

Liečivo maralixibát (Livmarli) na liečbu cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku dvoch mesiacov a starších

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

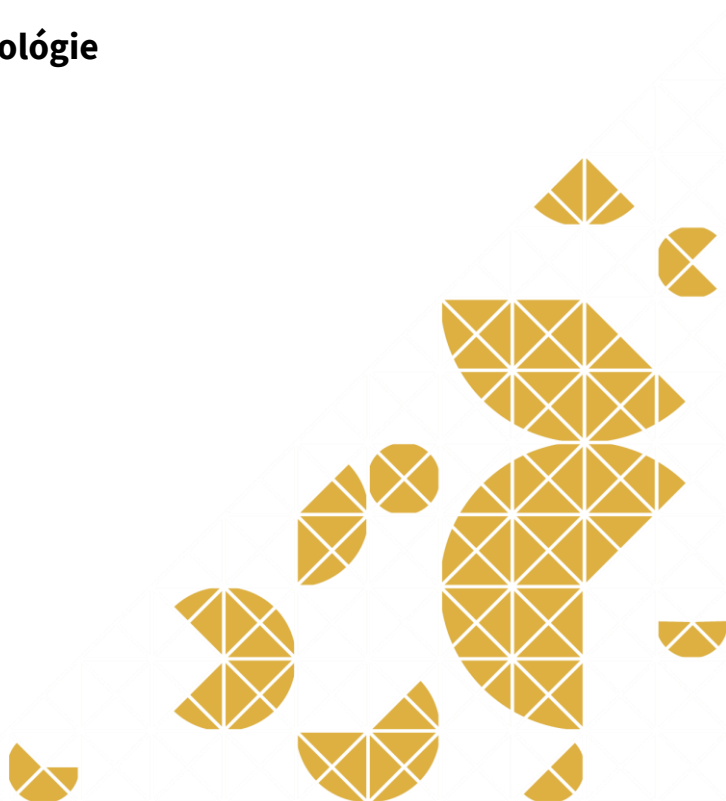
Číslo žiadosti:
33903

ATC skupina:
A05AX04

ŠÚKL kód:
2617E

Publikované dňa:
18.02.2025

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: ZHL112

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	16
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	17
3.5. Registrácia technológie (A0020)	18
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	18
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	18
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	19
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	20
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	21
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	21
4.2. Výsledky účinnosti	22
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	24
4.4. Výsledky bezpečnosti	24
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	25
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	27
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	27
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	30
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	31
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	32
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	32
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	33
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	34
7.1. Etická analýza	34
7.2. Organizačné aspekty	35
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	35
7.4. Právne aspekty	35
8. Zdroje	38
9. Apendix	39
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	39
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	39

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	21
Tabuľka 3: Hodnoty utilít v základnom scenári DR a NIHO preferované hodnoty	29
Tabuľka 4: Výsledky FEM podľa NIHO	31
Tabuľka 5: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	31
Tabuľka 6: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO pri zaradení lieku MRX do ZKL od 05/2025	33

Obrázky

Obrázok 1: Revidované diagnostické kritériá diagnózy ALGS.....	17
Obrázok 2: Zastúpenie liečiv v BSC pre cholestatický pruritus u pacientov s ALGS na Slovensku	19
Obrázok 3: Dizajn štúdie ICONIC	22
Obrázok 4: Výsledky štúdie ICONIC.....	22
Obrázok 5: Zmeny v hladinách sérových žlčových kyselín (z angl. Serum Bile Acid, sBA) v štúdiu ICONIC	23
Obrázok 6: Zmeny v prurite v štúdiu ICONIC	23
Obrázok 7: Kvalita života spojená so zdravím v celkovej patientskej populácii v štúdiu ICONIC.....	24
Obrázok 8: Bezpečnosť v štúdiu ICONIC po 48. týždeň trvania	24

Použité skratky

ALGS	Alagillov syndróm
DR	Držiteľ registrácie
GIT	Gastroenterológ
HEP	Hepatóológ
MRX	Maralixibát
PBO	Placebo
BSC	Najlepšia podporná liečba, z angl. Best Supportive Care
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva, z angl. The National Institute for Health and Care Excellence
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
CrI	Interval spoľahlivosti, z angl. Credibility Interval
EAG	Externá hodnotiaci skupina, z angl. External Assessment Group
EQ-5D-5L	Dotazník kvality života skupiny EuroQoL, The EuroQol five-dimensions Questionnaire
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-utility Ratio
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	Pacienti, ktorých bol úmysel liečiť, z angl. Intention to Treat
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie, z angl. Overall Survival
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, z angl. Quality-adjusted Life Year
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics
ToT	Zotrvanie na liečbe, z angl. Time on Treatment
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
sBA	Systémové hladiny žlčových kyselín, z angl. Systemic Bile Acids
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravím, z angl. Health-Related Quality of Life
AEs	Nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events
SAEs	Závažné nežiaduce udalosti, z angl. Serious Adverse Events
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie, z angl. Randomized Controlled Trials
IBAT	Ileálny transportér žlčovej kyseliny
PFIC	Progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza
GALA	z angl. The Global Alagille Alliance
ITChRO(Obs)	Ukazovateľ svrbenia reportovaný pozorovateľom, z angl. Itch Reported Outcome - Observer
CSS score	Skóre na klinickej škále škrabania sa, z angl. Clinician Scratch Scale
RWP	PBO kontrolovaná fáza štúdie, z angl. Randomized Withdrawal Period
TEAEs	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment Emergent Adverse Events

HR Pomer rizík, z angl. Hazard Ratio
PHT Portálna hypertenzia
LTx Transplantácia pečene

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizáciu lieku Livmarli o indikáciu liečby cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku dvoch mesiacov a starších, **pokiaľ**:

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 39 103,38 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s miernou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nepožadujeme žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy).

- **DR neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím):

- „Maralixibát je hrađený v terapii cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku 2 mesiacov a starších.
Ak po troch mesiacoch liečby nie je dosiahnutá klinická odpoveď, ďalšia liečba nie je hrađenou liečbou.
Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ), HEP (hepatológ).“

Liek Livmarli nespĺňa podmienky, pri ktorých môže byť zvážené aplikovanie výnimky zo splnenia nákladovej efektívnosti. Považujeme za splnené podmienky podľa § 7 ods. 5 písm. a) a písm. c) bodu 1 zákona č. 363/2011 Z. z. a podmienku podľa § 7 ods. 5 písm. c) bodu 2 zákona č. 363/2011 Z. z. považujeme za nesplnenú. Splnenie ostatných podmienok je na zvážení kategorizačnej komisie a Ministerstva zdravotníctva SR.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Alagillov syndróm (ALGS) je zriedkavé multisystémové autozomálne dominantne dedičné ochorenie spôsobené mutáciami v génoch JAG1 a NOTCH2. ALGS má extrémne variabilné prejavy a neexistuje korelácia medzi genotypom a manifestáciou ochorenia. Manifestácie ALGS charakterizuje cholestatické ochorenie pečene – duktopénia intrahepatálnych žľčových ciest sprevádzaná cholestázou s vysokými hodnotami cholesterolu, tvorbou xantómov a úporným pruritom, kardiovaskulárne anomálie (najčastejšie stenózy periférnych vetiev pľúcnice), motýľovité stavce, kongenitálne očné anomálie a typická kraniofaciálna dysmorfia. Časté sú renálne, cievne a iné malformácie. U niektorých pacientov je nevyhnutná transplantácia pečene už v detstve. Prežívanie pacientov s ALGS je významne ovplyvnené závažnosťou postihnutia pečene a kardiovaskulárneho systému.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **maralixibát (MRX)**
- Komparátorom je:
 - **BSC** (z angl. Best Supportive Care – najlepšia podporná liečba). Na Slovensku je BSC cholestatického pruritu pacientov s ALGS **reprezentovaná najmä kyselinou ursodeoxycholovou a rifampicínom, prípadne inými liečivami v menšom zastúpení.**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **MRX preukázal prínos v liečbe cholestatického pruritu pacientov s ALGS v porovnaní s BSC.** V kvalite života, ani v bezpečnosti nebol zaznamenaný výrazný rozdiel medzi MRX a BSC. K hlavným limitáciám validity štúdie ICONIC patrí hodnotenie odpovede na liečbu na základe surogátneho ukazovateľa a samotný dizajn štúdie.

- Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie ICONIC, ktorá porovnávala liečbu intervenciou MRX voči placebo (predstavuje BSC) u populácie pacientov vo veku 1 – 18 rokov s cholestatickým pruritom pri ALGS. V prvej fáze štúdie ICONIC všetci pacienti užívali liečbu MRX po dobu 18 týždňov. Do druhej, dvojito-zaslepanej randomizovanej fázy (4 týždňov) mohli byť zapojení pacienti so znížením hladín sérových žlčových kyselín o $\geq 50\%$ voči východiskovej hladine. V zaslepanej fáze štúdie boli pacienti randomizovaní na liečbu MRX alebo placebo (BSC). V poslednej fáze štúdie boli všetci pacienti liečení MRX.
- V štúdiu ICONIC bola zmena hladiny **sérových žlčových kyselín (sBA)** po 18 týždňoch liečby MRX $-88 \mu\text{mol/L}$ (-133 až -42) voči východiskovým hodnotám. Po následných 12 týždňoch placebo (PBO) kontrolovanej fázy bola zmena v ramene s MRX $-17 \mu\text{mol/L}$ (-83 až 50) a v ramene s PBO $+94 \mu\text{mol/L}$ (23 až 164), so signifikantnou priemernou zmenou (voči východiskovým hodnotám) $-114 \mu\text{mol/L}$ (štandardná chyba (SE) 48 ; 95% CI -213 až -15 ; $p \leq 0,05$).
- V štúdiu ICONIC bola morbidita cholestatického pruritu hodnotená aj zmenou v ukazovateľ svrbenia reportovanom pozorovateľom (**ItchRO(Obs)**) - skóre je medzi $0 =$ žiadne svrbenie až $4 =$ veľmi závažné svrbenie). Zmena priemerného týždenného skóre bola po 18 týždňoch liečby MRX signifikantná so zmenou o $-1,7$ ($-2,1$ až $1,4$) od počiatkovej hodnoty. Po následných 12 týždňoch PBO kontrolovanej fázy štúdie bola zmena v ramene s MRX $0,2$ ($-0,3$ až $0,7$) a v ramene s PBO $1,8$ ($0,9$ až $2,7$) a MRX dosiahol voči PBO štatisticky signifikantnú zmenu LSM s $-1,5$ bodu (SE $0,3$; 95% CI $-2,1$ až $-0,8$; $p \leq 0,05$).
- **V kvalite života nebol identifikovaný štatisticky významný rozdiel medzi MRX a BSC.** V kvalite života hodnotenej opatrovateľmi v dotazníku pediatrickej kvality života (**PedsQL**) došlo po 18 týždňoch liečby MRX k zmene voči východiskovým hodnotám o 11 bodov (4 až 17). Rozdiel MRX voči PBO na konci kontrolnej fázy voči východiskovým hodnotám bol 2 body (95% CI -10 až 15).
- **Pri hodnotení bezpečnosti** počas kontrolovanej fázy štúdie sa vyskytla závažná nežiaduca udalosť (SAE) u jedného pacienta v oboch ramenách štúdie, pričom ani u jedného SAE nebola vyhodnotená ako súvisiaca s liečbou. K najčastejším nežiaducim udalostiam vyvolaných liečbou patrila hnačka, vracanie a bolesť brucha.
- **K hlavným limitáciám internej validity patrí hodnotenie odpovede na liečbu na základe surogátneho ukazovateľa a dizajn štúdie ICONIC.** Za primárny ukazovateľ štúdie bol zvolený pokles sBA o $\geq 50\%$ voči východiskovým hodnotám, ktorého súvis s klinickým zlepšením pruritu nebol jednoznačne preukázaný a hranicu účinnosti považujeme za arbitrárnu. Na základe dizajnu štúdie boli všetci pacienti v počiatkovej fáze liečby MRX a následne boli pacienti s odpoveďou na liečbu randomizovaní na pokračovanie liečby MRX alebo placebo (prakticky vysadenie liečby). Trvanie kontrolovanej fázy považujeme za relatívne krátke (4 týždne) a kvôli neprítomnosti vymývacej periódy (tzv. washout period) nemuselo dôjsť k spoľahlivému zaznamenaniu efektu MRX voči PBO.

Štúdia RISE bola otvorená nekontrolovaná štúdia hodnotiaca účinok a bezpečnosť MRX u pacientov vo veku 2 – 12 mesiacov. Aj na základe hodnotenia EMA považujeme výsledky tejto štúdie za dostatočné pre hodnotenie podobnej účinnosti a bezpečnosti lieku Livmarli u pacientov vo veku 2 – 12 mesiacov ako u pacientov vo veku 2 – 18 rokov.

V súčasnosti nie sú dostupné dáta zo štúdií na dospelých pacientoch (všetky identifikované štúdie poskytujú výsledky v pediatrickej populácii), ktoré by mohli byť použité pre hodnotenie účinnosti MRX u dospeljej patientskej populácie (> 18 rokov). Chýbajúce klinické údaje účinnosti u dospelých pacientov preto vzhľadom na navrhované IO lieku Livmarli v súčasnosti predstavujú neistotu.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

Livmarli pri požadovanej výške úhrady 39 103,38 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol MRX voči BSC ICUR vo výške 494,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 226,5-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

- Podľa NIHO nastavenia dosahuje MRX voči BSC ICUR vo výške 819,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 113,3-tisíc €/QALY. MRX dosiahol klinický prínos voči BSC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Aby bol liek Livmarli nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární a požadovanej úhrade vo výške 39 103,38 €/balenie.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s miernou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Za zdroj neistoty považujeme hodnotenie klinickej účinnosti na základe surrogátneho ukazovateľa sBA. Nepožadujeme žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy).
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- Úprava odpovede na liečbu v ramene s BSC z 0% na 6,5 % .
- Použitie hodnôt utility na základe upravených dát z dotazníkov štúdie ICONIC.
- Vypnutie zvýšenej úmrtnosti v stave strata odpovede.
- Zapracovanie nespotrebovaných balení lieku Livmarli.
- Úprava parametrizácie celkového prežívania (OS) na exponenciálnu.
- Úprava nákladov na transplantáciu pečene.
- Úprava nákladov na lieky v BSC podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) 02/2025 (zanedbateľný vplyv).
- Úprava straty odpovede v ramene s BSC na rovnakú ramenu s MRX (bez priameho vplyvu).

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Úprava prahových hodnôt podľa predbežných dát pre rok 2025.
- Úprava úhrady za liek Livmarli na 39 103,38 základe zmeny dane z pridanej hodnoty k 01/2025.

Liek Livmarli nespĺňa podmienky, pri ktorých môže byť zvážené aplikovanie výnimky zo splnenia nákladovej efektívnosti. Považujeme za splnené podmienky podľa § 7 ods. 5 písm. a) a bodu 1 podľa písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z

- **Livmarli spĺňa podmienku podľa § 7 ods. 5 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z.**
Predmetom žiadosti je liek na ojedinelé ochorenia, preto Livmarli spĺňa podmienku podľa § 7 ods. 5 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z.
- **Livmarli spĺňa podmienku podľa bodu 1 § 7 ods. 5 písm. c) bod 1 zákona č. 363/2011 Z. z.**
V ZKL nie je dostupná iná intervencia, ktorá by v predmetnej indikácii preukázala účinnosť a bezpečnosť výsledkami skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch.
- **Livmarli nespĺňa podmienku podľa bodu 2 § 7 ods. 5 písm. c) bod 2 zákona č. 363/2011 Z. z.**
Primárnym ukazovateľom klinickej štúdie ICONIC bola zmena v hladinách sérových žlčových kyselín (z angl. Serum Bile Acid, sBA). Nakoľko spojitost hladín sBA a kvality života nie je jednoznačne preukázaná, MRX nespĺňa podmienku bodu 2 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) a zároveň čistý dopad za liečbu liekom Livmarli pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s významnou mierou neistoty. Za zdroj neistoty považujeme zahrnutie výhradne pediatrických pacientov a nezpracovanie zotrvania na liečbe MRX do analýzy. Dávkovanie lieku MRX je závislé od váhy pacienta, preto sa v zákonne vyžadovanej dĺžke modelovania dopadu na rozpočet nemusia premietnuť zvyšujúce sa náklady na liečbu pacienta, čo vytvára ďalšiu neistotu dopadu lieku Livmarli na rozpočet.

Doplňenie indikačného obmedzenia:

- **Požadujeme upraviť indikačné obmedzenie (IO) úhrady lieku Livmarli v prípade, že pacient nedosiahne klinické zlepšenie cholestatického pruritu po 3 mesiacoch liečby.**

Zmenu požadujeme na základe predložených klinických dôkazov, podľa ktorých v štúdiu ICONIC bola časť pacientov, ktorým nebola ďalej podávaná terapia, tzv. STOP kritérium. V štúdiu nepokračovali pacienti, ktorí nedosiahli zlepšenie sBA o $\geq 50\%$. Stanovenie tejto hranice považujeme za arbitrárne a bez dôkazu, že táto zmena predstavuje zároveň klinicky relevantné zlepšenie cholestatického pruritu. Napriek tomu však považujeme za potrebné nastavenie STOP kritérií aby došlo k minimalizácii rozdielov medzi pozorovanými výsledkami v štúdiu a v očakávanej realite. Preto navrhujeme zhodnotenie klinického zlepšenia cholestatického pruritu ako preukázanie efektivity liečby. Ukončenie liečby po 3 mesiacoch v prípade neadekvátnej odpovede na liečbu je odporúčané pri indikácii lieku Livmarli pri progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestázy PFIC.

Poznámka

- Kritériá 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	29.03.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.03.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Vydanie NIHO hodnotenia	18.02.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	202 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	326 dní

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva maralixibát v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s Alagillovým syndrómom na liečbu cholestatického pruritu slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splnía maralixibát zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva maralixibát?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholestatický pruritus u pacientov s Alagillovým syndrómom <p>Populácia podľa EMA²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liek Livmarli je indikovaný na liečbu cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom (ALGS) vo veku 2 mesiacov a starších. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maralixibát je hradený v terapii cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku 2 mesiacov a starších.
Intervencia (z angl. Intervention)	Maralixibát (MRX)
Komparátor (z angl. Control)	Najlepšia podporná liečba (BSC)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zníženie systémových hladín žlčových kyselín (z angl. Systemic Bile Acids, sBA) • Zmena pruritu hodnotená Itch(RO)³ <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií	

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

³ Itch(RO) – z angl. Itch Reported Outcome - Dotazník hodnotiaci svrbenie, v rozsahu 0 – 4, pričom vyššie skóre indikuje zvýšenú závažnosť svrbenia

⁴ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

(z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie 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, sociálnopacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstup od klinickej odborníčky pre držiteľa registrácie (DR) a ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 06.12.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 20.12.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

Vysvetlenia k 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.

Vysvetlenie k 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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 hradeným 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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 a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Alagillov syndróm (ALGS) je zriedkavé multisystémové autozomálne dominantne dedičné ochorenie spôsobené mutáciami v génoch JAG1 a NOTCH2. Oba gény sú kľúčové počas embryogenézy a prítomnosť patogénnych mutácií podmieňuje mnohopočetné malformácie.

Závažnosť a symptómy [1]

ALGS má extrémne variabilné prejavy a neexistuje korelácia medzi genotypom a fenotypom. Pri ALGS sú prítomné morfológické zmeny najmä na pečeni, kardiovaskulárnom systéme, očiach a kostre, charakteristické sú tiež kraniofaciálne dysmorfie. Časté sú aj anomálie obličiek, pankreasu a malý vzrast pacienta. Morbidita a mortalita ALGS je ovplyvnená predovšetkým závažnosťou postihnutia pečene a kardiovaskulárneho systému.

