



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **Bylvay** (*odevixibat*),
we wskazaniu:

LECZENIE ODEWIKSYBATEM W POSTĘPUJĄCEJ RODZINNEJ
CHOLESTAZIE WEWNĄTRZWĄTROBOWEJ (PFIC) TYPU 1 I 2 U
PACJENTÓW W WIEKU OD 6 MIESIĘCY (ICD-10: K76.8)



WARSZAWA, 1 GRUDNIA 2023 ROKU

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Bylvay (odevixibat** w postaci *seskwihydratu*), we wskazaniu *Leczenie odewiksybatem w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej (PFIC) typu 1 i 2 u pacjentów w wieku od 6 miesięcy (ICD-10: K76.8)*. Negocjacje dotyczyły czterech prezentacji produktu leczniczego¹:

1. Bylvay, *odevixibat*um, kapsułki twarde, 1 200 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720043,
2. Bylvay, *odevixibat*um, kapsułki twarde, 600 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720036,
3. Bylvay, *odevixibat*um, kapsułki twarde, 400 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720029,
4. Bylvay, *odevixibat*um, kapsułki twarde, 200 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720012.

Negocjacje odbyły się w dniach 25 września 2023 r., 17 października 2023 r. oraz 25 października 2023 r.

Komisja Ekonomiczna działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji nie uzyskano porozumienia w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka – ceny hurtowej brutto dla świadczeniodawcy oraz zabezpieczenia maksymalnych wydatków płatnika. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Bylvay (odevixibat**um) na warunkach i w zakresie proponowanych przez Wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. Raportu AOTMiT dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 i opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 3/2022 AOTMiT z 16 lutego 2022 r. Bylvay (odewiksybat) we wskazaniu: *W leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy*;
3. opracowania National Institute For Health and Care Excellence (NICE) pn.: *Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis, Highly specialised technologies guidance- Published: 22 February 2022: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst17>*;
4. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. Proponowane CZN minimalne we wniosku to odpowiednio:
5. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. We wniosku firma przekazała informacje o dostępności produktu w obrocie w dziesięciu krajach UE i EFTA:

¹ Zgodnie z danymi Rejestru Produktów Leczniczych (RPL) (<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>) do obrotu zostały dopuszczone 4 prezentacje leku, w tym prezentacja zawierająca 600 mcg *odewiksybatu* o kodzie GTIN: 09120121720036, dla którego nie wpłynął do Organu wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

6. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – we wniosku firma udzieliła informacji w krajach, w których lek jest dostępny w obrocie².
7. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi/procedurami, w tym dostępnymi w Polsce;
8. wpływu na budżet płatnika publicznego;
9. wysokością progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
10. zakresu świadczenia gwarantowanego wskazanego w opisie programu lekowego *leczenie pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC (ICD-10: K76.8)*.

Należy zaznaczyć, że analiza weryfikacyjna i raport AOTMiT oraz opinia Rady Przejrzystości zostały opracowane w ramach postępowania refundacyjnego dla wniosku złożonego 7 sierpnia 2022 r., zakończonego negatywnymi decyzjami: RN 221021565/68W dla prezentacji 1 200 µg, kod GTIN: 09120121720043, RN 221021564/68W dla prezentacji 400 µg, kod GTIN: 09120121720029 oraz RN 221021563/68W dla prezentacji 200 µg, kod GTIN: 09120121720012z 15 lutego 2023 r. W pierwszym postępowaniu nie wnioskowano o refundację prezentacji 600 µg, kod GTIN: 09120121720036. Również przytoczone w niniejszym sprawozdaniu analizy kosztowe i ekonomiczne AOTMiT odnoszą się do cen zawartych w pierwszym wniosku refundacyjnym.

Podstawowe informacje o technologii leczniczej (za opracowaniem analitycznym AOTMiT 3/2022).

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Lek Bylvay został zakwalifikowany do grupy ATC: A05AX05 – *leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych*.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 16 lipca 2021 r. oraz jest zaliczany jest do leków sierocych. Lek może być podawany łącznie z innymi terapiami stosowanymi w rozważanej jednostce chorobowej (analogicznie jak w badaniach klinicznych), w tym: wsparciem żywieniowym, preparatami zapobiegającymi niedoborom witamin oraz zmniejszającymi objawy pozawątrobowe, w tym świąd (*cholestyramina, kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna, naltrekson, nalokson, nalmefen, sertralina* oraz *talidomid*).

Odewiksybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym IBAT (Ileal Bile Acid Transporter, który odpowiada za resorpcję kwasów żółciowych w jelicie, co umożliwia ich ponowne wykorzystanie w wątrobie). Działa on miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w wątrobie oraz w surowicy.

Zalecana dawka odewiksybatu to 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę rano w postaci kapsułki, której zawartość, u młodszych pacjentów, może zostać dodana do jedzenia. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach (3 miesiące w dawce 40 µg/kg mc.

