav ochorenia a tým znížiť riziko hospitalizácií, nutnosti transplantácie a úmrtia. Predpokladáme preto zníženie organizačnej záťaže spojenej s týmito udalosťami.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Navrhnuté preskripčné obmedzenie oprávňuje predpisovať OCA lekárov so špecializáciou hepatológ (HEP) v určených centrách. Pre splnenie indikačného obmedzenia sú dané biochemické parametre (sérová aktivita ALP \geq 1,67 ULN a/alebo zvýšená sérová koncentrácia celkového bilirubínu do dvojnásobku ULN).

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Oslovená pacientska organizácia uvádza, že nepoznajú pacientov, ktorí by mali s predmetným liečivom skúsenosti. Pacienti očakávajú od intervencie zlepšenie stavu, ktoré im umožní v čo najkratšom čase návrat do normálneho života bez výrazných obmedzení počas liečby. Neočakávajú nevýhody v súvislosti s intervenciou.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Aktuálne je jedinou hradenou liečbou PBC UDCA. Informácie získané v priebehu hodnotenia nenaznačujú, že existujú skupiny pacientov, ktorí by nemali prístup k tejto liečbe.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu OCA na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v klinických parametroch však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s komparátorom.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

PBC je chronické nevyliciteľné ochorenie. Je potrebné pacientom komunikovať, že liečba OCA je dlhodobá a pre adekvátnu kontrolu ochorenia je dôležitá vysoká adherencia.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

OCA sa podáva dospelým pacientom. Neexistujú údaje o užívaní OCA v priebehu tehotenstva a dojčenia. SPC odporúča počas tehotenstva vyhnúť sa užívaniu OCA a zvážiť pomer rizika pre dieťa a prínosu pre matku počas dojčenia. U pacientov užívajúcich súčasne warfarín a OCA môže dôjsť k zníženiu INR, preto je potrebné monitorovať INR (International Normalised Ratio, medzinárodný normalizovaný pomer) a prispôsobiť dávku warfarínu.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Autori klinickej časti:

časť 1-3:

Dott. Diana Sziváková; Mgr. Marek Juračka

časť 4:

Mgr. Marek Juračka

časť 7:

Mgr. Katarína Colotková

Autori farmako-ekonomickej časti:

časť 5:

Mgr. Marek Juračka

časť 6:

Mgr. Katarína Colotková; Daniel Kozák, M.Sc.

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1-3, 4 a 7):

MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 – 6):

Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Pacientske organizácie:

OZ Šanca pre pečeň: Ivana Šabová

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Juracka M., Szivakova D., Colotkova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo kyselina obeticholová (Ocaliva) na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 50; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Ocaliva a jeho prílohy; ID konania 29074; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29074>.
- [2] Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C et al. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67(1): 145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
- [3] Fejfar T, Vaňásek T, Hůlek P et al. Primární biliární cholangitida – doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu. *Gastroent Hepatol* 2018; 72(2): 109–118. doi: 10.14735/amgh2018109.
- [4] Drazilova S, Babinska I, Gazda J, Halanova M, Janicko M, et al. Eastern Slovakia PBC Group. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in Eastern Slovakia. *International Journal of Public Health*. 2020. Swiss School of Public Health (SSPH+) 2020. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01391-6>
- [5] Mayo Clinic; Primary biliary cholangitis - Symptoms and causes; 2023. Dostupné 08/2023 z odkazu <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-biliary-cholangitis/symptoms-causes/syc-20376874>
- [6] Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016;6: 25906.
- [7] Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, Jewell LD, Wanless I, Heathcote EJ, et al. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1476–1479.
- [8] Webb GJ, Ryan RP, Marshall TP, Hirschfield GM. The Epidemiology of UK Autoimmune Liver Disease Varies With Geographic Latitude. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;19(12):2587–2596. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.029. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493696; PMCID: PMC8661127.
- [9] Pares A, Caballeria L, Rodes J (2006) Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 130:715–720. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.029><https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.029>
- [10] Horák J., Vaňásek T., Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP - PBC (primární biliární cirhóza), PSC (primární sklerozující cholangitida), Schváleno Výborem ČHS 1/2010, dostupné z: www.ceska-hepatologie.cz
- [11] Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *PatholInt* 2010;60:167–174.
- [12] Friedrich-Rust M., Rosenberg W. et al., Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 09/2010; 10:103. Dostupné online 09/2023 z odkazu: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944336>
- [13] Lindor, Keith D.*; Bowlus, Christopher L.; Boyer, James; Levy, Cynthia; Mayo, Marlyn. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 69(1):p 394-419, January 2019. | DOI: 10.1002/hep.30145
- [14] Lindor, Keith D.*; Bowlus, Christopher L.; Boyer, James; Levy, Cynthia; Mayo, Marlyn. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 75(4):p 1012-1013, April 2022. | DOI: 10.1002/hep.32117
- [15] Brůha R, Fejfar T, Fraňková S, Husová L, Husa P, Hůlek P, Šperl J, Urbánek P, Vaňásek T, Vítek L. Primární biliární cholangitida (PBC) – aktualizace doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu. *Gastroent Hepatol* 2022; 76(2): 143– 144. doi: 10.48095/ccgh2022143.
- [16] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ocaliva; dostupné 08/2023 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocaliva-epar-product-information_sk.pdf
- [17] EMA; Ocaliva, dostupné 08/2023 z odkazu <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva>
- [18] EMA, Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization, 2019, dostupné 08/2023 z odkazu https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-ocaliva-obeticholic-acid_en.pdf
- [19] Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30980847.
- [20] NCZI, Účet poistenca, rok 2022, dostupné online 09/2023 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [21] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov, 1.9.2023 – 30.9.2023, dostupné online 09/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