Príčinou postihnutia pečene pri ALGS je duktopénia intrahepatálnych žlčovodov, označovaná tiež ako artériohepatická dysplázia alebo intrahepatická dysgenéza. Duktopénia je považovaná za základný znak syndrómu a je často sprevádzaná cholestázou s vysokými hodnotami cholesterolu, tvorbou xantómov a úporným pruritom. U 10 – 50 % pacientov, u ktorých sa objavia známky postihnutia pečene už v dojčenskom veku, dochádza k fibrotickým zmenám až cirhotickej prestavbe a portálnej hypertenzii alebo k rozvinutiu chronického zlyhania pečene. Transplantácia pečene je nevyhnutná asi u 20 – 50 % pacientov s ALGS.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Pôvodná Alagillovom navrhnutá diagnostika syndrómu stála na prítomnosti duktopénie intrahepatálnych žlčových ciest, ktorá je sprevádzaná 3 z 5 možných ďalších znakov, resp. kritérií syndrómu: cholestáza, typická kraniofaciálna dysmorfia, anomália stavcov, oka a srdcová vada. S následným poznaním ochorenia došlo k zahrnutiu aj renálnych anomálií [1].

Molekulárna diagnostika ALGS stojí na dôkaze mutácii génu JAG1 alebo NOTCH2. Určité percento pacientov dobre spĺňa základné kritéria ALGS, ale mutácie v uvedených génoch nie sú nájdené, je ich však možné označiť za nositeľov ALGS. Z dôvodu asymptomatických príbuzných pacientov s ALGS s preukázanými mutáciami v JAG1 alebo NOTCH2 došlo k revidovaniu kritérií ALGS (Obrázok 1) [1].

Obrázok 1: Revidované diagnostické kritériá diagnózy ALGS

Pozitívna rodinná anamnéza AGS	Duktopenie žlučového	Deficit JAG1	Počet potrebných znakov*
ne	ano	neidentifikovaný	3 a viac znakov*
ne	ne	neidentifikovaný	4 a viac znakov
ne	ne	identifikovaný	1 a viac znakov
ano	ano	neidentifikovaný	1 a viac znakov
ano	neznámy	neidentifikovaný	1 a viac znakov
ano	ne	identifikovaný	1 alebo žiadny znak

*Hlavné klinické kritériá zahŕňajú vývojové anomálie srdca, ledvín, očí, motýľovité obratle a typickou kraniofaciálnu dysmorfii detského či dospelého veku.

*AGS je prokázán na základe molekulárneho genetického vyšetrenia u probandů, ktorí majú 2 alebo dokonca jeden klinický znak. Dva klinické znaky nejsou dostačující k průkazu AGS.

Zdroj: [1]

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba pacientov s ALGS je napriek lepším znalostiam o patofyziológii ochorenia stále predovšetkým symptomatická. Jedným z hlavných klinických symptómov je cholestáza. Tok žlči je podporovaný užívaním kyseliny ursodeoxycholovej, ktorá môže do určitej miery ovplyvniť aj pridružený pruritus. Obvykle je však k jeho vyriešeniu potrebné podávanie cholestyramínu alebo rifampicínu. Často, avšak bez väčšieho efektu, sú predpisované antihistaminiká. V pediatrii je len výnimočne indikované užívanie naltrexónu. U pacientov s pretrvávajúcim úporným pruritom je možné zvážiť chirurgickú drenáž žlčových ciest biliárnou diverziou.

Konečné štádium ochorenia pečene je riešené transplantáciou pečene. K transplantácii môže viesť aj neúnosný pruritus nereagujúci na medikamentóznou terapiu alebo opakujúce sa patologické fraktúry aj v prípade bez pokročilého zlyhania pečene. Súčasne je nutná liečba mimopečeňových manifestácií syndrómu [1].

Odborníčka na liečbu pediatrických pacientov s ALGS na Slovensku, Dr. Kosnáčová, sa pre držiteľa registrácie (DR) vyjadrila, že pacientov sa nedarí dlhodobo kompenzovať farmakoterapiou. Na Slovensku je podľa nej dostupná kyselina ursodeoxycholová a antihistaminiká, ostatné lieky sú predpisované „off-label“ mimo indikáciu a špecializáciu lekára, a okrem nízkej účinnosti vykazujú i závažné nežiaduce udalosti, predovšetkým u detskej populácie pacientov. Podľa odborníčky nie sú k dispozícii žiadne relevantné odporúčané postupy na liečbu cholestatického pruritu, resp. ALGS [2].

3.4. Opis intervencie (B0001)

Maralixibát (MRX) je minimálne absorbovaný, reverzibilný, silný, selektívny inhibítor ileálneho transportéra žlčovej kyseliny (IBAT). IBAT napomáha transportu žlčových kyselín z čreva do krvi a pečene. Blokovaním IBAT ma MRX redukovať množstvo žlčovej kyseliny transportovanej do krvi a pečene. MRX pôsobí lokálne v distálnom ileu, znižuje spätné vychytávanie žlčových kyselín a zvyšuje klírens žlčových kyselín cez hrubé črevo, čím znižuje koncentráciu žlčových kyselín v sére [3]. Zníženie žlčových kyselín má zmierniť symptómy cholestatického pruritu.

Dávkovanie:

Začiatková dávka je 190 µg/kg jedenkrát denne a má sa zvýšiť na 380 µg/kg jedenkrát denne po jednom týždni, čo je odporúčaná cieľová dávka. MRX sa podáva perorálne (p.o) prostredníctvom perorálnej striekačky opatrovateľom alebo pacientom [3].

Dávkovanie vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) je v súlade so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC) [2, 3].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Livmarli bol schválený na použitie v Európskej únii 12/2022 v indikácii na liečbu cholestatického pruritu u pacientov s ALGS vo veku 2 mesiace a starších. Liek Livmarli bol autorizovaný za výnimočných okolností, nakoľko žiadateľ nebol schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku za normálnych podmienok používania. Schváleniu vo výnimočnom režime môže dôjsť, ak je ochorenie, pre ktoré je liek indikovaný, zriedkavé alebo je zber komplexných informácií nie je možný alebo je neetický [4].

Liečivo MRX má v indikácii liečby cholestatického pruritu u pacientov s ALGS „orphan“ dezináciu a je určený na liečbu zriedkavých ochorení [4].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Livmarli [3]:

„Liek Livmarli je indikovaný na liečbu:

- cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom (ALGS) vo veku 2 mesiacov a starších.
- progresívnej familiárnej intrahepatálnej cholestázy (PFIC) u pacientov vo veku 3 mesiacov a starších.“

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Livmarli nie je kategorizovaný a DR pred tým o kategorizáciu nežiadal.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna cena vo verejnej lekární je 40 965,44 € za balenie lieku Livmarli 9,5 mg/ml perorálny roztok, sol por, perorálne použitie, 1x30 ml/285 mg (fl.PET), pre predmetnú indikáciu. Navrhovaná maximálna cena vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhuje plnú úhradu na základe verejného zdravotného poistenia (VZP), teda navrhuje úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) vo výške 40 965,44 € za balenie, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Z dôvodu úpravy dane z pridanej hodnoty na lieky na 5 % platnej od 01/2025 je upravená maximálna cena za balenie lieku Livmarli vo verejnej lekární na 39 103,38 € [5].

Vzhľadom ku uvedenej zmene budeme predpokladať, že DR požaduje úhradu na úrovni novej maximálnej ceny vo verejnej lekární a teda vo výške 39 103,38 € za balenie.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Maralixibát je hradený v terapii cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku 2 mesiacov a starších.

Preskripčné obmedzenie: gastroenterológ (GIT), hepatológ (HEP).“

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC [3].

Navrhované znenie IO podľa NIHO:

„Maralixibát je hradený v terapii cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku 2 mesiacov a starších.

Ak po troch mesiacoch liečby nie je dosiahnutá klinická odpoveď, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Návrh preskripčného obmedzenia: GIT (gastroenterológ), HEP (hepatológ).“

Podmienky nákladovej efektívnosti

Na to, aby liečivo potenciálne nemuselo pre zaradenie do zoznamu ZKL spĺňať pri navrhovanej úhrade prahovú hodnotu nákladovej efektívnosti, je nutné splniť podmienky v zmysle § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011. Podľa § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011 Z. z. môže byť liek zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov aj bez splnenia podmienok nákladovej efektívnosti, ak:

- a) predmetom žiadosti podľa § 10 alebo 14 je liek na ojedinelé ochorenie alebo liek na inovatívnu liečbu,

- b) držiteľ registrácie lieku, ktorý je predmetom žiadosti podľa § 10 alebo 14 uzatvoril s ministerstvom zmluvu o podmienkach úhrady lieku podľa § 7a ods. 1,
- c) platí že:
 - o nie je dostupná iná medicínska intervencia zaradená v zozname kategorizovaných liekov, ktorá má preukázanú a potvrdenú účinnosť a bezpečnosť výsledkami klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch, a
 - o primárny klinický významný cieľ v klinickom skúšaní preukázal, že v hodnotenom parametri, ktorý má vplyv na kvalitu života, došlo pri použití posudzovaného lieku aspoň k 30 % zlepšeniu oproti zlepšeniu pri použití iného lieku alebo inej medicínskej intervencie, alebo sa pri použití posudzovaného lieku preukáže predĺženie strednej doby celkového prežívania najmenej o 30 % v porovnaní s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, najmenej však o tri mesiace
- d) vynakladanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia je účelné a efektívne, a
- e) finančná stabilita systému verejného zdravotného poistenia je zabezpečená.

1. MRX spĺňa podmienku podľa § 7 ods. 5 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z.

Predmetom žiadosti je liek na ojedinelé ochorenia, preto MRX spĺňa podmienku podľa § 7 ods. 5 písm. a) zákona č. 363/2011 Z. z.

2. MRX spĺňa podmienku podľa bodu 1 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.

V ZKL nie je dostupná iná intervencia, ktorá by v predmetnej indikácii preukázala účinnosť a bezpečnosť výsledkami skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch [6].

3. MRX nespĺňa podmienku podľa bodu 2 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.

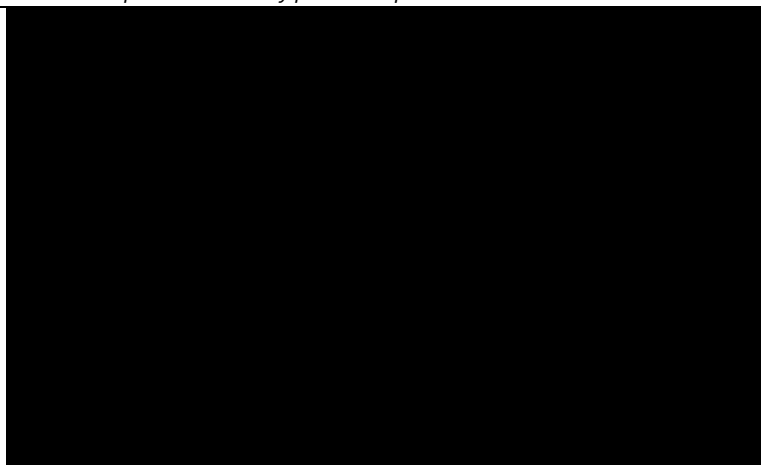
Primárnym ukazovateľom klinickej štúdie ICONIC bola zmena v hladinách sérových žlčových kyselín (z angl. Serum Bile Acid, sBA). Nakoľko spojitosť hladín sBA a kvality života nie je jednoznačne preukázaná, MRX nespĺňa podmienku bodu 2 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.

