

Liečivo kyselina obeticholová (Ocaliva) na liečbu dospelých pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 29074 a 29075; ATC skupina: A05AA04; ŠÚKL kód: 2366C a 2367C).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 07.11.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Marek Juračka, MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Mgr. Kristína Kralovičová

Autori: Dott. Diana Sziváková, Mgr. Marek Juračka

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo kyselina obeticholová (liek Ocaliva) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 30.06.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.07.2023), t.j. termín 07.11.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Ocaliva aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Ocaliva je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Ocaliva zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 07.11.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29074> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29075>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Ocaliva. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Primárna biliárna cholangitída (PBC), predtým známa ako primárna biliárna cirhóza, je zriedkavé chronické autoimunitné ochorenie, pri ktorom dochádza k poškodeniu malých žlčovodov v pečeni. To následne bráni primeranému odtoku žlče z pečene (cholestáze) a vedie k hromadeniu žlčových kyselín v pečeni, čo pečeň poškodzuje. Bez adekvátnej liečby ochorenie často postupuje do fibrózy pečene a nakoniec do cirhózy, zlyhávania pečene a smrti, pokiaľ pacient včas nepodstúpi transplantáciu pečene. Presná príčina PBC nie je známa, hoci sa predpokladá, že úlohu môže zohrávať kombinácia environmentálnych a genetických faktorov.

PBC má často asymptomatický priebeh trvajúci mesiace alebo roky a býva odhalená náhodne, na základe zvýšenej sérovej alkalickéj fosfatázy (ALP, z angl. alkaline phosphatase). Najčastejšie sa objaví vo veku 30 až 60 rokov a až približne 90 % pacientov predstavujú ženy. Najčastejšími príznakmi PBC sú svrbenie kože (pruritus) a únava, avšak až polovica ľudí s PBC nemá žiadne príznaky, kým nedôjde k rozsiahlemu poškodeniu pečene. V európskej populácii sa odhaduje incidencia PBC 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.

Liečba PBC je zameraná na zmiernenie symptómov a spomalenie postupu ochorenia. Kyselina ursodeoxycholová (UDCA, z angl. ursodeoxycholic acid) je jednoznačnou prvou voľbou v liečbe všetkých pacientov s PBC. Časť pacientov však liečbu UDCA netoleruje a ďalší pacienti nedosiahnu adekvátnu odpoveď na liečbu, ktorá je definovaná prostredníctvom laboratórnych hodnôt pečenejých biomarkerov, predovšetkým ALP a bilirubínu. V závislosti od použitej definície sa miera nedostatočnej odpovede na liečbu môže týkať 25 – 50 % liečených pacientov s PBC. Neadekvátna biochemická odpoveď na liečbu UDCA je najvýraznejší rizikový faktor pre rozvoj komplikácií PBC.

Možnosti farmakoterapie po zlyhaní/intolerancii liečby UDCA sú obmedzené, liek Ocaliva (liečivo kyselina obeticholová) je v súčasnosti jediná schválená liečba druhej línie odporúčaná medzinárodnými odbornými postupmi. Liek Ocaliva bol podmienene schválený na použitie v krajinách Európskej únie 12.12.2016 (conditional marketing authorization) v monoterapii pre pacientov netolerujúcich UDCA a v kombinácii s UDCA pre pacientov, ktorí na liečbu UDCA nemajú dostatočnú odpoveď. Vzhľadom na závažnosť a zriedkavosť ochorenia mu bola 27.07.2010 udelená EMA orphan dezignácia. Držiteľ registrácie (DR) podal žiadosť o zaradenie lieku Ocaliva do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.06.2023 a žiada o kategorizáciu balení veľkosti 30x5 mg a 30x10 mg; filmom obalené tablety na perorálne použitie.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo kyselina obeticholová (liek Ocaliva) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých s PBC s nedostatočnou odpoveďou na UDCA alebo neschopných tolerovať UDCA účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo kyselina obeticholová (liek Ocaliva) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva kyselina obeticholová (liek Ocaliva)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s primárnou biliárnou cholangitídou. • MKCH–11¹: DB96.1 • MeSH²: Primary biliary cholangitis <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, Univerzitnej nemocnice Martin, v hepatologickej ambulancii II. internej kliniky LF UPJŠ a UNLP, Univerzitnej nemocnice L. Pasteura Košice. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: HEP
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Kyselina obeticholová v monoterapii alebo v kombinácii s UDCA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kyselina obeticholová je silný selektívny agonista farnesoidového 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.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 11. revízia (MKCH-11).

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

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

	<ul style="list-style-type: none"> 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 žľčová kyselina obsiahnutá v ľudskej žlči v 1-3%. Účinok UDCA na PBC je daný tromi mechanizmami účinku: vytesnením apolárnych žľčových kyselín, stabilizáciou bunkovej membrány a imunologickým pôsobením. <p>Pre pacientov, ktorí netolerujú liečbu UDCA</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez liečby <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov PBC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <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) zlepšenie hladín imunologických a zápalových markerov stabilizácia fibrotických zmien v pečeni čas do potreby transplantácie pečene <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> kvalita života súvisiaca so symptómami ochorenia, meraná cez PBC-40⁴ dotazník <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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.

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

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

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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 hodnoteniach 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.