² Zgodnie z treścią dokumentu NICE pn.: *Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis* z 22.02.2022 r. w Wielkiej Brytanii obowiązuje porozumienie dotyczące warunków cenowo kosztowych, którego zawarcie było warunkiem pozytywnej rekomendacji (*Odevixibat is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in people 6 months and older. It is recommended only if the company provides odevixibat according to the commercial arrangement - This makes odevixibat available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.*

oraz 3 miesiące leczenia w dawce 120 µg/kg mc.) ciągłego codziennego leczenia odewiksybatem, należy rozważyć inne leczenie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Bylvay jest wskazany w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej PFIC (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis,) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy. ChPL nie wskazuje na wybrane typy choroby, w których lek może być stosowany, jednak zawiera jednocześnie informację, iż brak jest danych lub istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności odewiksybatu w podtypach PFIC innych niż 1 i 2.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC, K76.8 – *Inne określone choroby wątroby*) jest jednostką chorobową dziedziczną w sposób autosomalny recesywny i wynika z mutacji w obrębie genów, które powodują nieprawidłowe wydzielanie i/lub przetwarzanie żółci. Wyróżnia się następujące podtypy choroby o zróżnicowanym przebiegu oraz rokowaniu:

- PFIC - 1 (mutacja w genie ATP8B1, chromosom 18)- marskość wątroby może wystąpić już w 2 roku życia,
- PFIC - 2 (mutacja w genie ABCB11, chromosom 2)- marskość wątroby można zidentyfikować już w 6 miesiącu życia, najbardziej rozpowszechniony z podtypów. Zarówno PFIC-1 jak i PFIC-2 charakteryzują się obniżonym poziomem GGTP oraz podwyższonym poziomem kwasów żółciowych,
- PFIC - 3 (mutacja w genie ABCB4, chromosom 4)- marskość wątroby może rozwinąć się nawet w 2 dekadzie życia. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczne jest podwyższenie stężenia GGTP.

Opisano również 3 inne podtypy PFIC od 4 do 6. Wszystkie rodzaje PFIC leczy się podobnie, rokowanie jest jednak zmienne i trudne do przewidzenia u poszczególnych chorych.

W wyniku choroby dochodzi do zmniejszenia lub całkowitego zahamowania wypływu żółci z wątroby do światła przewodu pokarmowego czego skutkiem jest akumulacja żółci w wątrobie, obumieranie hepatocytów oraz zastępowanie funkcjonalnej tkanki wątroby przez tkankę łączną włóknistą, co prowadzi do niewydolności narządu w skutek postępującej utraty tkanki funkcjonalnej. Dodatkowo w przebiegu choroby bardzo często obserwowane są zaburzenia neurologiczne wynikające z niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, niedożywienia oraz wysokiego poziomu bilirubiny we krwi.

Do najczęstszych objawów PFIC zalicza się: świąd, ciemny mocz, białe stolce, utratę apetytu i ogólne osłabienie. Choroba przyczynia się również do powikłań i zaburzeń czynności wątroby (nadciśnienie wrotne, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy). Bez leczenia PFIC może w ciągu 10–20 lat doprowadzić do marskości wątroby. Nieleczona jednostka chorobowa prowadzi do śmierci. Częstość występowania PFIC w Europie szacuje się na 0,07 przypadku na 10 tys. osób.

Okolo 10-15 % przypadków cholestazy obserwowanej w populacji ogólnej jest związane właśnie z PFIC. Ten sam odsetek transplantacji u dzieci jest spowodowanych PFIC.

Stan wielu pacjentów chorujących na PFIC przechodzi do schyłkowej niewydolności wątroby, co wiąże się z koniecznością transplantacji. W przypadku PFIC-1 marskość wątroby rozwija się pod koniec pierwszej dekady życia i zwykle w drugiej dekadzie konieczne jest przeszczepienie wątroby. Z kolei w przypadku PFIC-2 rokowanie jest gorsze, a większość chorych wymaga przeszczepienia wątroby w pierwszej dekadzie życia.

Jeżeli leczenie objawowe PFIC (w tym podawanie inhibitorów IBAT takich jak odewiksybat) nie przynosi oczekiwanych korzyści postuluje się, aby podejmować interwencje chirurgiczne, takie jak:

- częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci PEBD (Partial External Biliary Diversion),
- zespolenie bliższego odcinka jelita krętego z kątnicą (ileal exclusion),
- przeszczep wątroby.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Przy oszacowaniu wielkości populacji docelowej z PFIC Agencja wzięła pod uwagę główne założenia i metodykę raportu HTA opracowanego przez IQWiG (Niemcy), dane GUS dot. liczby żywych urodzeń oraz dane EPAR dla produktu leczniczego Bylway.

Na podstawie ww. oszacowano, że:

- Liczba nowo zdiagnozowanych chorych na PFIC w Polsce w 2020 roku wynosi około 4–7 pacjentów,
- Liczba chorych w Polsce w każdym roku kwalifikująca się do leczenia odewiksybatem może wynieść 23–56 chorych przy założeniu 10% marginesu błędu,
- Mediana liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wynosi 39.

Średni wiek pacjentów w badaniu rejestracyjnym wynosił 4,25 lat (SD=3,88 lat), a mediana wieku wyniosła 3,20 lat (zakres: 0,5–15,9 lat).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania *odewiksybatu* oceniono w dwóch kluczowych badaniach klinicznych fazy III, tj. A4250-005 oraz A4250-008 - stanowiącym fazę rozszerzoną pierwotnego badania.

Główne badanie rejestracyjne A4250-005 dla produktu Bylway było badaniem klinicznym z randomizacją i miało charakter wielośrodkowy, było podwójnie zamaskowane oraz kontrolowane *placebo*. Faza rozszerzona badania miała charakter badania jednoramiennego (bez grupy kontrolnej).

