

Dodatok k hodnoteniu zdravotníckej technológie

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

Dodatok k zrýchlenému hodnoteniu lieku

Dodatok je potrebné interpretovať spoločne s hodnotením ZHL112

Číslo žiadosti:

33903

ATC skupina:

A05AX04

ŠÚKL kód:

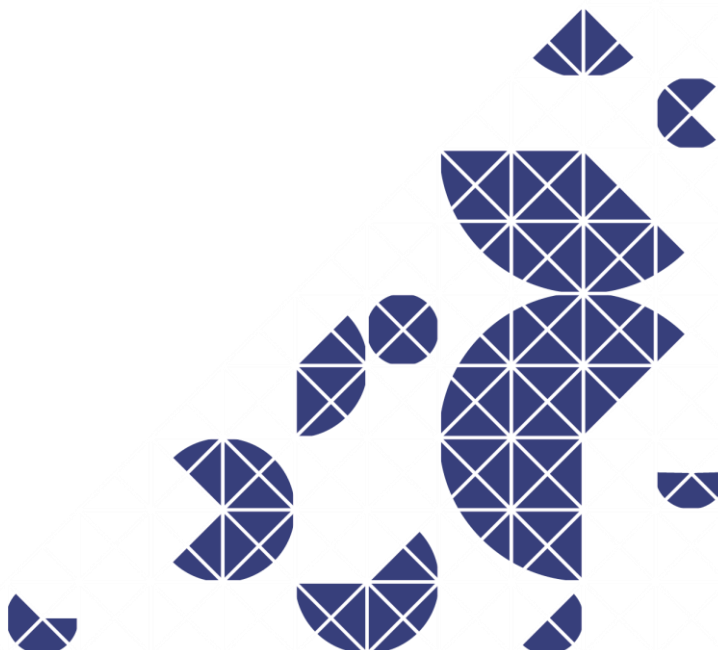
2617E

Publikované dňa:

05.05.2025

Link:

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



Záver dodatku k hodnoteniu

Odporúčanie

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

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne [REDACTED] € za balenie, čo zodpovedá [REDACTED] % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 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 pri uvedenej úhrade spojený s miernou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Preto nepožadujeme žiadať od DR dodatočnú zľavu.

Odporúčame akceptovať DR navrhnutú úpravu IO nasledovne (DR pridaný text je vyznačený podčiarknutím):

„Maralixibát je hradený v terapii cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku 2 mesiacov a starších, ktorí neodpovedali na liečbu podpornou terapiou (BSC).

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

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

Informatívne uvádzame, že v pôvodnom hodnotení NIHO sme pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti odporúčali vyžadovať od DR úhradu za jedno za balenie lieku Livmarli 9,5 mg/ml perorálny roztok, sol por, perorálne použitie, 1x30 ml/285 mg (fl.PET) maximálne vo výške [REDACTED] €, čo by predstavovalo zľavu [REDACTED] % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške **39 103,38 €**. V pôvodnom hodnotení sme zaradenie lieku Livmarli do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) podmienili tiež úpravou IO, ktorú DR v odpovedi na hodnotenie akceptoval, a ktorá je zapracovaná vo vyššie uvedenej navrhovanej úprave IO.

Odôvodnenie

Vysvetlenie potreby dodatku

NIHO pristúpilo k vydaniu dodatku, nakoľko DR v pripomienkach k hodnoteniu doplnil nové informácie. Na základe ktorých NIHO pristúpilo k úprave niektorých aspektov, ktoré ovplyvnili výšku nákladovo-efektívnej úhrady. Dodatok je potrebné interpretovať spoločne s pôvodným hodnotením NIHO ZHL112.

NIHO štandardne vydáva dodatok, pokiaľ DR v odpovedi na hodnotenie doplní argumentáciu tak, že NIHO zmení svoj postoj k niektorému relevantnému nastaveniu vo farmako-ekonomickom modelovaní. NIHO vydá dodatok, pokiaľ takáto zmena ovplyvní znenie odporúčania, prípadne výrazne ovplyvní výšku úhrady nutnú pre splnenie kritérií nákladovej efektivity.

Indikačné obmedzenie

- DR v reakcii na hodnotenie NIHO navrhol úpravu IO, na základe ktorej by bol maralixibát (MRX) hradený len pacientom, ktorí neodpovedali na liečbu podpornou terapiou (z angl. Best Supportive Care, BSC). Kompletné znenie IO je uvedené vyššie a v časti 1.1 dodatku.
- Máme za to, že DR navrhovaná úprava znižuje neistotu spojenú s nedostatočnými dátami o odpovedi pacientov na BSC. Na základe klinickej praxe tiež predpokladáme, že MRX by bol ponúknutý pacientom, ktorí boli liečení BSC.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Livmarli pri navrhovanej výške úhrady 39 103,38 €/balenie nespĺňa podmienky nákladovej efektívnosti.**
- Podľa aktualizovaného FEM v nastaveniach NIHO dosahuje MRX voči BSC ICUR vo výške 678,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tisíc €. MRX dosiahol klinický prínos voči BSC [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch [REDACTED] €.

