



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 00 Praha 2

Praha, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 9089/2025-5/MIN/KAN



MZDRX01VY2Y4

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
A05AX04	0271496	LIVMARLI	9,5MG/ML POR SOL 1X30ML+3STR

(dále jen „LPVO LIVMARLI“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS79560/2024,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČ: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,

se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČ: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČ: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČ: 47114304

všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s., se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 63830515 (dále též jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČ: 41197518 (dále též jen „žadatel“ či „VZP“)

Mirum Pharmaceuticals International B.V., Kingsfordweg 151, 1043 GR Amsterdam, Nizozemské království, IČ: 82310742,
Zastoupena: **ExCEED Orphan s.r.o.,** se sídlem Bucharova 2657/12, 15800 Praha 5, IČ: 07407696 (dále též jen „MAH“)

Česká lékařská společnost J.E. Purkyně,
se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359 (Česká hepatologická společnost, Česká pediatrická společnost) (dále též jen „ČLS JEP“ nebo „odborná společnost“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s., se sídlem Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 – Břevnov, IČ: 22748270, (dále též jen „patientská organizace“)

vydává v souladu s § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. toto

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví souhlasí se stanovením úhrady LIVMARLI z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl120975/2025 ze dne 7. 4. 2025.

O d ů v o d n ě n í:

Dne 7. 4. 2025 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS79560/2024 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 14. 5. 2025 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb.

na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), upravenou hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutická účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýza nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z upravené hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

Léčivý přípravek (LPVO) LIVMARLI obsahující léčivou látku maralixibat je dle SmPC indikován k léčbě cholestatického pruritu u pacientů s Alagillovým syndromem („ALGS“) ve věku od 2 měsíců.

Účinnost a bezpečnost maralixibatu v terapii cholestatického pruritu u pacientů s Alagillovým syndromem byla prokázána randomizovanou, dvojitě zaslepenou, multicentrickou klinickou studií fáze 2 (studie označená ICONIC). Ve studii ICONIC byl LPVO LIVMARLI (přídavná terapie k nejlepší podpůrné léčbě) srovnáván s placebem (resp. nejlepší podpůrnou léčbou) a ve 4týdenní randomizované dvojitě zaslepené fázi (RWP) studie léčba maralixibatem vedla ke statisticky signifikantnímu rozdílu v udržení předchozí léčbou snížených hladin žlučových kyselin v séru oproti pacientům s placebem¹.

¹ Rozdíl mezi rameny byl 117 $\mu\text{mol/l}$ (95% confidence interval [CI], -211,699 až -23,103 $p = 0.0464$) – a k udržení zlepšeného skóre pruritu – rozdíl skóre ItchRO (Obs) mezi rameny byl -1,5 (95 % CI, -2,12 až -0,84, $p < 0,0001$).

Poradnímu orgánu byla rovněž předložena data z klinické praxe popisující použití maralixibatu u pacientů s ALGS, ze kterých vyplynulo, že je léčba maralixibatem účinná, bezpečná a dobře tolerovaná.

ALGS (Alagillův syndrom) je vysoce variabilní multisystémové autosomálně dominantně dědičné onemocnění s neúplnou penetrací. Onemocnění vyvolávají mutace v genech JAG1 nebo vzácně NOTCH2.

ALGS má extrémně variabilní projevy, a to i v rámci jedné rodiny, neboť neexistuje korelace mezi genotypem a fenotypem. ALGS charakterizuje cholestatické jaterní onemocnění – ductopenie intrahepatálních žlučových cest provázená cholestázou s vysokými hodnotami cholesterolu, tvorbou xantomů a úporným pruritem, kardiovaskulární anomálie (nejčastěji stenózy periferních větví plicnice), motýlovité obratle, kongenitální oční anomálie a typická kraniofaciální dysmorfie zahrnující trojúhelníkovitý obličej, prominující čelo, sedlovitý nos a úzkou bradu. Časté jsou renální, cévní a jiné malformace.

Z pohledu tíže onemocnění je mezi jednotlivými pacienty značná variabilita. Jsou jedinci bez obtíží (obvykle diagnostikováni v souvislosti s onemocněním v rodině) a na druhé straně jsou pacienti, kteří musí být transplantováni ještě v kojeneckém věku.