Splnenie podmienok b), d) a e) je na posúdení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Podľa zistení NIHO na Slovensku v súčasnosti nie je dostupná cielená terapia na liečbu cholestatického pruritu u pacientov s ALGS. Podľa odborníčky sa v súčasnej klinickej praxi používa najlepšia podporná liečba (z angl. Best Supportive Care, BSC) zložená z liečiv kyselina ursodeoxycholová, rifampicín, cholestyramín a naltrexón v zastúpení zobrazenom na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Obrázok 2: Zastúpenie liečiv v BSC pre cholestatický pruritus u pacientov s ALGS na Slovensku



Zdroj: Vstup odborníčky pre DR

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme chirurgické zákroky ako transplantácia pečene a čiastočná biliárna diverzia. Podľa odborníčky sa biliárna diverzia na Slovensku nevykonáva. Transplantácia pečene nie je vhodná pre pacientov s multiorgánovým postihnutím pri ALGS. Transplantácia pečene by podľa publikácie Dědič a kol., 2014 mala byť zvážená až pri pokročilom zlyhaní pečene, alebo v prípade jej neprítomnosti až pri neúnosnom prurite nereagujúcom na medikamentóznou terapiu alebo pri početných fraktúrach [1].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Hľadali sme RCT pre predmetnú populáciu. Identifikovali sme RCT fázy 2b na pacientoch s cholestatickým pruritom u pacientov s ALGS vo veku 2 – 18 rokov, ktorá skúmala účinnosť MRX voči kontrolnému ramenu s placebo (PBO). Pre sledovanie účinnosti MRX u pacientov s nižším vekom (≥ 2 mesiace) sme identifikovali jednoramennú štúdiu RISE. Nájdené boli tiež jednoramenné štúdie IMAGINE, IMAGINE II a MERGE, ktoré boli zamerané na dlhodobú bezpečnosť a terapeutický efekt MRX. Vzhľadom na jednoramenný dizajn štúdií ich výsledky nereportujeme. Všetky štúdie z boli sponzorované DR Mirum Pharmaceuticals, Inc (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

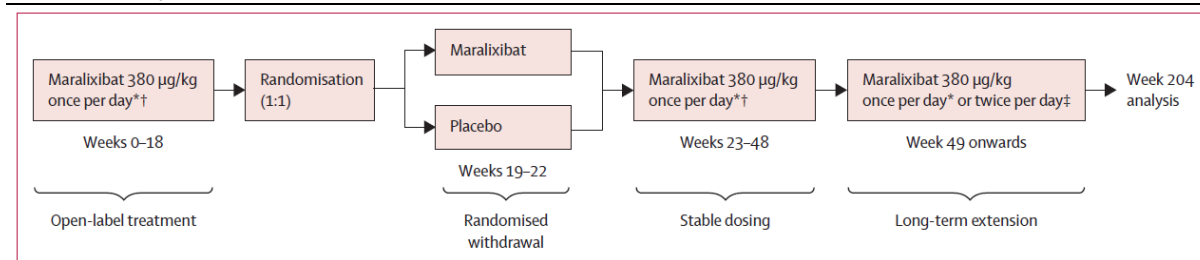
NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02160782	ICONIC	MRX	PBO	31	ukončená
NCT04729751	RISE	MRX		12*	ukončená
NCT02047318	IMAGINE	MRX	-	19	ukončená
NCT02117713	IMAGINE II	MRX	-	34	ukončená
NCT04168385	MERGE	MRX	-	52**	nejednoznačné***

* v štúdiu bolo zaradených 8 pacientov s ALGS; ** v štúdiu boli zahrnutí aj pacienti s progresívnou familiárnou intrahepatickou cholestázou (PFIC) a biliárnou atréziou; *** štúdia je v stave aktívna, avšak po uplynutí predpokladaného ukončenia a poslednou úpravou 01/2024

Zdroj: [7, 8, 9, 10, 11]

Štúdia ICONIC (NCT02160782) bola randomizovaná, PBO kontrolovaná, multicentrická, dvojito zaslepená štúdia fázy 2b s pediatrickými pacientmi od 12 mesiacov do 18 rokov (vrátane) s cholestázou a potvrdenou diagnózou ALGS. Pacienti museli mať neliečiteľný pruritus spojený výlučne s ochorením pečene. V štúdiu pacienti v oboch ramenách mohli užívať najlepšiu podpornú liečbu (z angl. Best Supportive Care, BSC), preto rameno PBO považujeme zároveň za rameno BSC [7, 12].

Obrázok 3: Dizajn štúdie ICONIC



Zdroj: [12]

Štúdia RISE bola nezaslepená štúdia fázy 2 bez kontrolného ramena, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť MRX u pacientov vo veku < 12 mesiacov s ALGS a progresívnou familiárnou intrahepatickou cholestázou (PFIC) [8].

Čas analýzy dát

Štúdia ICONIC – dáta boli zberané v pravidelných intervaloch do 48. týždňa a následne v predĺženej fáze štúdie do 204 týždňa [12]. Komparatívna účinnosť lieku MRX voči PBO bola hodnotená medzi 18 – 22 týždňami definovanom ako randomizované obdobie vysadenia liečby (z angl. Randomized Withdrawal Period, RWP), na začiatku ktorého došlo k randomizácii pacientov na ponechanie liečby MRX alebo liečbu PBO (prakticky vysadenie liečby).

V štúdiu RISE boli dáta vyhodnotené po 6, 10 a 13 týždňoch od začatia liečby [8].

V štúdiách IMAGINE a IMAGINE II boli vyhodnocované ukazovatele pruritu a hladín systémových žlčových kyselín a kvalita života hodnotené po 48, 72 a 216 týždňoch liečby [10, 11].

V štúdiu MERGE boli dáta vyhodnocované za každý rok liečby, s poslednou analýzou po 7 rokoch liečby MRX [9].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Počas trvania štúdií ICONIC a RISE bola úmrtnosť analyzovaná len v rámci bezpečnosti. Počas trvania štúdií nedošlo k úmrtiu ani jedného z pacientov zapojených do štúdie [12].

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Obrázok 4: Výsledky štúdie ICONIC

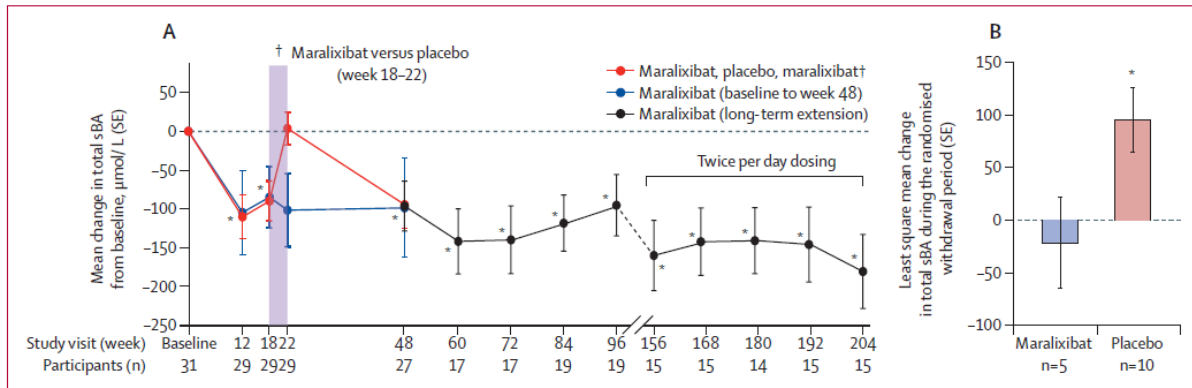
	Change from baseline at week 18	Change during the randomised withdrawal window period (weeks 19–22)		Maralixibat–placebo comparison (week 22)	Change from baseline to week 48	Change from baseline to week 204
	Maralixibat (n=29)	Maralixibat (n=13)	Placebo (n=16)	NA	Maralixibat (n=27)	Maralixibat (n=15)
sBA, µmol/L	-88 (-133 to -42)*	-17 (-83 to 50)	94 (23 to 164)*	-114 (-213 to -15)*†	-96 (-162 to -31)*	-181 (-283 to -79)*
ItchRO(Obs) weekly morning average	-1.7 (-2.1 to -1.4)*	0.2 (-0.3 to 0.7)	1.7 (1.2 to 2.2)*	-1.5 (-2.1 to -0.8)*	-1.6 (-2.1 to -1.1)*	-2.3 (-2.9 to -1.7)*
ItchRO(Pt) weekly morning average‡	-2.1 (-2.6 to -1.5)*	-0.1 (-1.4 to 1.2)	1.8 (0.9 to 2.7)*	-2.0 (-3.0 to -1.0)*	-2.3 (-2.8 to -1.7)*	-2.4 (-3.5 to -1.3)*
CSS score	-1.8 (-2.3 to -1.2)*	0.4 (-0.4 to 1.1)	1.6 (0.7 to 2.4)*	-0.9 (-1.8 to -0.1)*	-1.8 (-2.3 to -1.3)*	-2.3 (-3.0 to -1.7)*
CXS score, with xanthoma at baseline (n=14)	-0.4 (-0.9 to 0.1)*	NA§	NA§	NA§	-0.9 (-1.3 to -0.5)*	-1.5 (-2.4 to -0.6)*

Priemerné hodnoty (95 % CI⁵); sBA – sérové hladiny žlčových kyselín (z angl. Serum Bile Acid), ItchRO(Obs) – Ukazovateľ svrbenia reportovaný pozorovateľom (Itch Reported Outcome - Observer) skóre je medzi 0 = žiadne svrbenie až 4 = veľmi závažné svrbenie, ItchRO(Pt) – Ukazovateľ svrbenia reportovaný pacientom (Itch Reported Outcome - Patient), CSS score – Skóre na klinickej škále škrabania sa (Clinician Scratch Scale)