Wyniki oceny jakości badań:

- Badanie A4250-005: niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich 5 domenach narzędzia Risk of Bias Tool 2.0;
- Badanie A4250-008: 6/8 punktów na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Podstawy oceny skuteczności leczenia (ocena parametrów):

- Badanie A4250-005: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy, które stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania oraz ocena świądu, która stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania; czas trwania badania to 24 tygodnie,
- Badanie A4250-008: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz ocena świądu (drugorzędowy punkt końcowy); czas trwania badania to 72 tygodnie.

Główne ograniczenia badań:

- Badanie A4250-005: krótki okres obserwacji, brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, brak porównania wyników z aktywnym komparatorem oraz mała liczebność populacji badanej;
- Badanie A4250-008: krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, mała liczebność populacji badanej. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością.

Charakterystyka pacjentów włączanych do badania:

Kryteria włączenia (najważniejsze):

- Pacjent płci męskiej lub żeńskiej z klinicznym rozpoznaniem **PFIC typu 1 lub 2 i masie ciała > 5 kg**;
- **Potwierdzone genetycznie rozpoznanie** PFIC-1 lub PFIC-2 w genach ATP8B1 lub ABCB11;
- **Podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy (s-BA)** ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$, jako średnia z 2 próbek w odstępie co najmniej 7 dni przed randomizacją);

- W wywiadzie **znaczny świąd** (opiekun zgłosił drapanie się w dzienniku eDiary o średniej ≥ 2 (w skali od 0 do 4) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją).

W obu badaniach, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, pacjenci mogli przyjmować inne leki zalecane celem zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych we krwi stosowane *off-label*.

Brak jest aktualnie badań porównujących w sposób bezpośredni czy pośredni skuteczność procedur zabiegowych ze stosowaniem odewiksybatu. Jednocześnie w badaniach obserwacyjnych (w okresie 4.1 lat obserwacji) około 48% pacjentów z PFIC-1 oraz 23% z PFIC-2 przeszło procedurę zabiegową (PEBD).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badanie A4250-005

Do badania włączono 62 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup:

grupa 1: n=23 – odewiksybat w dawce 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$;

grupa 2: n=19 – odewiksybat w dawce 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$;

grupa 3: n=20 – *placebo*.

a) Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych³):

- U 33,3% (14/42) pacjentów wystąpiło zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych o **co najmniej 70%** względem wartości początkowych lub osiągnęło stężenie **$\leq 70 \mu\text{mol/l}$** (28,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) po 24 tygodniach leczenia (odewiksybat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ – 43,5%, 10/23; odewiksybat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ – 21,1%, 4/19 oraz placebo – 0%, 0/20);
- Wyniki analizy w podgrupach: 16,7% (2/12) pacjentów z PFIC-1 i 40% (12/30) z PFIC-2 uzyskało zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnęło stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) po 24 tygodniach leczenia.

b) Drugorzędowe punkty końcowe (ocena natężenia świądu, konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, ocena zwłóknienia wątroby):

- Ocena świądu: pacjenci, którym podawano odewiksybat w dawce 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ wykazywali lepszą poprawę w zakresie zmniejszenia świądu niż pacjenci stosujący odewiksybat w dawce 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ – różnica odsetka (95% CI): odewiksybat 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ vs placebo 28,23% (9,83–46,64); odewiksybat 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ vs placebo 21,71% (1,87–41,54);
- Ocena świądu odewiksybat vs placebo: stosowanie odewiksybatu względem placebo wykazało większe prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnej oceny świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie (odewiksybat wszystkie dawki vs placebo: OR=6,21 [95% CI:1,54–2,43]);
- Konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego: brak konieczności wykonania zabiegu odprowadzania żółci lub przeszczepienia wątroby;
- Ocena zwłóknienia wątroby: nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami.

³ Parametr wybrany dla Europy i pozostałych krajów świata za wyjątkiem USA- pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pozytywnej oceny świądu w okresie obserwacji (*The primary outcome in the US for both PEDFIC1 and 2 was the proportion of positive pruritus assessments over the treatment period- measured this using a new observer-reported outcomes (ObsRO) instrument developed for this purpose. ObsRO instrument captures scratching on a scale of 0 (representing no scratching) to 4 (representing the worst possible scratching) using twice-daily patient and carer questionnaires. A positive pruritus response is defined by the company as an observer-reported scratching score of 1 or below, or a reduction of 1 or more points from baseline*).

Badanie A4250-008

Do badania włączano 79 pacjentów i podzielono ich na 2 kohorty.

Kohorta 1: n= 56 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu głównym (pacjenci przyjmujący w badaniu A4250-005 odevixybat w dawkach 40 – 19 osób oraz 120 µg/kg/dzień – 15 osób lub *placebo*- 19 osób, 3 osoby wyłączone z badania)

Kohorta 2: n=23 chorych uprzednio nieleczonych.