Onemocnění výrazně zkracuje délku života, ale mezi pacienty je i zde velká variabilita – u některých pacientů je nezbytná transplantace jater již v dětství, nicméně jsou i pacienti, které onemocnění v délce života limituje méně nebo vůbec. Data o mortalitě byla čerpána ze studie přirozeného průběhu jaterního onemocnění u mezinárodní kohorty pacientů s ALGS (studie „GALA“), která uvádí, že pouze 40,3 % pacientů dosáhne dospělosti bez nutnosti transplantace jater. Během sledování ve studii GALA zemřelo 108 z 1 433 sledovaných pacientů, medián věku úmrtí byl 2,6 roku (1,2–4,7). Ve věku 5, 10 a 18 let byla míra celkového přežití 92,8 %, 91,2 %, a 88,1 %. Kumulativní míra přežití ve věku 10 a 18 let byla signifikantně nižší u dětí s projevy neonatální cholestázy oproti pacientům bez tohoto projevu (89 % a 86 % vs. 100 % a 97 %).

Alagillův syndrom má významný vliv na snížení kvality života, která je negativně ovlivněna zejména úporným pruritem.

Při posuzování nahraditelnosti posuzovaného přípravku jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění byl poradní orgán seznámen s tím, že z odborné literatury i dle expertního vyjádření (předloženo Ústavu v režimu obchodního tajemství) vyplynulo, že relevantním komparátorem v posuzované indikaci je placebo, resp. nejlepší podpůrná terapie „best supportive care“ (BSC). Maralixibat představuje add-on terapii k nejlepší podpůrné péči, v jejímž rámci jsou v ČR používány zejména ursodeoxycholová kyselina (UDCA), rifampicin a cholestyramin.

K přidání terapeutické hodnotě LPVO LIVMARLI, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, bylo možné posoudit srovnání s relevantním komparátorem placebem (resp. BSC) z čehož vyplynulo, že oproti terapii BSC na základě registrační studie ICONIC prokázal LPVO LIVMARLI statisticky a klinicky významně lepší účinnost a obdobnou bezpečnost.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době nejvíce preferovanou možností terapie u pacientů s ALGS s cholestatickým pruritem.

Při posouzení celospolečenského významu možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění z Upravené hodnotící zprávy vyplynulo, že celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění spočívá ve snížení morbidity, oddálení doby do transplantace jater a zlepšení kvality života pacientů s ALGS. Cílem terapie jaterních projevů onemocnění je snížení pruritu, zlepšení nutričního stavu, korekce deficitu vitaminů, léčba komplikací souvisejících s pokročilým jaterním onemocněním a zpomalení poškození jater ve smyslu rozvoje fibrózy, cirhózy a jaterního selhávání.

Prevalence onemocnění v ČR není známa. Validní data o incidenci a prevalenci ALGS jsou dostupná ze zahraničí, prevalence v populaci (včetně neúplně vyjádřených atypických forem) je odhadována na 1: 30 000 narozených, incidence na podkladě neonatální cholestázy se pohybuje kolem 1:70 000². Těžký a vysilující pruritus postihuje okolo 74 % až 88 % pacientů s cholestázou a obvykle začíná mezi 6. a 14. měsícem po narození, k rozvoji cirhózy dochází u cca 46 % pacientů, ascitu u 57 % a portální hypertenze u 40 % pacientů.

Žadatel odhaduje počet konstantně léčených pacientů s cholestatickým pruritem u pacientů s ALGS v prvních pěti letech na 5–9. Česká pediatrická společnost ČLS JEP („ČPS“) ve svém vyjádření ze dne 12. 7. 2024³ uvádí, že nyní je na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice Motol z již dříve diagnostikovaných pacientů 8 indikovaných k léčbě LP LIVMARLI a odhaduje počet pacientů na jednoho nového pacienta s ALGS za rok 5. Ústav považuje za relevantní počet pacientů dle recentního stanoviska ČPS – tedy 8 indikovaných pacientů v prvním roce a dále 1 nový pacient za rok.

Při posuzování prokazatelného přínosu na zlepšení kvality života pacienta, bylo ze spisu zjištěno, že pacienti ve skupině s maralixibatem dosáhli oproti placebu udržení jak symptomatické odpovědi (snížení pruritu), tak zlepšení laboratorního ukazatele (snížení sérové hladiny žlučových kyselin). S odkazem na dostupná klinická data je možné předpokládat, že terapie maralixibatem přispěje k oddálení doby do transplantace jater, ke snížení zdravotních komplikací u pacientů s ALGS, zvýšení jejich kvality života, zlepšení pracovní produktivity pečovatелů a ke snížení zatížení zdravotního systému.

ALGS je velmi vzácné onemocnění, má individuální průběh, od méně závažných až po závažné formy, které vedou k jaternímu selhání. Na základě práce Hansen lze předpokládat, že v dlouhodobém horizontu může maralixibat prodloužit dobu do transplantace jater, resp. do chirurgického zákroku (biliární diverze).