Zdroj: [12]

⁵ CI – Interval spoľahlivosti, z angl. Confidence Interval

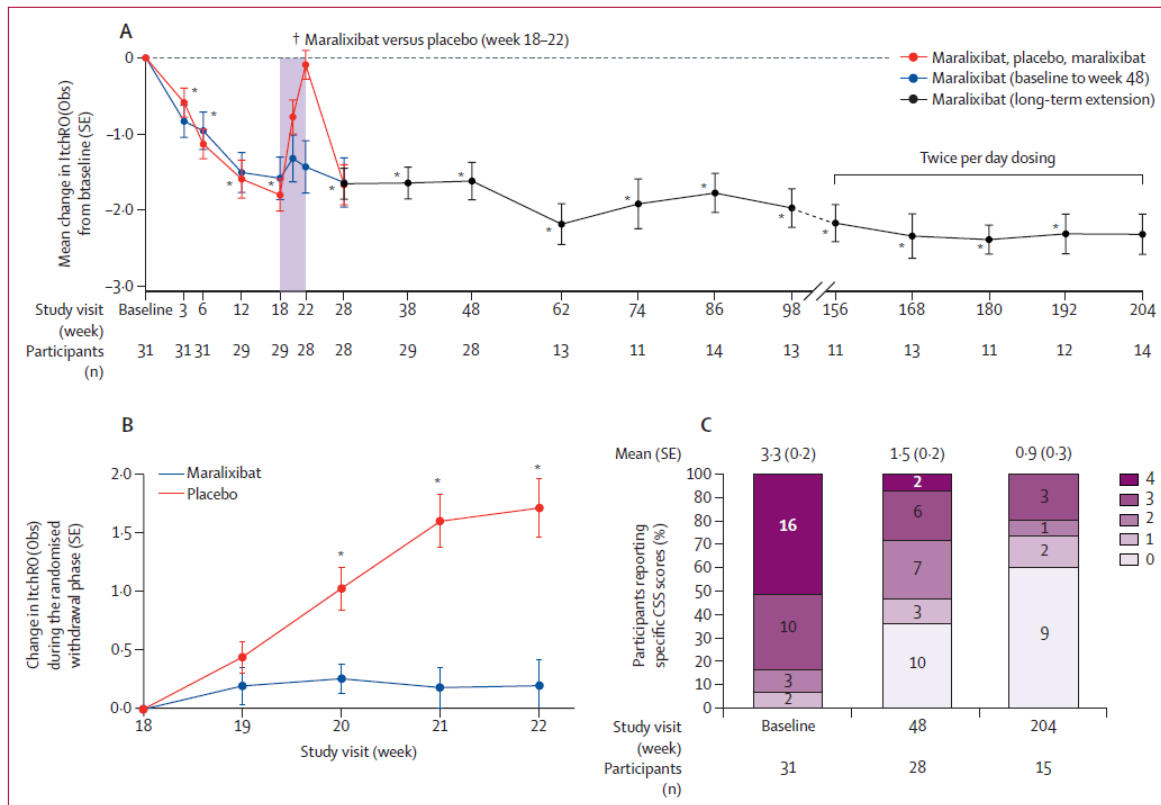
Obrázok 5: Zmeny v hladinách sérových žľočových kyselín (z angl. Serum Bile Acid, sBA) v štúdií ICONIC



A – všetci pacienti počas trvania štúdie do 204. týždňa, B – počas PBO kontrolovanej fázy štúdie (RWP)

Zdroj: [12]

Obrázok 6: Zmeny v prurite v štúdií ICONIC



A – všetci pacienti počas trvania štúdie do 204. týždňa, B – počas RWP, C – podiely pacientov podľa skóre na klinickej škále škrabania sa (Clinician Scratch Scale, CSS)

Zdroj: [12]

V štúdií RISE u pacientov s ALGS vo veku 2 až 10 mesiacov liečených MRX (n = 8) sa hodnotila zmena pruritu prostredníctvom stupnice CSC (kde 0 = žiadne škrabanie a 4 = viditeľné poškodenie kože, krvácania a zjazvenie) v 13. týždni s priemerom (SD; medián; rozsah) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 až 3,0) a podľa hodnoty sBA priemer (SD; medián; rozsah) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 až 14,4). U dvoch pacientov sa vyskytlo zlepšenie pruritu aj hodnôt sBA [3].

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Obrázok 7: Kvalita života spojená so zdravím v celkovej patientskej populácii v štúdiu ICONIC

	Change from baseline at week 18	Change during the randomised withdrawal window period (weeks 19–22)		Maralixibat–placebo comparison (week 22)	Change from baseline to week 48	Change from baseline to week 204
	Maralixibat (n=29)	Maralixibat (n=13)	Placebo (n=16)	NA	Maralixibat (n=27)	Maralixibat (n=15)
Quality of Life, PedsQL Core (parent)	11 (4 to 17)*	-8 (-17 to 1)	-8 (-17 to 0)	2 (-10 to 15)*	9 (2 to 16)*	9 (-2 to 21)
Fatigue, PedsQL Multidimensional Fatigue Scale	20 (9 to 32)*	-4 (-17 to 10)	-17 (-36 to 3)	14 (-3 to 31)	20 (9 to 32)*	17 (6 to 29)*

PedsQL – dotazník pediatrickej kvality života (z angl. Pediatric Quality of Life Inventory),

Zdroj: [12]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť MRX bola komparatívne hodnotená počas RWP fázy štúdie ICONIC.

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO boli sledovaný aj ukazovateľ TEAEs (z angl. Treatment Emergent Adverse Events **TEAEs**).

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Bezpečnosť v štúdiu ICONIC bola hodnotená u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku MRX [12].

Obrázok 8: Bezpečnosť v štúdiu ICONIC po 48. týždeň trvania

	Open-label period (baseline to week 18)	Randomised withdrawal window period (weeks 19–22)		Stable-dosing period (weeks 23–48)
	Maralixibat (n=31)	Maralixibat (n=13)	Placebo (n=16)	Maralixibat (n=29)
Participants with 1 or more treatment emergent adverse event	30 (97%)	7 (54%)	12 (75%)	25 (86%)
Treatment emergent adverse events potentially related to study drug*	12 (39%)	1 (8%)	3 (19)	1 (3%)
Treatment emergent adverse events leading to study drug discontinuation†	2 (7%)	0	0	1 (3%)
Serious adverse events	4 (13%)	1 (8%)	1 (6%)	5 (17%)
Serious adverse events potentially related to study drug*	0	0	0	0

Zdroj: [12]

Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events, AEs) patrili hnačky a bolesti brucha, ktoré mali podobný výskyt v ramene s MRX aj s PBO počas trvania RWP [12].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [3]

Liek Livmarli sa podáva p.o. prostredníctvom striekačky opatrovateľom alebo pacientom pred jedlom (maximálne 30 minút) alebo s jedlom, ráno pri dávkovaní raz denne alebo ráno a večer pri dávkovaní dvakrát denne. Vmiešanie perorálneho roztoku Livmarli priamo do potravy alebo do nápoja pred podaním sa neštudovalo a treba sa mu vyhnúť.

Nie sú známe prípady predávkovania MRX.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Pri hodnotení validity klinických štúdií vychádzame z opisu štúdií na stránke clinicaltrials.gov, a z hodnotenia Externej hodnotiacej skupiny (z angl. External Assessment Group, EAG) pre Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva ((z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [7, 9, 10, 11, 13].

Interná validita

Štúdia ICONIC

Na základe dizajnu štúdie ICONIC boli všetci pacienti v počiatočnej fáze štúdie liečení MRX a následne vo fáze RWP časť pacientov prešla na PBO. Medzi nezaslepenou fázou s MRX a následnou kontrolovanou fázou štúdie nebol čas na „vymytie“ (tzv. washout period) efektu MRX. Podľa EAG nie je jednoznačné, či nedostatok tejto periódy mohol ovplyvniť ukazovatele a rozdiely v rámci randomizovaných ramien s MRX a PBO. Z dôvodu malej veľkosti vzorky nemusela byť randomizácia dostatočná pri distribúcii základných charakteristík rovnomerne medzi ramenami štúdie, čo skresliť výsledky dvojito-zaslepenej fázy štúdie. Trvanie dvojito-zaslepenej kontrolnej fázy štúdie bol relatívne krátke (4 týždne) a nemuselo stačiť na spoľahlivé zaznamenanie efektu MRX v porovnaní s PBO. Počas väčšiny trvania štúdie bol dizajn štúdie nezaslepený a bez kontrolného ramena, čo komplikuje dlhodobšie porovnanie účinku MRX voči BSC. Štúdia ICONIC bola exploratívna štúdia fázy 2b, ktorej primárnym ukazovateľom bola priemerná zmena sBA počas RWP u pacientov s aspoň 50 % znížením sBA od pôvodnej hodnoty v 12. alebo 18. týždni, teda modifikovaná populácia, ktorú bol úmysle liečiť (z angl. Intention to Treat, ITT). EAG spochybnilo svojvoľnú povahu tejto definície odpovede na liečbu (z angl. Response, R), pretože nebol predložený žiadny dôkaz na podporu zvolenej prahovej hodnoty (50 %), ktorá by preukazovala klinicky významnú odpoveď na liečbu. Napriek arbitrárnej definícii je podskupina respondentov identifikovaná touto klasifikáciou relatívne malá, pozostáva iba z 15 pacientov, čo podľa EAG vyvoláva obavy ohľadom validity použitia modifikovanej ITT skupiny. Cholestatický pruritus bol hodnotený pomocou škál 0 – 4 hodnotených pozorovateľom/lekárom alebo samotným pacientom/rodičom pacienta [13].

NIHO berie na vedomie, že ALGS je zriedkavé ochorenie a je ťažké zabezpečiť dostatočný počet pacientov pre participáciu v štúdiu. Vzhľadom na vzácnosť ochorenia, prítomnosť možných etických problémov z dôvodu nedostupnosti inej liečby okrem BSC a limitácií týkajúcich sa pediatrickej patientskej populácie sa nedá vyhnúť metodologickým limitáciám klinického skúšania. Preto akceptujeme použitie výsledkov štúdie ICONIC pre hodnotenie účinnosti MRX.