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.

- **Oproti pôvodnému hodnoteniu NIHO sme upravili a aktualizovali jedno nastavenie** (podrobnejšie informácie v časti 3 dodatku):
 - Vzhľadom na navrhovanú úpravu IO sme akceptovali nastavenie 0 % odpovede na liečbu BSC.
- **Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu.** Neistota vyplýva najmä z modelovania na základe surogátneho ukazovateľa. Podrobnejší popis aspektov spôsobujúcich neistotu je uvedený v pôvodnom hodnotení NIHO.

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.).

Vysvetlenie dodatku k hodnoteniu NIHO

Prečo a v akých prípadoch vydávame dodatok k hodnoteniu?

- Dodatok k hodnoteniu nevydávame štandardne pri všetkých hodnoteniach zdravotníckych technológií. NIHO vydáva dodatok, pokiaľ DR v odpovedi na hodnotenie doplní argumentáciu tak, že NIHO zmení svoj postoj k niektorému relevantnému nastaveniu vo farmako-ekonomickom modelovaní. NIHO vydá dodatok, pokiaľ takáto zmena ovplyvní znenie odporúčania, prípadne výrazne ovplyvní výšku úhrady nutnú pre splnenie kritérií nákladovej efektivity.
- Dodatok plne nenahrádza hodnotenie NIHO. V dodatku sa vyjadrujeme výlučne k jednotlivým relevantným zmenám a aspektom, ktoré majú vplyv na záver hodnotenia. Dodatok je potrebné brať do kontextu v súlade s hodnotením NIHO.

Obsah

Záver dodatku k hodnoteniu	2
Obsah	3
Použité skratky	4
Sumár priebehu konania.....	5
1. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	6
1.1. Požadované podmienky úhrady	6
2. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	6
3. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	7
3.1. Odpoveď na liečbu BSC	7
3.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO.....	7
3.3. Neistota výsledku	8
4. Zdroje.....	10

Tabuľky

Tabuľka 1: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO dodatku	8
Tabuľka 2: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	8

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
EAG	Externá hodnotiacia skupina, z angl. External Assessment Group
FEM	Farmako-ekonomický model
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov, z angl. Incremental Cost-utility Ratio
IO	Indikačné obmedzenie
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite, za angl. Quality-adjusted Life Year
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
sBA	Systémové hladiny žlčových kyselín, za angl. Systemic Bile Acids
PFIC	Progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza

Sumár priebehu konania

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 hodnotenia NIHO	18.02.2025
Prerušenie konania - Výzva na uzatvorenie zmluvy o podmienkach úhrady	03.03.2025 – 01.06.2025* (03.03.2025 bola zverejnená výzva, 01.06.2025 je posledný deň pred uplynutím 90 dňovej lehoty na uzatvorenie zmluvy o podmienkach úhrady)
Vyjadrenie DR k hodnoteniu NIHO	02.04.2025
Stanovisko NIHO k vyjadreniu DR (zaslané MZ SR)	16.04.2025
Vydanie Dodatku k hodnoteniu lieku	05.05.2025

* V čase publikovania dodatku výzva stále prebiehala

Popis doterajšieho priebehu konania:

Po vydaní hodnotenia NIHO 18.02.2022 DR predložil cez portál kategorizácie svoje vyjadrenie, v ktorom namietal viaceré nastavenia farmako-ekonomického modelu použité v NIHO scenári a navrhol úpravu indikačného obmedzenia (IO). NIHO odpovedalo na tieto pripomienky DR a úpravu IO stanoviskom, ktoré dodalo MZ SR. MZ SR 03.03.2025 vyzvalo DR na uzavretie zmluvy o podmienkach úhrady. NIHO po dohode s MZ vypracovalo dodatok k hodnoteniu lieku.

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

1. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

1.1. Požadované podmienky úhrady

Držiteľ registrácie (DR) v odpovedi na hodnotenie NIHO [1] akceptoval návrh NIHO o úprave indikačného obmedzenia (IO) o ukončení hradenia lieku Livmarli pacientom, u ktorých po troch mesiacoch liečby nedôjde k odpovedi (vyznačené podčiarknutím). DR v odpovedi na hodnotenie NIHO zároveň žiadal doplnenie IO nasledovne (DR doplnená časť vyznačená **hrubým zvýraznením**):

*„Maralixibát je hradený v terapii cholestatického pruritu u pacientov s Alagillovým syndrómom vo veku 2 mesiacov a starších, **ktorí neodpovedali na liečbu podpornou terapiou (BSC)**.*

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

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

Vyjadrenie NIHO:

Akceptujeme IO podľa návrhu DR. Máme za to, že DR navrhovaná úprava lepšie zodpovedá klinickej praxi, nakoľko v prípade dosiahnutia liečebnej odpovede na BSC, nie je potrebné hradenie ďalšej liečby.

2. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

DR v rámci odpovede na hodnotenie NIHO nepredložil nové klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti MRX.

3. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

V dodatku popisujeme vykonané zmeny v modeli nákladovej efektívnosti oproti pôvodnému modelu z hodnotenia v nastavení NIHO. Tieto zmeny boli vykonané pri vypracovaní stanoviska NIHO po akceptácii niektorých pripomienok DR po hodnotení.

3.1. Odpoveď na liečbu BSC

V pôvodnom hodnotení NIHO sme upravili odpoveď na liečbe BSC na 6,5 % podľa štúdie MRX-502, ktorá hodnotila účinnosť lieku MRX v liečbe cholestatického pruritu u pediatrických pacientov s progresívnou familiárnou intrahepatálnou cholestázou (PFIC). DR s úpravou NIHO v odpovedi na hodnotenie nesúhlasil. DR namietal, že inštitúcie ako Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) a český SÚKL pôvodné nastavenie akceptovali za predpokladu, že liečba liekom Livmarli bude nasledovať až po liečbe BSC. DR na základe tohto tvrdenia navrhol doplnenie IO o hradenie liečby maralixibátu (MRX) u pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu podpornou liečbou (celé znenie v časti 1.1).

Vyjadrenie NIHO (aktualizácia nastavenia):

Akceptujeme DR navrhované doplnenie IO o podmienku úhrady lieku Livmarli u pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu BSC. Vzhľadom na túto úpravu IO akceptujeme nastavenie 0 % odpovede na BSC vo farmako-ekonomickom modeli (FEM). Doplnenie tohto obmedzenia znižuje neistotu spojenú s nedostatočnými dátami o odpovedi pacientov na BSC.

NIHO kontaktovalo DR pomocou emailovej komunikácie so žiadosťou o dodanie podielu pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu (≥ 50 % zníženie hladín sBA) MRX a BSC zo štúdie ITCH, ktorých použitie v hodnotení preferovala Externá hodnotiaci skupina pre NICE (EAG). DR nám tieto údaje nedodal. DR tiež chybné v odpovedi na hodnotenie uviedol, že pôvodné nastavenie akceptoval NICE. EAG preferovala použitie výsledkov zo štúdie ITCH a komisia v odporúčaní argumentuje: „*the committee thought that the company's assumption that the condition would not respond to standard care in anyone did not likely reflect clinical practice*“ a tiež: „*The committee concluded that it would have preferred to have seen scenario analyses using different outcome measures and thresholds to define treatment response for both maralixibat and standard care*“. V predbežnom odporúčaní nie je uvedené preferované nastavenie komisie. Finálne odporúčanie nie je v súčasnosti na stránke NICE publikované. SÚKL odporučil rozhodnutie o registrácii lieku Livmarli u pacientov s Alagillovým syndrómom (ALGS) za výnimočných okolností. Neboli identifikované dokumenty k procesu hodnotenia SÚKL lieku Livmarli, preto sa nevieme vyjadriť k SÚKL akceptovaným nastaveniam v hodnotení.

3.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu po akceptácii DR navrhovanej zmeny IO a nastavení 0 % odpovede na liečbu BSC.

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, MRX dosahuje pri DR navrhovanej úhrade DR vo výške 39 103,38 €/balenie voči BSC ICUR vo výške 678,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 226,5-tisíc €. MRX dosiahol klinický prínos voči BSC ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■€.

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.

Tabuľka 1: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO dodatku

Výsledky	MRX	BSC
Roky života (nediskontované)		
QALY		
Odpoveď na liečbu		
Strata odpovede		
Cirhóza		
Portálna hypertenzia		
Ascites		
Transplantácia pečene		
Po transplantácii pečene		
Spolu		
Náklady		
Liečba		
Ostatné zdravotné stavy (vrátane BSC)		
Spolu		
MRX vs.		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR (€/QALY)		678 535
Prahová hodnota (€/QALY)		226 506

* 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

3.3. Neistota výsledku

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

Tabuľka 2: 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, rovnako ako v pôvodnom hodnotení NIHO. 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. Podrobnejší popis aspektov, ktoré prispievajú k neistote je uvedený v pôvodnom hodnotení NIHO ZHL112 [1].

Autori Dodatku:

Mgr. Kristína Janáková, PhD.

Mgr. Marek Juračka

MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: KJ je prvou autorkou dodatku, MJ je druhým autorom dodatku; MP dodatok supervízoval.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto dodatku, 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.

4. Zdroje

[1] 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.