Zahraniční podklady uvádí, že pacienti s ALGS jsou zatíženi zvýšenou mírou morbidity a využíváním zdravotní péče.

² Ústav je toho názoru, že údaj je zřejmě podhodnocený pro variabilitu klinických příznaků a neúplnou penetranci onemocnění.

³ Založeno ve spise pod č. j. sukl174146/2024.

Pro zjištění dopadu onemocnění a léčby pečovatele provedl žadatel mezinárodní on-line průzkum, v jehož rámci byla získána data 105 pečovatelů o pacienty s ALGS ze 7 zemí světa. Z výsledků vyplývá negativní dopad onemocnění na rodinu pacienta, a to jak finanční, tak (v případě rodičů, kteří mají více dětí) negativní vliv na vztah s ostatními potomky i na partnerský vztah. Z výsledků uvedeného průzkumu rovněž vyplývá negativní vliv onemocnění a léčby na pečovatele a na systém sociálního zabezpečení – péče o pacienta vede k omezení pracovní produktivity.

Dle předložených analýz ovlivnění symptomů a onemocnění ALGS jako takového pravděpodobně povede ke zvýšení pracovní produktivity, snížení celkové zátěže na pečovatele a zlepšení jejich kvality života. Díky tomu má terapie maralixibatem potenciálně příznivý dopad na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení a zároveň bude dosaženo i nižších celospolečenských nákladů.

V podkladové studii ICONIC byl hodnocen vliv maralixibatu na kvalitu života pacientů s ALGS pomocí obecné škály (PedsQL) pro hodnocení kvality života a na kvalitu života týkající se únavy pomocí PedsQL multidimensional fatigue scale score. Pacienti léčení maralixibatem reportovali časně zlepšení příznaků.

V časovém horizontu RWP fáze studie (4 týdny), která sledovala dopady léčby na kvalitu života oproti placebo, výsledky nedosáhly klinicky významného rozdílu, tudíž nelze mít jednoznačně za prokázané, že léčba předmětným LPVO vede ke zlepšení kvality života pacienta oproti placebo (resp. BSC), nicméně s ohledem na chronickou povahu onemocnění a jeho projevy (zejména výrazný pruritus ovlivňující soustředění, spánek, denní aktivity) předpokládá Ústav, že maralixibat bude mít na kvalitu života pacientů pozitivní vliv.

Při posouzení reálných možností pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb byl poradní orgán seznámen s tím, že se v České republice se nachází dvě centra vysoce specializované péče pro vzácná jaterní onemocnění, která jsou součástí Evropské referenční sítě pro vzácná jaterní onemocnění (ERN RARE-LIVER) - Fakultní nemocnice v Motole a Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM), na jehož hepato-gastroenterologii jsou pacienti po dosažení dospělosti referováni a kde jsou především prováděny transplantace jater. Léčba léčivým přípravkem LIVMARLI by se tak uskutečňovala u pacientů léčených v rámci uvedených center.

Česká doporučení pro léčbu cholestatického pruritu při ALGS sice k dispozici nejsou, poradnímu orgánu však byly předloženy zahraniční doporučené postupy pro terapii geneticky podmíněné cholestázy a management pruritu, v nichž je terapie inhibitory IBAT (mezi které maralixibat patří) uvedena jako jedna z možností konvenční léčby pruritu u dětí i dospělých.

Při projednání analýzy nákladové efektivity Ústav poradní orgán informoval, že po metodické stránce shledal Ústav v předložené analýze nákladové efektivity určité limitace oproti standardům uvedeným v příslušné metodice SP-CAU-028. Za základní nedostatek považuje nedostatečnou diskuzi vstupního věku pacientů v modelu (včetně nepředložení scénáře se vstupním věkem dle podkladové studie) a nedostatečně interpretovatelné jednocestné analýzy senzitivity. Pro úplnost však Ústav poradnímu orgánu prezentoval závěry dle analýzy předložené žadatelem.

K výsledku Ústav uvedl, že na základě modelace v celoživotním časovém horizontu v základním scénáři dle žadatele se inkrementální benefit jeví 0,95 QALY ve srovnání s BSC. Inkrementální náklady se jeví 7 282 064 Kč ve srovnání s BSC, nicméně dle Ústavu jsou tyto náklady zatíženy významnou nejistotou v souvislosti s počátečním věkem pacientů. Inkrementální poměr nákladů a přínosů je z perspektivy plátce 7,6 mil. Kč/QALY (bez zohlednění vlivu na kvalitu života pečovatele). V případě celospolečenské perspektivy jsou pak inkrementální náklady 4 546 694 Kč a v případě vládní perspektivy 5 924 397 Kč. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání u léčivého přípravku LIVMARLI, s jejichž výsledky byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství. Při jejich zohlednění jsou výsledky příznivější.