Štúdia RISE

Štúdia RISE bola otvorená nekontrolovaná štúdia hodnotiaca účinok a bezpečnosť MRX na 8 pacientoch s ALGS vo veku 2 – 12 mesiacov. Podľa dostupných informácií, neboli výsledky štúdie publikované a boli nájdené len ako súčasť Hodnotiacej správy EMA lieku Livmarli [14]. Validita štúdie je vzhľadom na nekontrolovaný dizajn a nízky počet pacientov relatívne nízka, avšak EMA považovala tento dôkaz za dostatočný, pre hodnotenie podobnej účinnosti a bezpečnosti lieku Livmarli u pacientov vo veku 2 – 12 mesiacov ako u pacientov vo veku 2 – 18 rokov [14].

Externá validita

V súčasnosti nie sú dostupné dáta zo štúdií na dospelých pacientoch (všetky identifikované štúdie poskytujú výsledky v pediatrickej populácii), ktoré by mohli byť použité pre hodnotenie účinnosti MRX u dospelých patientskej populácie (> 18 rokov). V hodnotení EMA nie je špecifikované, či sa predpokladá liečba dospelých pacientov vo veku \geq 18 rokov a aká by bola očakávaná účinnosť u tejto patientskej populácie. Pri otázke, či DR predpokladá liečbu MRX aj dospelých pacientov, DR uviedol, že väčšina pacientov smeruje k podstúpeniu LTx. DR tiež dodal výsledky štúdií, podľa ktorých pacienti, ktorí nemôžu podstúpiť LTx prežívajú 18. rok života iba v 24 – 41 % prípadov [15, 16]. Obmedzenie liečby MRX výhradne do 18 rokov, môže byť tiež považované za neetické, nakoľko pri účinnej liečbe pacientov vo veku 17 rokov nemusí dôjsť zásadnej zmene len z dôvodu prekročenia tejto vekovej hranice. Chýbajúce klinické údaje účinnosti u dospelých pacientov preto vzhľadom na navrhované IO lieku Livmarli v súčasnosti predstavujú neistotu.

Štúdia ICONIC

Do štúdie mohli byť zaradení pediatrickí pacienti vo veku 1 – 18 rokov, čo predstavuje užšiu patientsku populáciu v porovnaní s navrhovaným IO.

Počas trvania štúdie a 28 dní pred zaradením do štúdie ICONIC nemohli pacienti užívať cholestyramín, ktorý sa používa v liečebnej praxi ALGS aj na Slovensku. Táto podmienka štúdie mohla prispieť k nadhodnoteniu účinku MRX v porovnaní s liečbou používanou v klinickej praxi.

Pacienti nemohli byť zapojení do štúdie ak podstúpili transplantáciu pečene alebo mali iné ochorenie pečene. Pacienti tiež nemohli mať viac ako 50 kg, čo vzhľadom na navrhované IO Livmarli predstavuje neistotu účinnosti u pacientov s vyššou váhou.

Štúdia RISE

Štúdia hodnotila účinnosť na časti patientskej populácie relevantnej pre toto hodnotenie (2 – 12 mesiacov). Výsledky štúdie považovala EMA za dostatočné pre rozšírenie indikácie lieku Livmarli na liečbu pacientov od 2 mesiacov [14].

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 komparátory?

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložené základné nastavenie farmako-ekonomického modelu (FEM) DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by neboli relevantné vzhľadom k charakteru ochorenia a intervencie.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme použitie výsledkov štúdie ICONIC ako zdroj údajov účinnosti a dĺžke liečby.

Neakceptujeme odpoveď 0 % pacientov v ramene BSC na liečbu. Podrobná argumentácia je v bodoch nižšie:

- Kvôli dizajnu štúdie ICONIC nie je možné stanoviť odpoveď na liečbu v ramene s BSC. Externá hodnotiacia skupina (z angl. External Assessment Group, EAG) pre Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence) preferovala použitie dát zo štúdie ITCH, nakoľko má dáta pre hodnotenie odpovede na liečbu aj v ramene BSC [13, str. 253]. DR sme dvakrát vyzvali prostredníctvom elektronickej komunikácie na dodanie podielu pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu v ramenách s MRX aj PBO v štúdiu ITCH. DR nám v odpovediach tieto podiely pacientov nedodal. Ako zdroj odpovede na liečbu PBO sme použili výsledky štúdie MRX-502, ktorá hodnotila účinok lieku MRX v liečbe cholestatického pruritu u pacientov s diagnózou PFIC [3, 17]. Použitie údajov z MRX-502 je spojené s neistotou, nakoľko štúdia nasledovala identické ochorenie, v štúdiu bola odlišne definovaná odpoveď a boli použité priemerné údaje o hladinách sBA z viacerých týždňov. Napriek tejto neistote považujeme modelovanie na základe MRX-502 za vhodnejšie ako nastavenie 0% odpovede pri BSC.
- Podrobná diskusia k účinnosti použitej vo FEM je nižšie v kapitole 5.1.4.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme použitú charakteristiku patientskej populácie použitej DR vo FEM.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Akceptujeme prežívanie použité vo FEM, ktoré je limitované všeobecnou mortalitou. V modeli bola použitá všeobecná mortalita za rok 2022 podľa Štatistického úradu SR (ŠÚ SR). Staršie údaje z roku 2022 akceptujeme, nakoľko predpokladáme, že aktualizácia na údaje z roku 2023 by mala minimálny vplyv na analýzu.

Neakceptujeme použitú parametrizáciu pre extrapoláciu celkového prežívania vo FEM. **Neakceptujeme** použitie zvýšenej úmrtnosti v stave strata odpovede (z angl. Loss of Response, LoR) oproti stavu v odpovedi (z angl. Response, R). Podrobná argumentácia je v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** v základnom scenári FEM použitú log-logaritmickejšiu parametrizáciu pre extrapoláciu dát o celkovom prežívaní na základe výsledkov kohortovej štúdie s analýzou liečby MRX zo štúdie ICONIC a dátami z databázy GALA (z angl. The Global Alagille Alliance). GALA je medzinárodná databáza, ktorá vychádza z klinických, genetických a laboratórných dát pediatrických pacientov mladých dospelých pacientov. Pri použití log-logaritmickej parametrizácie je odhadovaný medián prežívania ■■■ rokov, čo považujeme za významne nadhodnotené. Preferujeme použitie exponenciálnej parametrizácie, pri ktorej je odhadovaný medián prežívania ■■■ rokov. Aj použitie exponenciálnej parametrizácie poskytuje významne optimistické predpoklady, nakoľko predpokladá, že ■■■ % pacientov bude nažive vo veku 100 rokov, avšak z dostupných parametrizácií ide o najrealistickejšiu možnosť. NIHO preferované použitie exponenciálnej parametrizácie je v súlade s preferovaným scenárom EAG [13, str.254]. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o 2,5-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** zvýšenú úmrtnosť v stave LoR, aplikovanú DR ako pomer rizík (HR) = ■■■. Hodnota HR zvýšenej úmrtnosti v stave LoR je získaná stepwise kohortovou analýzou v parametri prežívania bez udalosti (z angl. Event-free Survival, EFS) v štúdiu ICONIC na liečbe MRX v porovnaní s dátami zo štúdie GALA pre rameno s BSC. Zložený koncový ukazovateľ EFS bol pre účely porovnania definovaný ako čas do výskytu prvej z nasledujúcich udalostí: transplantácia pečene, čiastočná biliárna diverzia, pečenná dekompenzácia, úmrtie. Podľa EAG je výpočet EFS citlivý na východiskovú hodnotu. V základnom scenári bola ako východisková hodnota zvolený čas vstupu MRX kohorty do štúdie. Pri zvolení inej východiskovej hodnoty, ako dátum narodenia alebo prvá návšteva lekára sa mení HR a nedosahuje štatistickú významnosť. EAG vykonalo analýzu výhradne úmrtí na základe GALA kohortovej štúdie, podľa ktorej je riziko úmrtia vyššie pri liečbe MRX ako pri kontrolnej skupine.
- Nakoľko v základnom scenári DR predpokladá 0 % odpoveď v ramene BSC, použitie tohto zvýšeného rizika úmrtia, významne zvýhodňuje MRX v porovnaní s BSC. EAG vykonalo analýzu úmrtí (bez zohľadnenia ďalších udalostí) v štúdiu GALA, podľa ktorej je vyššie riziko úmrtia v ramene s MRX ako v kontrolnom ramene [13, str. 252]. V súlade s EAG preto preferujeme nastavenie HR = 1,0. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o 31,6-tisíc €/QALY.