- [22] SUKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Ursosan; dostupné 08/2023 z odkazu https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=8562D
- [23] NICE; Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis, Technology appraisal guidance [TA443]; dostupné 08/2023 z odkazu <https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/chapter/1-Recommendations>
- [24] Státní ústav pro kontrolu léčiv; Rozhodnutí, Sp. zn. SUKLS211772/2021, 5.4.2022
- [25] Intercept, Press release, June 3 2022, dostupné online 09/2023 z odkazu: <https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/intercept-announces-new-clinical-trial-and-real-world-outcomes>
- [26] ŠÚKL, DHPC, Ocaliva® (kyselina obeticholová): nová kontraindikácia liečby primárnej biliárnej cholangitídy (PBC) u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene alebo dekompenzáciou pečene v anamnéze, dostupné online 09/2023 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhpc?page_id=2155
- [27] Štúdia 747-201: Kowdley V. K., Luketic V. et al., A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis, *Hepatology* 67(5):p 1890-1902, May 2018, DOI: 10.1002/hep.29569
- [28] Štúdia 747-202: Hirschfield M. G., Mason A. et al., Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid, *Gastroenterology* 04/2015; Vol. 148, Issue 4, p. 751–761, DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.005>
- [29] Štúdia POISE: Nevens F., Amdreone P. et al., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis, August 18, 2016, *N Engl J Med* 2016; 375:631-643, DOI: 10.1056/NEJMoa1509840
- [30] Štúdia COBALT, dostupné online na Clinicaltrials.gov 09/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02308111?term=obeticholic+acid&rslt=With&type=Intr&cond=Primary+Biliary+C+holangitis+AND+primary+biliary+cirrhosis&draw=2&rank=3>
- [31] Štúdia 747-401, dostupné online na Clinicaltrials.gov 09/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633227>
- [32] Trauner M., Nevens F. et al., Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study, *The Lancet, Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 4 Issue 6, p. 445-453, 2019, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30094-9)
- [33] NICE, Committee papers, Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis [ID785], Single technology appraisal, dostupné online 09/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/history>
- [34] CADTH, Clinical Review report for Ocaliva, dostupné online 09/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/obeticholic-acid>
- [35] EMA, Assessment report, Ocaliva, procedure No. EMEA/H/C/004093/0000, dostupné online 09/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocaliva-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [36] SÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku URSOMED 500 mg; dostupné online 10/2023 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=5291B
- [37] Úmrtnostné tabuľky pre rok 2022, SR, dostupné online 10/2023 z odkazu: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/home!/ut/p/z1/04_Sj9CPykyssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziA809LZycDB0NLPyCXA08QxwD3IO8TAWNTEz1wwkpiAJKG-AAjgZA_VFgJc7ujh4m5j4GBhY-7qYGno4eoUGWgcbGBo7GUAIV4zCjJTDIdFRUBADse0bP/dz/d5/L0IDUmlTUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FpQSEhL3Nr/
- [38] Harms MH, Lammers WJ, Janssen HLA, et al. Incidence and impact of decompensating events in primary biliary cirrhosis – results of an international follow up study of 3030 patients [oral presentation]. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2015; San Francisco, CA, USA.
- [39] Harms MH, Pares A, Mason AL, et al. Behavioral patterns of total serum bilirubin prior to major clinical endpoints in 3529 patients with primary biliary cholangitis (abstract). EASL LiverTreeTM; 2016.
- [40] Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016; 63(3): 930-50.
- [41] Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32(6): 1196-9.
- [42] NICE, Technology appraisal guidance [TA330], Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C, 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330>
- [43] Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016; 65(2): 321-9.
- [44] Kim W. R, Lake J. R. et al., Liver, *American Journal of Transplantation*. 2016 Jan;16 Suppl 2:69-98 DOI:<https://doi.org/10.1111/ajt.13668>
- [45] Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT, Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation, *Health technology assessment* 2006; 10(21): 1-113, iii.
- [46] Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G, Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease, *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2): 579-83.