Při posuzování předpokládaného dopadu do rozpočtu zohledňujícího veřejný zájem poradní orgán shledal, že po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet nevyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27, a to z důvodu nedostatečně diskutovaného vstupního věku pacientů (obdobně jako v analýze nákladové efektivity) a nepřezkoumatelnosti nákladů.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku LIVMARLI z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s komparátorem BSC odhaduje 8 až 12 léčených pacientů v 1.-5. roce a ukazuje výsledek ve výši 19,7 až 12,8 milionů Kč v prvních pěti letech. Celkové průměrné roční náklady na jednoho pacienta léčeného LPVO LIVMARLI jsou 1 747 747 Kč u pacientů, kteří léčbu zahájí v 1. roce analýzy (prevalenční pacienti) a 769 168 Kč u pacientů, kteří léčbu zahájí od 2. roku (incidenční pacienti). Celkové průměrné roční náklady na jednoho pacienta léčeného BSC jsou 0 Kč. Jak je však uvedeno výše, dle Ústavu jsou tyto náklady zatíženy významnou nejistotou v souvislosti s počátečním věkem incidenčních pacientů a přezkoumatelností nákladů na prevalenční pacienty. Analýza z perspektivy celospolečenské ani vládní nebyla předložena. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání u léčivého přípravku LIVMARLI. Při jejich zohlednění jsou výsledky příznivější.

Při zhodnocení podmínek úhrady z prostředků zdravotního pojištění Ústav navrhl stanovit indikační omezení v souladu s návrhem žadatele. Cílová skupina pacientů, pro kterou je navrhována úhrada, je v souladu s populací pacientů, pro niž byla prokázána účinnost a bezpečnost maralixibatu v podkladové studii ICONIC, s registrovanou indikací i s použitím dle klinických doporučení. Ústav do textu indikačního omezení doplnil kritérium pro ukončení léčby maralixibatem, které je v souladu s platným SmPC LPVO LIVMARLI.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 písm. b) a c) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady (změny oproti návrhu žadatele jsou podtrženy):

S

***P:** Maralixibat je hrazen v terapii cholestatického pruritu u pacientů ve věku od 2 měsíců s Alagillovým syndromem. V případě nedostatečné odpovědi na léčbu po 3 měsících každodenního užívání je léčba maralixibatem ukončena.*

Ústav v upravené hodnotící zprávě uvedl, že s ohledem na Závazné stanovisko Ministerstva zdravotnictví ČR vydané ve správním řízení s LPVO BYLVAY, vedeném pod sp. zn. SUKLS253339/2023, by Ústav v současné době na základě aktuálních poznatků navrhoval podrobnější, resp. upřesňující indikační omezení, avšak s ohledem na fázi řízení a farmakoekonomické analýzy zohledňující podmínky úhrady uvedené v předchozích hodnotících zprávách, už Ústav nepovažoval za vhodné v této situaci navržené podmínky měnit. Ani poradní orgán nevyužil svého práva navrhnout stanovení úhrady za jiných podmínek, než jsou uvedeny v upravené hodnotící zprávě.

Indikační omezení:

Navrhované indikační omezení je v souladu se vstupními kritérii do studie ICONIC a s platným SmPC LPVO LIVMARLI.

SmPC LPVO LIVMARLI uvádí, že u pacientů, u kterých nebyl po 3 měsících nepřetržité každodenní léčby maralixibatem zjištěn přínos léčby, se má zvážit alternativní léčba. SmPC nespecifikuje, o jaký konkrétní přínos se jedná, nicméně ČPS v reakci na výzvu k součinnosti ze dne 12. 7. 2024 odpověděla na dotaz Ústavu týkající se definování podmínek posouzení úspěšnosti léčby (resp. jejího selhání a ukončení), že určení kritérií je velmi obtížné: „... *Při terapii hladina žlučových kyselin klesá, ale obvykle je stále vysoce nad normou a aktuální měřené hladiny mohou kolísat, stejně tak hladina bilirubinu. Výpověď o pruritu lze zformulovat pomocí Itch RO, ale je subjektivní. K přehodnocení úspěšnosti terapie by bylo vhodné zdokumentovat Itch RO, žlučové kyseliny v séru, bilirubin a konjugovaný bilirubin, AST, ALT, GGT, cholesterol a celkový stav pacienta alespoň 1x ročně.*