Prežívanie bez progresie

Akceptujeme s neistotou použitie zmeny hladín sBA ako surrogátneho ukazovateľa účinnosti v liečbe cholestatického pruritu. **Akceptujeme** použité prechodové pravdepodobnosti medzi modelovanými zdravotnými stavmi vo FEM zo štúdie ICONIC a publikácií. **Neakceptujeme** vo FEM použitú odpoveď na liečbu aplikovanú pre BSC. Podrobná argumentácia je v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** použitie zmeny hladín sBA ako surrogátneho ukazovateľa odpovede cholestatického pruritu. DR definoval ako odpoveď na liečbu ≥ 50 % zníženie hladín sBA v porovnaní s hladinami na začiatku štúdie, obdobne ako pri definícii primárneho ukazovateľa v štúdiu ICONIC. DR nepredložil dôkazy a argumenty pre použitie tejto arbitrárnej hranice stanovenia účinku. Podľa EAG pri hodnotení hladín sBA pri PFIC bola odpoveď stanovená ako zníženie hladín o ≥ 70 % oproti východiskovým hodnotám. DR nepredložil dôkazy, že pacienti, ktorí dosiahli odpoveď podľa definície DR mali aj odpoveď v znížení svrbenia v dôsledku ústupu pruritu a v znížení výskytu významných udalostí ako cirhóza, portálna hypertenzia (PHT) a transplantácia pečene (LTx) [13, str. 250, 333].
- **Neakceptujeme** predpoklad DR, že pacienti nemajú odpoveď na liečbu BSC. Významnou limitáciou štúdie ICONIC je dizajn, ktorý neumožňoval stanovenie odpovede v kontrolnom ramene. EAG považuje nastavenie DR odpovede na BSC na 0 % za významne pesimistické a zvýhodňujúce pre MRX. DR sme vyzvali dvakrát, s využitím emailovej komunikácie, na dodanie podielov pacientov, ktorí dosiahli odpoveď v štúdiu ITCH (v oboch ramenách). Použitie podielu pacientov s odpoveďou zo štúdie ITCH preferoval EAG pre hodnotenie účinnosti MRX a BSC. Z dôvodu verejných informácií nie je jednoznačné, aký podiel pacientov v štúdiu ITCH dosiahol odpoveď v ramene s PBO, avšak z kontextu hodnotenia EAG vyplýva, že bola väčšia ako 0 % [13, str. 253]. V štúdiu účinnosti MRX pri PFIC (štúdia MRX-502) dosiahol odpoveď 45,5 % pacientov v ramene s MRX a 6,5 % v ramene s PBO, kde bola odpoveď stanovená ako zníženie sBA pod $102 \mu\text{mol/L}$ (len ak bola východisková hladina viac ako $102 \mu\text{mol/L}$) alebo zníženie o ≥ 75 % voči východiskovej hodnote [3]. Aj napriek tomu, že ide o iné ochorenie, považujeme predpoklad o 0 % účinnosť pre PBO (BSC) za klinicky nepravdepodobný a významne zvýhodňujúci intervenciu. Vo FEM sme upravili odpoveď v ramene s PBO na 6,5 % podľa štúdie MRX-502, ktorá hodnotila účinnosť lieku MRX v liečbe cholestatického pruritu u pediatrických pacientov s PFIC. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o 5,45 mil. €/QALY.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme nastavenie DR o nevyprchaní prínosu liečby MRX.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme použitie poklesu utilít s narastajúcim vekom podľa Ara a Brazier, 2010 [18]. **Neakceptujeme** predložené hodnoty kvality života spojené so zdravím (utility) na základe vignette štúdie vykonanej DR. Podrobná argumentácia je nižšie:

- V štúdiu ICONIC bola kvalita života spojená so zdravím reportovaná rodičmi/opatrovateľmi pediatrických pacientov pomocou dotazníkov ItchRO a PedsQL. Podľa DR vek účastníkov a nedostatok mapovacích algoritmov bránil použitiu výsledkov ICONIC vo FEM a vykonal vignette štúdiu pre stanovenie kvality života spojenej so zdravím pri ALGS. Vo vignette štúdiu boli hodnotené 4 zdravotné stavy: progresívna cholestáza, neprogresívna cholestáza, úspešná LTx, chronické odmietnutie LTx. Podľa EAG sú rozdiely medzi stavom odpovede a bez odpovede príliš vysoké (0,315), pričom pri PFIC boli tieto rozdiely menej významné. EAG tiež argumentuje, že sú dostupné mapovacie algoritmy pre konvertovanie PedsQL na EQ5D5L⁶ utility na základe publikácie Khan et al., 2014 [19], ktoré mali byť použité aj pre vypočítanie utilít pre FEM. Priemerný vek v štúdiu ICONIC bol 5,4 rokov a 81 % pacientov bola vo veku staršom ako 2 roky, preto EAG považuje mapovanie PedsQL na EQ5D za možné [13, str. 256, 342]. Preferujeme preto použitie utilít na základe výsledkov PedsQL podľa Kamath et al., 2015 [20] upravené mapovaním podľa Khan et al., 2014 na EQ5D5Lv súlade s preferovaným nastavením EAG [21], zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o 121,4-tisíc €/QALY.

Tabuľka 3: Hodnoty utilít v základnom scenári DR a NIHO preferované hodnoty

Zdravotný stav	Utilita: základný scenár DR	NIHO preferovaná utilita
Odpoveď na lieky		0,800
Bez odpovede na lieky		0,760
Cirhóza		0,72
PHT		0,68
Ascites		0,63
LTx		0,784
Post-LTx		0,859
Smrť	0	0

Zdroj: [2, 21]

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme základné nastavenie klinickej bezpečnosti vo FEM.

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. Time on Treatment, TOT)

Akceptujeme zotrvanie na liečbe MRX (v stave odpovede na liečbu) na základe odpovede na liečbu po 12 týždňoch a ročnú diskontinuáciu liečby ■■■ % na základe štúdie ICONIC. **Upravili** sme stratu odpovede na liečbu v ramene BSC na rovnakú ako v ramene s MRX na ■■■ % ročne. Aplikácia straty odpovede na komparátore BSC je nevyhnutná z dôvodu nastavenia odpovede na liečbu BSC a pre správne fungovanie modelovania. Z dôvodu nedostupných dát straty odpovede na BSC sme aplikovali rovnakú stratu odpovede v ramene BSC ako v ramene MRX, čo predstavuje neistotu. Samotná úprava bez úpravy odpovede na BSC nemá vplyv na ICUR. Súčasná úprava odpovede na BSC (diskutované v časti 5.1.4) a aplikovanie straty odpovede v ramene BSC na ■■■ % ročne zvýšila ICUR o 102,4-tisíc €/QALY.

⁶ EQ5D - dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

Jednotkové náklady na lieky

Akceptujeme dávkovanie liečiv použité v základnom nastavení DR. **Aktualizovali** sme použité jednotkové náklady na lieky podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) 02/2025 [6], nakoľko došlo k úprave úhrady z dôvodu úpravy dane z pridanej hodnoty (DPH) na 5 %. Táto zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR. **Upravili** sme z dôvodu úpravy DPH aj maximálnu úhradu vo verejnej lekární za liek Livmarli na 39 103,38 €/balenie. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR o 22,5-tisíc €.

Náklady na následnú liečbu

DR v súlade s klinickou praxou aplikoval náklady na BSC aj počas užívania MRX aj počas trvania všetkých zdravotných stavov bez odpovede na liečbu. Toto nastavenie DR **akceptujeme**.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neakceptujeme nezahrnutie odpadu za liečivo MRX. Vo FEM sme aplikovali odpad za MRX, čo viedlo k zvýšeniu ICUR o 19,4-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Neakceptujeme úhradu za transplantáciu pečene. Náklady na LTx sme v modeli upravili podľa priemerného nákladu za LTx (kódy A01B a A01C) v Databáze jednotkových nákladov [22] na 35 138,61 €. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR o 0,6-tisíc €/QALY. Ostatné náklady použité vo FEM **akceptujeme**.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

V základnom scenári DR MRX nie je nákladovo efektívny s ICUR vo výške ■■■-tisíc €/QALY pri prahovej hodnote ■■■-tisíc €/QALY. Aktualizovali sme prahové hodnoty na predbežné hodnoty platné k 01/2025.

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	MRX	BSC
Roky života (nediskontované)	14,34	12,72
QALY		
Odpoveď na liečbu	■■■	■■■
Strata odpovede	■■■	■■■
Cirhóza	■■■	■■■
PHT	■■■	■■■
Ascites	■■■	■■■
LTx	■■■	■■■
Post-LTx	■■■	■■■
Spolu	6,46	5,68
Náklady		
Liečba (v stave odpoved' na liečbu)	■■■	■■■*
Ostatné zdravotné stavy (vrátane BSC)	■■■	■■■
Spolu	394 096 €	9 146 €
MRX vs.		
Inkrementálne QALY		0,78
Inkrementálne náklady		384 950 €
ICUR		494 520 €/QALY
Prahová hodnota		226 506 €/QALY

* náklady na BSC sú zarátané aj do ďalších zdravotných stavov pre intervenciu aj komparátora

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, MRX dosahuje ICUR voči BSC na úrovni 819,5-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (39 103,38 €/balenie), pričom prahová hodnota je 113,3-tisíc €/QALY).

V prípade, ak by liečivo nespĺňalo podmienky v zmysle § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z., by nákladovo efektívna úhrada za liek Livmarli mohla byť maximálne vo výške ■■■■ € za balenie pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

Nákladovo efektívna úhrada ■■■■ € za balenie lieku Livmarli predstavuje zľavu ■■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a požadovanej úhrade vo výške 39 103,38 €/balenie.

Tabuľka 4: Výsledky FEM podľa NIHO

Výsledky	MRX	BSC
Roky života (nediskontované)	■■■■	■■■■
QALY		
Odpoveď na liečbu	■■■■	■■■■
Strata odpovede		
Cirhóza		
PHT		
Ascites		
LTx		
Post-LTx		
Spolu		
Náklady		
Liečba	■■■■	■■■■
Ostatné zdravotné stavy (vrátane BSC)		
Spolu		
MRX vs.		
Inkrementálne QALY		■■■■
Inkrementálne náklady		■■■■
ICUR		819 454 €/QALY
Prahová hodnota		113 253 €/QALY

* náklady na BSC sú zarátané aj do ďalších zdravotných stavov pre intervenciu aj komparátora

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 5: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada 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 miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti lieku MRX. Za najvýznamnejší zdroj neistoty považujeme modelovanie klinického prínosu výlučne na základe surogátneho ukazovateľa sBA, ktorý nie je klinicky relevantným ukazovateľom. Jednoznačnú súvislosť medzi hladinami sBA a pruritom nepovažujeme za preukázanú. Nepožadujeme žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*).

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme s neistotou predpokladaný počet pacientov liečených liekom MRX. DR v analýze dopadu na rozpočet pracoval len s liečbou pediatickej populácie. Vzhľadom na navrhované IO, by mal byť liek MRX uhrádzaný pacientom vo veku 2 mesiacov a starších, čo implikuje možnosť liečby aj dospelých pacientov. DR sme kontaktovali prostredníctvom emailovej komunikácie pre vysvetlenie diskrepancie navrhovaného IO a patientskej populácie v analýze dopadu na rozpočet. DR v odpovedi argumentoval, že cieľovou populáciou liečby MRX sú pacienti so závažným priebehom ochorenia a pruritom a že väčšina týchto pacientov smeruje k transplantácii pečene. Podľa informácií predložených DR, len približne 24 – 41 % pacientov prežíva dlhšie ako 18 rokov bez transplantácie pečene. Podľa informácií od DR sa v súčasnosti dospelý pacient so závažným priebehom ALGS a pruritom na Slovensku nevyskytuje. Akceptujeme preto s neistotou predpokladaný počet pacientov liečených MRX v analýze dopadu na rozpočet.

Akceptujeme s neistotou vstup prevalentných pacientov do modelovania analýzy dopadu na rozpočet vo veku 5,4 roka (priemerný vek pacientov v štúdiu ICONIC) a incidentných pacientov vo veku 2 mesiace. Dávkovanie lieku MRX je závislé od váhy pacienta, preto sa dĺžke modelovania dopadu na rozpočet nemusia premietnuť zvyšujúce sa náklady na liečbu pacienta.

Akceptujeme s neistotou nezpracovanie zotrvania na liečbe MRX, čo môže nadhodnotiť reálny dopad lieku na rozpočet aj pri nízkom počte pacientov v modeli.

Akceptujeme 100 % penetráciu lieku MRX vzhľadom na charakter ochorenia a absenciu dostupnej liečebnej alternatívy.

Akceptujeme konzervatívne nastavenie DR, podľa ktorého nie sú aplikované náklady na komparátora BSC, vzhľadom na zanedbateľné náklady a možné užívanie BSC aj počas liečby MRX.

Upravili sme dátum zaradenia lieku Livmarli do ZKL na 05/2025.

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 6: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO pri zaradení lieku MRX do ZKL od 05/2025

	1. rok 05/25 – 04/26	2. rok 05/26 – 04/27	3. rok 05/27 – 04/28	4. rok 05/28 – 04/29	5. rok 05/29 – 04/30
Počet pacientov začínajúcich liečbu MRX v danom období	5	1	1	1	1
Náklady na MRX pri požadovanej úhrade (39 103,38 €/balenie) – hrubý dopad	695 373 €	516 017 €	622 850 €	555 795 €	510 681 €
Náklady na MRX pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €/balenie) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahradzanú liečbu (BSC)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Čistý dopad MRX pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad lieku Livmarli pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Na základe hodnotenia klinickej účinnosti predpokladáme prínos v liečbe MRX per pacientov s ALGS a cholestatickým pruritom a ich okolie v porovnaní s BSC. Z pohľadu bezpečnosti je výskyt nežiaducich udalostí zvýšený pri liečbe MRX v porovnaní s liečbou BSC. Liek Livmarli je určený na liečbu zriedkavého ochorenia u detí, čo predstavuje problém s generovaním dostatočne robustných dát z klinického skúšania.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania MRX na vzťah lekára a pacienta.

Rovnosť (F0012, G0007)

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

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

MRX je podávaný p.o. pomocou striekačky v dávke závislej od váhy pacienta, v prípade nízkeho veku pediatrických pacientov rodičom/opatrovateľom. Vzhľadom spôsob administrácie MRX, nepredpokladáme významnú dodatočnú záťaž na lekárov, zdravotnícke zariadenia a samotných pacientov, príp. ošetrovateľov pacientov v porovnaní s BSC.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O indikovaná MRX by podľa navrhovaného IO mal rozhodovať gastroenterológ alebo hepatológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup pacientskej organizácie.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o problémoch v prístupe skupín pacientov k zdravotnej starostlivosti.

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

V priebehu hodnotenia sme neobdržali vstup pacientskej organizácie.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania MIR na komunikáciu lekára s pacientom. Dávka lieku Livmarli je závislá na hmotnosti pacienta, preto má lekár venovať pozornosť presnému výpočtu dávky a dohliadať na správne dávkovanie lieku. V prípade zlej tolerancie liečby, môže lekár odporučiť úpravu dávkovania.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Liečivo MRX je podľa SPC určené na liečbu zraniteľných pacientov starších ako 2 mesiace. Bezpečnosť a účinnosť lieku Livmarli pri ALGS neboli stanovené u dojčiat do 2 mesiacov a zároveň u dospelých pacientov. Dávkovanie lieku je v SPC špecifikované pri hmotnosti od 5 kg až po ≥ 70 kg. Liečba pediatrických pacientov si vyžaduje administráciu pomocou p.o. striekačky opatrovateľom a jeho pozornosť pri správnom dávkovaní lieku.

7.4. Právne aspekty

Na to, aby liečivo potenciálne nemuselo pre zaradenie do ZKL spĺňať pri navrhovanej úhrade prahovú hodnotu nákladovej efektívnosti, je nutné splniť podmienky v zmysle § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.:

- bod 1 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. – v ZKL nie je dostupná iná intervencia, ktorá by v predmetnej indikácii preukázala účinnosť a bezpečnosť výsledkami skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch.

- bod 2 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. – primárny klinicky významný cieľ v klinickom skúšaní preukázal, že v hodnotenom parametri, ktorý má vplyv na kvalitu života, došlo pri použití posudzovaného lieku aspoň k 30 % zlepšeniu oproti zlepšeniu pri použití iného lieku alebo inej medicínskej intervencie, alebo sa pri použití posudzovaného lieku preukáže predĺženie strednej doby celkového prežívania najmenej o 30 % v porovnaní s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, najmenej však o tri mesiace.

Liek Livmarli je liek na ojedinelé ochorenia a môže byť zvážené aplikovanie výnimky zo splnenia nákladovej efektívnosti. Liek Livmarli nepreukázal splnenie podmienky v bode 2, nakoľko nie je jednoznačne preukázaný súvis hladín sBA s kvalitou života.

Autori

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: KJ je prvou autorkou hodnotenia; MJ je druhým autorom hodnotenia.

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

Janáková K., Juračka M.: Liečivo maralixibát (Livmarli) na liečbu cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku dvoch mesiacov a starších. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL112; 2025; 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 s 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 patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] Dědič T., Jirsa M., Kotalová R: Alagilleův syndrom; *Čes-slov Pediat* 2014; 69 (4): 241–249
- [2] DR; Farmakoeconomický rozbor lieku Livmarli; Verejná verzia dostupná z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33903>. Celé znenie bolo dodané cez neverejnú časť kategorizačného portálu MZ SR
- [3] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Livmarli; Dostupné 1/2025 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_sk.pdf
- [4] EMA; Authorisation details Livmarli; Dostupné 1/2025 z <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli#authorisation-details>
- [5] MZ SR; Elektronická kalkulačka na výpočet cien liekov; Dostupné 01/2025 z <https://health.gov.sk/Clanok?Elektronicka-kalkulacka-na-vypocet-cien-liekov-2025>
- [6] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2025 – 28.2.2025; Dostupné 02/2025 z <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202502>
- [7] ClinicalTrials.gov; Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS) (ICONIC); Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02160782>
- [8] ClinicalTrials.gov; A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Maralixibat in Infant Participants With Cholestatic Liver Diseases Including Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) and Alagille Syndrome (ALGS). (RISE); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04729751>
- [9] ClinicalTrials.gov; MRX-800: A Long-Term Safety Study of Maralixibat in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects Who Previously Participated in a Maralixibat Study (MERGE); Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04168385>
- [10] ClinicalTrials.gov; An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects With Alagille Syndrome (ALGS) (IMAGINE); Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02047318>
- [11] ClinicalTrials.gov; An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome (IMAGINE-II); Dostupné 1/2025 z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02117713>
- [12] Gonzales, Emmanuel et al. “Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study.” *Lancet (London, England)* vol. 398,10311 (2021): 1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [13] NICE; Single Technology Appraisal: Maralixibat for treating cholestatic pruritus in Alagille Syndrome [ID3941, Committee Papers; Dostupné 1/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10832/documents/committee-papers>
- [14] EMA; Assessment report Livmarli, International non-proprietary name: maralixibat chloride, Procedure No. EMEA/H/C/005857/0000; Dostupné 02/2025 z https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livmarli-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [15] Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
- [16] Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001;49(3):431-435. doi:10.1136/gut.49.3.431
- [17] Clinical trial MRX-502; Dostupné 01/2025 z <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001211-22/HU>
- [18] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [19] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQLTM Generic Core Scales. *Pharmacoeconomics* 2014;32:693-706. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-014-0153-y>
- [20] Kamath, Binita M et al. “Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome.” *The Journal of pediatrics* vol. 167,2 (2015): 390-6.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.077
- [21] NICE; Public Committee slides: Maralixibat for treating cholestatic pruritus in Alagille syndrome [ID3941]; Dostupné 01/2025 z <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10832/documents/1>
- [22] OAHTA 2021/Databáza jednotkových zdravotných nákladov NIHO - aktualizácia hospitalizácii 2024; Dostupné 01/2025 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/dokumenty/OAHTA_2021_Databaza-jednotkovych-zdravotnych-nakladov_NIHO.xlsx

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva maralixibát v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletný dokument odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 19.15.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 08.01.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetliť očakávanú patientsku populáciu, ktorej by mal byť MRX uhrádzaný. Vysvetliť diskrepancie navrhovaného IO a patientskej populácie v analýze dopadu na rozpočet.	DR v odpovedi uviedol, že pacienti s závažným priebehom ochorenia a pruritom vo väčšine prípadov smerujú k transplantácii pečene. Podľa dodaných dát prežíva iba 24 – 41 % pacientov s so závažným priebehom ALGS vo veku 18 rokov. Podľa dát DR, v súčasnosti nie je na Slovensku dospelý pacient so závažným pruritom pri ALGS.	Odpoveď akceptujeme s neistotou . Podrobný opis je v časti 6.1.
Dodať dôkazy o počte pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu (definovanú ako zníženie sBA o minimálne 50 % voči východiskovým hodnotám) v ramene s PBO po 12 týždňoch trvania kontrolovanej fázy štúdie ICONIC. Dodať dôkazy o počte pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu (zníženie sBA podľa preddefinovaných kritérií štúdie) v ramene s PBO a v ramene s MRX v štúdií ITCH.	DR požadované dáta nedodal.	Odpoveď neakceptujeme . DR sme následne požiadali o dodanie prostredníctvom ďalšieho emailu.
Vysvetliť odvodenie prechodovej pravdepodobnosti zo stavu unresponsive do stavu cirhózy, podľa publikácie Lykavieris et al., 2011.	DR predložil požadované vysvetlenie.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť odvodenie prechodovej pravdepodobnosti medzi stavmi LTx → LTx (re-transplantation), podľa publikácie Adam et al., 2003.	DR predložil požadované vysvetlenie.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 19.15.2024	Dátum odpovede: 08.01.2025	
Dodať dôkazy o podiele pacientov, ktorí dosiahli $\geq 50\%$ zníženie v hladinách sBA v ramene s MRX a v ramene s placebom v štúdii ITCH.	DR požadované dáta nedodal.	Odpoveď neakceptujeme . Podrobný opis je v časti 5.1.4.