Punkty końcowe:

— Ocena świądu:

- u chorych przydzielonych do kohorty 1, zaobserwowano dalsze zmniejszenie nasilenia świądu i poprawę tego parametru w stosunku do pacjentów nieleczonych. Odsetek pozytywnych ocen świądu w badaniu A4250-008 wyniósł 34,3%. Odsetek ten był większy u pacjentów, którzy otrzymywali odevixybat w dawce 40 µg/kg/dzień (39,6%) niż osób, które otrzymały 120 µg/kg/dzień (27,4%) podczas badania A4250-005. Wśród pacjentów (n=19), którym wcześniej podawano *placebo* w badaniu A4250-005, 59,3% wykazało odpowiedź na leczenie odevixybatem (kohorta 1).
- W przypadku kohorty 2 wskaźnik ten wynosił 78,4%⁴;

— Ocena zwłóknienia wątroby według skali APRI:

- na niskim poziomie.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pochodzące z badania A4250-005 oraz z analizy zbiorczej wyników badania A4250-005 i A4250-008.

Średni czas leczenia w badaniu z randomizacją (A4250-005) wyniósł: 21,7 tygodnia (SD=4,95) w grupie leczonej odevixybatem w dawce 40 µg/kg/dzień (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 10,7–25,9); 21,7 tygodnia (SD=5,83) w grupie leczonej odevixybatem w dawce 120 µg/kg/dzień (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 4,0–27,6) oraz 21,6 tygodnia w grupie otrzymującej *placebo* (SD=4,57) (mediana 23,7 tygodnia, zakres: 11,7–29,1). Z kolei w analizie zbiorczej (badanie A4250-005 oraz A4250-008) średni czas leczenia wyniósł 44 tygodnie (SD=27,37) (mediana 37,4 tygodnia, zakres: 1,0–107,9).

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE):

- U 61/77 pacjentów (79%) wystąpiło co najmniej 1 TEAE (analiza zbiorcza),
- W badaniu z randomizacją (A4250-005) ogólna częstość występowania TEAE była zbliżona w obu grupach stosujących odevixybat (40 µg/kg/dobę – 84% oraz 120 µg/kg/dobę – 83%) oraz w grupie *placebo* (85%);
- Nie odnotowano poważnych TEAE związanych z zastosowaniem leku,
- Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka,
- Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego: wystąpiły u 11% pacjentów stosujących produkt leczniczy Bylvay; Trwały krótko, w większości ≤5 dni; Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni; Wszystkie zgłaszane działania miały charakter łagodny do umiarkowanego i nie miały ciężkiego nasilenia.

Nie odnotowano zgonów zarówno w badaniu z randomizacją (A4250-005) jak i w fazie rozszerzonej badania (A4250-008).

⁴ w dokumencie NICE: *the greatest improvements (serum bile acid levels) were seen in those people who had not had odevixibat before, that is, people who had placebo in PEDFIC1 or were newly enrolled.*

Podsumowanie

Wyniki badania z randomizacją wykazały, że odeviksybat wykazał klinicznie istotny wpływ **na główne objawy PFIC**, m.in. zmniejszenie świądu. Ponadto zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy⁵. **Jednak przeprowadzone badanie i uzyskane wyniki obarczone są niepewnością, aby można było stwierdzić, czy podanie odeviksybatu skutecznie opóźnia zastosowanie leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby) pomimo poprawy parametrów wątrobowych i parametrów histopatologicznych wątroby.**

Czas badania był ograniczony do około 22 tygodni (badanie główne) oraz z uwzględnieniem fazy przedłużonej do 44 tygodni, a zatem brak jest długoterminowych wyników badania zaś mechanizm działania leku oraz charakter choroby sugerują, że lek będzie stosowany długoterminowo. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR 66,7% pacjentów nie odpowiada na leczenie po okresie 6 miesięcy.

Do badań byli kwalifikowani oprócz pacjentów z PFIC-1 i 2 również pacjenci z PFIC-3 (5 osób) oraz 1 osoba z PFIC-6. Do badań nie zrekrutowano żadnej osoby z PFIC-4 i 5⁶, choć te typy również zostały ujęte we wskazaniach rejestracyjnych leku.

W badaniu z randomizacją ogólna częstość występowania TEAE była zbliżona w obu grupach stosujących odeviksybat (40 µg/kg/dobę – 84% oraz 120 µg/kg/dobę – 83%) oraz w grupie placebo (85%). Poważne TEAE związane z zastosowanym lekiem nie zostały odnotowane w żadnej z analizowanych grup zarówno w badaniu z randomizacją jak i w ramach analizy zbiorczej.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Na podstawie informacji zawartej w ChPL produktu leczniczego Bylway dot. zalecanej dawki leku oszacowano

Założona przez Agencję cena hurtowa brutto za jednostkę (µg) _____ natomiast cena hurtowa brutto za opakowanie produktu leczniczego Bylway wynosiła w związku z powyższym odpowiednio:

Opakowanie 30 kapsulek, 200 µg –

Opakowanie 30 kapsulek, 400 µg

Opakowanie 30 kapsulek, 600 µg

Opakowanie 30 kapsulek, 1 200 µg

W toku aktualnego procesu negocjacyjnego Wnioskodawca zaproponował _____ warunki kosztowe niż przyjęte pierwotnie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla postępowania z 7 sierpnia 2022 r.

⁵ W dokumencie NICE: *The clinical experts explained that the relationship between serum bile acid levels and pruritus levels is complex, and that the 2 do not always correlate. Nonetheless, in general, lower serum bile acid levels are associated with improved pruritus and native liver survival.*

⁶ dokument NICE: *worldwide, the literature reports PFIC-5 in 9 people.*

Dla warunków finansowych zaproponowanych we wniosku (CHB) koszt roku terapii pacjenta przy docelowej dawce 40 µg/kg m.c. wahałby się w zależności od wagi Uśredniony (z dwóch kolejnych lat)
koszt roku terapii dla dawek docelowych

Zgodnie z ostatnią propozycją cenową Strony koszt roku leczenia jednego pacjenta (CHB), w zależności od wagi i dawki docelowej, mieściłby się na poziomie vs. oferta Komisji Ekonomicznej
kosztu roku leczenia jednego pacjenta na średnim poziomie

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Na podstawie opracowania analitycznego nr 3/2022 Agencji dla leku Bylvay można wskazać, że:

- brak na chwilę obecną długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Bylvay oraz dowodów na to, że zastosowanie leku odsuwa w czasie konieczność podjęcia leczenia zabiegowego w tym dokonania przeszczepu wątroby. Jest to szczególnie istotne w długoterminowej perspektywie stosowania leku w rozważanej populacji,
- brak dowodów klinicznych odnośnie skuteczności terapii w innych typach choroby niż PFIC-1 i PFIC-2, reprezentowanych najliczniej w badaniu klinicznym. Skuteczność w zakresie zarejestrowanego wskazania (wszystkie typy choroby) opiera się na założeniu skuteczności leku (działa nie na mechanizm powodujący zaburzenie wydzielania/przetwarzania żółci w wątrobie a na mechanizm jej ponownej absorpcji z jelita), niezależnej od konkretnego zaburzenia wydzielania/przetwarzania żółci związanego z mutacjami w poszczególnych typach choroby (ukierunkowane działanie objawowe, a nie przyczynowe),
- przedłużona faza badania miała charakter jednoramienny i dotyczyła tylko jednej dawki leku (120 µg/kg mc.) i może nie odzwierciedlać w pełni ewentualnej praktyki klinicznej;
- zastosowanie zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej dodatkowych (zróżnicowanych) opcji terapeutycznych (we wskazaniach *off-label*) może wpływać na ostateczny obserwowany efekt;
- brak badań porównawczych z możliwymi do zastosowania w rozważanym stanie klinicznym procedurami zabiegowymi,
- bardzo duża niepewność w zakresie ostatecznego kosztu terapii dla indywidualnego pacjenta z uwagi na dużą rozpiętość mas ciała jak i różną dawkę docelową,
- bardzo duży wpływ na budżet płatnika wobec możliwego czasu trwania terapii i braku jasnych dowodów odnośnie odsunięcia w czasie konieczności dokonania przeszczepienia wątroby.

Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym dotyczących kosztów dostępnych, refundowanych już opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z postępującą rodzinną wewnątrzwątrobową cholestazą (PFIC).

Kwestiami diskutowanymi przez Komisję Ekonomiczną przed przystąpieniem do negocjacji były:

1. Zapewnienie dostępności leczenia produktem leczniczym Bylvay dla pacjentów z PFIC z uwzględnieniem jakości dostępnych dowodów naukowych lub mechanizmów podziału ryzyka, które czyniłyby terapię efektywną kosztowo;
2. Uzyskanie maksymalnego efektywnego kosztu leczenia produktem zawierającym odewiksybat na poziomie zbliżonym do 3 – krotności PKB;
3. Ustalenie ostatecznej treści programu lekowego, jaka miałaby obowiązywać w przypadku objęcia leku Bylvay refundacją.

W zakresie ustalenia treści programu lekowego Komisja Ekonomiczna uznała za kluczowe kwestie:

- kwalifikacji pacjentów do leczenia odewiksybatem po nieskuteczności obecnie stosowanych opcji terapeutycznych bądź w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania,

- obiektywizację oceny skuteczności leczenia poprzez wprowadzenie kwantyfikowalnych parametrów laboratoryjnych, ocenianych również w badaniu klinicznym, czyli zmiany stężenia kwasów żółciowych oraz wybranych parametrów czynności wątroby- zarówno w przypadku decyzji o zwiększeniu dawki odevixybatu po okresie 3 pierwszych miesięcy terapii⁷ jak i w związku z okresową oceną skuteczności⁸,
 - okresowej oceny skuteczności leczenia w wyznaczonych punktach czasowych,
 - obiektywnych mierników skuteczności terapii u indywidualnego pacjenta jak i skuteczności terapii w populacji chorych leczonych w programie celem dokonania, zgodnie z treścią ustawy, oceny zasadności dalszego finansowania terapii z budżetu płatnika po okresie przewidzianym dla terapii finansowanych ze środków Funduszu Medycznego;
4. Ustalenie maksymalnego akceptowalnego rocznego kosztu terapii na pojedynczego pacjenta z uwagi na znaczne różnice w rocznym koszcie terapii w zależności od wagi ciała oraz przyjmowanej dawki docelowej;
 5. Uzgodnienie z wnioskodawcą instrumentu dzielenia ryzyka opartego na wynikach klinicznych,

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała zarówno z realizacji kryteriów wymienionych w art. 19 ust. 1 ustawy o refundacji (zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje z wnioskodawcą), jak również realizacji obowiązku ustalenia w czasie negocjacji klinicznie istotnych punktów końcowych i ustalenia mechanizmów podziałów ryzyka opartych o wyniki kliniczne, zgodnie z art. 36 ust 3 ustawy o refundacji. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które konsumowałoby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej

Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. Dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym Bylvay pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego zaproponowane w projekcie programu lekowego opracowanym przez KE,
2. Uzgodnienie sposobu oceny efektywności produktu Bylvay, poprzez referencję do obiektywnych i kwantyfikowalnych parametrów klinicznych i odwołanie się do nich w ramach instrumentu podziału ryzyka opartego na wynikach klinicznych,
3. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem Bylvay na akceptowalnych warunkach cenowo-kosztowych, pozostających w relacji z wartością 3 x PKB,
4. ustalenie stałego dla płatnika kosztu terapii niezależnie od wagi ciała pacjenta oraz potrzebnej dawki docelowej leku z uwagi na bardzo duży wpływ tych wielkości na koszt roku leczenia,
5. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem Bylvay (leczenie objawowe), a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania.

⁷ zgodnie z dokumentem NICE: *The clinical experts classed an adequate response to odevixibat as improvements in at least 2 of the 3 main PFIC outcomes: serum bile acid levels, pruritus, and liver function tests.*

⁸ w badaniu klinicznym skuteczność oceniana była szerzej, w tym: stosunkiem parametru stężenia AspAT do płytek krwi, wskaźnikiem zwłóknienia wątroby, koniecznością/brakiem konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, zmianą: wzrostu, wagi, parametrów snu (według ObsRO) i poziomu ALT, AST, bilirubiny całkowitej, GGTP - względem wartości początkowych. Dodatkowo zgodnie z informacją zawartą w dokumencie NICE: *people who stopped odevixibat did so because of adverse effects, not because of a lack of serum bile acid response. This meant that the loss-of-response rate is likely to be higher in clinical practice than that modelled by the company.*

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Negocjacje – ostatnia faza

Podczas ostatniego spotkania negocjacyjnego 25 października 2023 r. wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy:

1. **CZN, odpowiednio:**

2. **RSS:**

Inne elementy RSS:

Inne elementy oferty Wnioskodawcy:

Wnioskodawca proponuje

Wnioskodawca dołączył do akt postępowania

Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. CZN, odpowiednio:

61 258,68 zł; 30 629,34 zł; 20 419,56 zł, 10 209,78 zł;

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

zwrot 100% kosztu terapii pacjenta w przypadku wyłączenia z programu po 6 miesiącach leczenia z powodu nie osiągnięcia celów terapii: - zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej o 70% względem wartości początkowych lub osiągnięcie stężenia $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$) oraz osiągnięcie pozytywnej oceny świądu na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4)). W przypadku kontynuacji leczenia po 6 mies. ocena po każdych kolejnych 3 miesiącach i w przypadku nieskuteczności leczenia zwrot za ostatnie 3 mies. od ostatniej pozytywnej oceny.

Inne elementy RSS:

➤ Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy, odpowiednio:

5 502,00 zł; 2 751,00 zł; 1 834,00 zł; 917,00 zł, co daje **roczny koszt leczenia pacjenta od 22,3 tys. zł do 401,7 tys. zł** w zależności od masy ciała i stosowanej dawki skutecznej;

➤ CAP:

CAP na koszt terapii rocznej jednego pacjenta leczonego skutecznie w programie lekowym - na poziomie 351 852,00 zł, tj. 6x PKB per capita; po przekroczeniu CAP Wnioskodawca zwracać będzie do NFZ równowartość 100% przekroczenia CAP w danym roku;

Inne elementy oferty Zespołu KE:

Zespół KE proponuje pozostawić brzmienie podpunktu 5 punktu 2. „Kryteria uniemożliwiające kwalifikację” opisu programu lekowego w brzmieniu: „wywiad chirurgiczny – zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego (operacja dróg żółciowych), w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia” z uwagi na tożsamość z kryteriami włączenia pacjentów do rejestracyjnego badania klinicznego A4250-005.

Wynik negocjacji

NIE osiągnięto porozumienia w zakresie:

- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zmniejszeniu kosztu jednostkowego opakowania dla szpitala i płatnika (CHB),
- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zabezpieczeniu maksymalnego progu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii (CAP),
- zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne,
- treści programu lekowego w zakresie podpunktu 5 punktu 2.

Cena efektywna roku leczenia pacjenta lekiem Bylvy (*odeviksibatam*) zaproponowana przez Wnioskodawcę jest

OSIĄGNIĘTO porozumienie w zakresie:

— cen zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego.

Pomimo przeprowadzenia trzech tur negocjacji nie osiągnięto porozumienia z Wnioskodawcą w zakresie uzgodnienia:

- 1) treści programu lekowego
- 2) mechanizmów podziału ryzyka opartych o wyniki kliniczne, o których mowa w art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji;
- 3) warunków kosztowych wnioskowanej technologii.

Dwa pierwsze punkty są obligatoryjne, aby można było zakończyć porozumieniem negocjacje cenowe i w ocenie Komisji Ekonomicznej, o ile uzgodnienie programu lekowego byłoby możliwe, o tyle dotychczasowy przebieg negocjacji i ich wyniki wskazują na brak możliwości osiągnięcia porozumienia w zakresie RSS klinicznego oraz warunków kosztowych, uzasadniających ewentualną uchwałę o skierowaniu wniosku na dodatkowe negocjacje. W związku z powyższym Komisja, na podstawie art. 36 ust. 6 ustawy o refundacji, podjęła jednogłośnie uchwały negatywne w sprawie objęcia refundacją wnioskowanej technologii na proponowanych przez Wnioskodawcę warunkach.

Podsumowanie

Rodzinna postępująca wewnątrzwątrobowa cholestaza (dalej PFIC) jest chorobą genetyczną związaną z zaburzeniem wytwarzania i przetwarzania żółci o zróżnicowanym przebiegu oraz rokowaniu w zależności od typu choroby uwarunkowanego miejscem występowania mutacji w genach zaangażowanych w wewnątrzwątrobowy metabolizm kwasów żółciowych. Pacjenci z PFIC doświadczają uporczywego świądu, zahamowania wzrostu i rozwoju wynikających z istotnie podwyższonego stężenia kwasów żółciowych we krwi. W skrajnych przypadkach choroba doprowadza do marskości wątroby oraz konieczności jej przeszczepienia przy czym czas, w którym do tego dochodzi zależy od typu choroby oraz jej indywidualnego przebiegu. PFIC jest chorobą, przy aktualnym stanie wiedzy, nieuleczalną oraz prowadzącą do zgonu w różnej perspektywie czasowej.

Lek Bylvay jest jedynym aktualnie zarejestrowanym lekiem do terapii schorzenia i posiada status leku sierocego zaś mechanizm jego działania związany jest z hamowaniem resorpcji kwasów żółciowych uwolnionych do światła przewodu pokarmowego.

Aktualnie dostępne alternatywne opcje terapeutyczne obejmują stosowanie, we wskazaniach pozarejestrowanych (*off-label*), leków zmniejszających, w różnych mechanizmach, stężenie kwasów żółciowych we krwi i w następstwie zmniejszające uporczywy świąd u pacjentów. Alternatywę mogą stanowić również różne procedury zabiegowe, których zadaniem jest również obniżenie stężenia kwasów żółciowych we krwi na drodze zwiększonego (mechanicznego) ich usuwania z organizmu lub przeszczepienie wątroby.

Wyniki analizowanych badań klinicznych sugerują, że chorzy z PFIC (PFIC-1 i PFIC-2) odnoszą korzyści z terapii lekiem Bylvay wynikające z redukcji stężenia kwasów żółciowych we krwi oraz świądu w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (zarówno z dodatkowymi terapiami wspomagającymi jak i w monoterapii).

Uwzględniając powyższe oraz biorąc pod uwagę przebieg jak i wynik prowadzonych z Wnioskodawcą negocjacji przyjęcie propozycji Wnioskodawcy stanowiłoby naruszenie zasad statuowanych przepisami **§ 1 Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2011 r. w sprawie Komisji Ekonomicznej**, w których wskazano, że Komisja realizuje zadania kierując się względami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, podmiotów, z którymi są prowadzone negocjacje oraz płatnika świadczeń zdrowotnych.

Mając na uwadze przepis **art. 36 ust. 6 ustawy**, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w **art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego**, w braku porozumienia z wnioskodawcą **Komisja podjęła uchwałę negatywną** w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Bylvay** Tym samym **Komisja**

Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą **Bylvay** na zaproponowanych przez Wnioskodawcę w toku negocjacji warunkach.

Prawidłowość nieznana

Dokument podpisany przez Łukasz
Szmulski

Data: 2024.01.11 11:42:12 CET



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY

wersja uzgodniona podczas negocjacji 17 października 2023 r. (poza punktem 2.5 kolumny
ŚWIADCZENIOBIORCY)

**LECZENIE PACJENTÓW Z POSTĘPUJĄCĄ RODZINNĄ CHOLESTAZĄ WEWNĄTRZĄTROBOWĄ (PFIC)
(ICD-10: K76.8)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kliniczne rozpoznanie PFIC typu 1, typu 2; 2) wiek od 6 m.ż.; 3) potwierdzenie genetyczne PFIC-1 (w genie <i>ATP8B1</i>) lub PFIC-2 (w genie <i>ABCB11</i>); 4) masa ciała powyżej 5 kg; 5) podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy (s-BA) ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$); 6) w wywiadzie uporczywy świąd tj. wynik w skali ObsRO ≥ 2 w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do programu; 7) nieskuteczność opcji terapeutycznych wskazanych zgodnie z klinicznymi zaleceniami postępowania terapeutycznego lub przeciwwskazania do ich zastosowania (cholestyramina, kwas ursodeoksycholowy, ryfampicylina, naltrekson, nalokson, nalmefen, sertralina oraz talidomid); 	<p>1. Dawkowanie odewiksybatu</p> <p>Dawkowanie leku w programie i modyfikacja leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PFIC.</p>	<p>1) Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena parametrów czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kwasów żółciowych (TBA; Total bile acids) b) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), c) aminotransferaza alaninowa (AlAT), d) gamma-glutamylotransferaza (GGTP), e) fosfataza alkaliczna (ALP), f) alfa-fetoproteina (AFP) g) bilirubina całkowita; 2) ocena stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E; 3) ocena międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); 4) badania obrazowe wątroby wg decyzji lekarza prowadzącego

<p>8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy pacjentów aktywnych seksualnie</p> <p><u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u></p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani mogą być również pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie inhibitorami IBAT przez minimum 6 miesięcy, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. - utrzymywania się stabilnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów w pkt 3 oraz oceny lekarza doświadczonego w leczeniu PFIC <p>2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) patologiczne zmiany genu ABCB11, które przewidyują całkowity brak funkcji BSEP; 2) obecność lub występujące w przeszłości inne rodzaje chorób wątroby, w tym między innymi: <ol style="list-style-type: none"> a) atrezja dróg żółciowych wszelkiego rodzaju, b) łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa, na którą wskazuje jakikolwiek wywiad z prawidłowymi SBA, c) podejrzenie lub potwierdzone w badaniach obrazowych rak wątroby lub przerzuty do wątroby, d) histopatologia w biopsji wątroby, która sugeruje alternatywną etiologię cholestazy niezwiązaną z PFIC; 3) trwająca lub w historii choroby obecność jakiegokolwiek innej choroby lub stanu, który zakłada wchłanianie, 	<p>5) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby lub oznaczenie wskaźników APRI lub FIB-4;</p> <p>6) potwierdzenie w badaniach genetycznych PFIC-1 w genie <i>ATP8B</i> lub PFIC-2 w genie (sekwencjonowanie NGS lub Sangera).</p> <p>2) Monitorowanie leczenia</p> <p>1) zaburzenia czynności wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) okresowe badania czynności wątroby u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenia Aspart, ALAT, bilirubiny całkowitej lub inne w razie wskazań klinicznych wykonywane co 3 miesiące); <p>2) biegunka:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) regularne monitorowanie w celu odpowiedniego nawodnienia u pacjentów, u których występuje biegunka; <p>3) ciąża:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; <p>4) ocena witamin rozpuszczalnych w tłuszczach:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) kontrolowanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. <p>inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>3) Ocena skuteczności leczenia</p> <p>Skuteczność leczenia odewiksybatem oceniana jest na podstawie:</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>dystrybucję, metabolizm (w szczególności metabolizm kwasów żółciowych) lub wydalanie leków w jelicie, w tym między innymi nieswoiste zapalenie jelit;</p> <p>4) trwająca lub przebyta w historii choroby przewlekła (tj. >3 miesiące) biegunka wymagająca podania płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej w celu leczenia biegunki i/lub jej następstw;</p> <p>5) wywiad chirurgiczny – zaburzenia krążenia jelitowo-wątrobowego (operacja dróg żółciowych), w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>6) wcześniejszy przeszczep wątroby lub przeszczep wątroby zaplanowany w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;</p> <p>7) niewyrównana choroba wątroby, koagulopatia, wywiad lub obecność klinicznie istotnego wodobrzusza, krwotoku żylakowego i/lub encefalopatii;</p> <p>8) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,4;</p> <p>9) stężenie AlAT w surowicy >10 x górna granica normy (GGN) w badaniu wstępnym;</p> <p>10) stężenie AlAT w surowicy >15 x GGN w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</p> <p>11) całkowita bilirubina >10 x GGN w badaniu wstępnym.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu Świadzeniobiorcy z programu.</p>		<p>1) stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi - za skuteczne uznaje się leczenie jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięcie stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ ($28,6 \mu\text{g/ml}$);</p> <p>2) oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora (ObsRO) – za skuteczne uznaje się leczenie wówczas gdy ocena świądu stanowi wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego (oceny świądu przeprowadzane codziennie stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4));</p> <p>3) oceny konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, przeszczepienia wątroby - za skuteczne uznaje się leczenie w trakcie którego nie jest konieczne wykonanie zabiegu chirurgicznego przeszczepienia wątroby;</p> <p>4) oceny progresji w zakresie zwłóknienia wątroby metodą elastografii lub APRI lub FIB-4 – za skuteczne uznaje się leczenie w trakcie którego nie dochodzi do progresji zwłóknienia w ocenie lekarza prowadzącego - mającego doświadczenie w leczeniu PFIC Określenie stopnia zwłóknienia wątroby powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystywanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Powyższe badania laboratoryjne i obrazowe wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia odewiksybatem wykonuje się w 3 oraz 6 miesiącu od rozpoczęcia terapii, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>Odpowiedź kliniczna na leczenie odewiksybatem, o której mowa powyżej, definiowana jest jako spełnienie jednego z</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Pacjenci, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego leczenia w programie, zgodnie z pkt. 3. Ocena skuteczności leczenia, zostają z niego wyłączeni.</p> <p>Jeśli po każdym 3 miesiącach ciągłego leczenia w programie nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg m.c. na dobę.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony na podstawie oceny głównych wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. 3. Ocena skuteczności leczenia; 2) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów. 	<p>warunków określonych w punktach 1- 2; przy spełnieniu łącznie warunków określonych w punktach 3-4.</p> <p>4) Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w Elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: 5) stężenia kwasów żółciowych w surowicy, 6) ocena świądu oraz jakości snu w skali ObsRO, 7) zmiany stężenia wyszczególnionych w powyższych pkt. parametrów laboratoryjnych, 8) konieczność/brak konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, 9) ocena stopnia zwłóknienia wątroby; <p>1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------