[47] Ara, R. and Brazier, J.E. (2010), Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*, 13: 509-518. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x>

[48] Tomek F., Palencar M., Kozak D., Stanak M.; Sofosbuvir a velpatasvir (Eplusa) na liečbu chronickej hepatitídy C u detí vo veku 3 rokov a starších a dospelých bez cirhózy alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 20; 2022; Bratislava: NIHO.

[49] Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku; ID 15099, dostupné 10/2023 na portáli kategorizácie MZ SR: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/15099>

[50] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov, 1.11.2023 – 30.11.2023, dostupné online 10/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

[51] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Databáza jednotkových nákladov, dostupné online 10/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[52] Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny, ID 26495, dostupné 10/2023 na portáli kategorizácie MZ SR z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26495>

[53] Drazilova S, Babinska I, Gazda J, Halanova M, Janicko M, et al. Eastern Slovakia PBC Group. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in Eastern Slovakia. *International Journal of Public Health*. 2020. Swiss School of Public Health (SSPH+) 2020. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01391-6>

[54] Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al; Global PBC Study Group. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb;113(2):254-264. doi: 10.1038/ajg.2017.440. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231188.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od klinických odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od klinických odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo kyselina obeticholová (liek Ocaliva) na liečbu primárnej biliárnej cholangitídy.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	Ivana Šabová
Názov organizácie	Šanca pre pečeň
Pracovná pozícia	Člen správnej rady
Krátky opis organizácie	Pacientska organizácia združujúca pacientov s ochorením pečene.
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez deklarovaného konfliktu záujmov na základe vyplneného vyhlásenia.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Diskusiou.

Život s ochorením

<p>A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Áno. Áno, hepatológa.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Zo začiatku príbuzní a neskôr profesionálni opatrovatelia.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavienia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Krvné testy a sonografia/elastometria pečene. Individuálne.</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krvné testy, sonografia/elastometria pečene. Infektológ a hepatológ 2. UDCA 3. Dobrá tolerancia, len u niektorých pacientov nemá dostatočný efekt.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Nie.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	

<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Očakáva, že sa vylieči z ochorenia za relatívne krátky čas a počas liečby nebude mať výrazné obmedzenia vo svojom živote. Vyliečenie z choroby a návrat do normálneho života. Pacient vidí len výhodu v rozšírení palety dostupných liekov.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nie.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>N/A</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>N/A</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>N/A</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>N/A</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Predpokladáme zmenu k lepšiemu.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>N/A.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uved'te, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>Nie.</p> <p>N/A</p>
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p>	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S držiteľom registrácie (DR) sme v procese hodnotenia liečiva kyselina obeticholová (liek Ocaliva) v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť (emailom) a 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 20.10.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 27.10.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetliť/odôvodniť rozdiely v použitých kvartálnych prechodových pravdepodobnostiach (PP) medzi podaním na Slovensku a PP použitými v NICE hodnotení, spolu s odôvodnením použitých zdrojov.	DR v odpovedi poskytol vysvetlenie v anglickom jazyku, v ktorom odôvodňuje odlišnosti v PP, údaje, z ktorých vychádzajú a stručne aj spôsob odvodenia odlišných PP.	Odpoveď akceptujeme, diskusia je uvedená v časti 5.2.4 (časť klinické koncové ukazovatele).
Vyjadriť sa k NIHO navrhovaným podielom pacientom v modelovanom dopade na rozpočet a preferovanej miere penetrácie.	DR odpovedal, že na vyjadrenie v tejto veci potrebuje viac času a uviedol, že sa k nej vyjadrí v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 1, ktorá prebiehala v rovnakom čase.	Odpoveď DR akceptujeme, zhodnotenie odpovede DR týkajúcej sa dopadu na rozpočet je uvedené nižšie (výzva na opravu č.1)

Výzva na opravu č.1 (portál kategorizácie)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 23.10.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede:	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť do farmako-ekonomického modelu (FEM) a modelu dopadu na rozpočet ukončenie liečby kyselinou obeticholovou (OCA) zohľadňujúce aj údaje z 5-ročného nezaslepeného pokračovania štúdie POISE (tzv. Open-Label Extension, OLE), preferovane pri aplikovaní postupného ukončenia liečby.	DR v odpovedi uviedol, že navrhuje ponechanie nastavení z pôvodného modelu.	Odpoveď neakceptujeme. Diskusia je uvedená v časti 5.2.4 (pravdepodobnosť ukončenia liečby).
Vyjadriť sa k NIHO navrhovaným podielom pacientom v modelovanom dopade na rozpočet a preferovanej miere penetrácie.	DR uviedol, že súhlasí s navrhovanými zmenami NIHO ohľadom podielov pacientov a penetrácie v modeli dopadu na rozpočet.	Odpoveď akceptujeme. Podrobnejšia diskusia je uvedená v časti 6.3.1.