Pokud pacient bude dobře na terapii reagovat, pak ji zřejmě bude muset dostávat celoživotně. K ukončení terapie povede transplantace jater, netolerance léčby a non-compliance pacienta. Také ztráta odpovědi na léčbu, kterou však bude složité definovat ...“

V podkladové klinické studii ICONIC byl po 12, resp. 18 týdnech užívání maralixibatu zaznamenán signifikantní pokles intenzity svědění (o více než 1 bod skóre ItchRO (Obs), což je považováno za klinicky významnou změnu) a také signifikantní pokles hladiny žlučových kyselin v séru.

Ústav na základě všech výše uvedených informací zastává názor, že po 3 měsících užívání LPVO LIVMARLI je možné posoudit přínos léčby minimálně/alespoň v parametrech týkajících se vlivu na svědění a na hladinu žlučových kyselin (uvedené parametry byly rovněž sledovány v podkladové klinické studii ICONIC po 12 (resp. 18) týdnech léčby).

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO LIVMARLI za souladné s veřejným zájmem a **jednomyslně doporučil ministerstvu zdravotnictví souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu.**

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že se nejedná o kauzální léčbu syndromu, ale o symptomatickou léčbu zaměřenou zejména na pruritus, nicméně blokací žlučových kyselin má nezpochybnitelný vliv na zlepšení zdravotního stavu pacienta i jeho prognózu. LPVO LIVMARLI prokázal ve studiích významné snížení sBA, pruritu a xantomů. Poradní orgáni je rovněž vědom specifik onemocnění, u něhož jeho rozmanitá podoba zvyšuje nejistotu

response na léčbu ve smyslu prodloužení života a snížení či oddálení potřeby transplantace jater.

Na druhou stranu se jedná o léčbu malých dětí, která se vyznačuje rychlým nástupem účinků s minimem nežádoucích účinků na metabolismus žlučových kyselin, kdy je namísto chirurgické diverse použita farmaceutická. Z předložených důkazů vyplynulo, že čím dříve se s léčbou začne, tím více z ní pacient benefituje a více se ochrání ohrožená játra. To jsou benefity, které poradní orgán přesvědčily, že je doporučení stanovení výše a podmínek úhrad dle návrhu Ústavu v celospolečenském zájmu.

V ČR je pro léčbu LPVO LIVMARLI diagnostikováno velice málo pacientů, VZP např. aktuálně eviduje jednoho. Z toho důvodu nepřistoupil poradní orgán k úpravě indikačních omezení. Pokud by bylo pacientů více, bylo by to na místě a v takovém případě by poradní orgán omezení indikačních kritérií podpořil.

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., tedy souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl120975/2025 ze dne 7. 4. 2025.

Ministerstvo se plně ztotožňuje s doporučením vyjádřeným poradním orgánem (viz výše) a stejně jako poradní orgán vnímá, že důkazy ve spise prokázaly účinnost LPVO s minimem nežádoucích účinků pro pacienta. Byť léčba není cílena na příčinu onemocnění, disponuje rychlým účinkem v řešení závažného symptomu, kterým je těžký pruritus. Představuje tak, zejména u pediatrických pacientů ve věku od dvou měsíců věku, významný efekt v léčbě. Ministerstvo rovněž přihlédlo k faktu, že vzhledem k brzkému zahájení léčby je možný další významný benefit, a to ochrana nemocí ohrožených jater, díky čemuž je potenciál, při dobré responsi, vyhnout se poškození vyžadujícímu jejich transplantaci.

Ministerstvo se přiklonilo i k názoru členů poradního orgánu, podle nichž malý počet pacientů a stav, kdy jsou již uzavřena smluvní ujednání s plátcí, nevyžadují v této fázi správního řízení zpřesnění indikačních kritérií, byť jejich dodatečné zpřesnění Ústavem bylo vhodně zpracováno.

Ministerstvo je v souladu s názorem poradního orgánu v tom, že doporučení stanovení výše a podmínek úhrad dle návrhu Ústavu je v celospolečenském zájmu.

P o u č e n í :

Proti tomuto závaznému stanovisku lze brojit v rámci odvolání proti meritornímu rozhodnutí Ústavu. O potvrzení nebo změně závazného stanoviska rozhoduje ministr zdravotnictví jakožto nadřízený správní orgán ministerstva zdravotnictví. Nezákonné závazné stanovisko lze podle § 149 odst. 6 správního řádu zrušit nebo změnit v přezkumném řízení.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví