



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **Bylvay** (*odevixibat*),
we wskazaniu:
leczenie *odewiksybatem* w postępującej rodzinnej cholestazie
wewnątrzwątrobowej (PFIC) pacjentów w wieku od 6 miesięcy
(ICD-10: K76.8)



WARSZAWA, 9 STYCZNIA 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) pacjentów w wieku od 6 miesięcy (ICD-10: K76.8)*. Negocjacje dotyczyły trzech prezentacji produktu leczniczego¹:

1. **Bylvay**, *Odevixibat*, kapsułki twarde, 1 200 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720043,
2. **Bylvay**, *Odevixibat*, kapsułki twarde, 400 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720029,
3. **Bylvay**, *Odevixibat*, kapsułki twarde, 200 µg, 30 kaps., kod GTIN: 09120121720012.

Negocjacje odbyły się w dniach 9 listopada 2022 r., 29 listopada 2022 r. oraz 6 grudnia 2022 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, w tym instrumentu opartego o efekty kliniczne i opisu programu lekowego. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Bylvay** (*odevixibat*) 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* (*odevixibat*) we wskazaniu: *W leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy*;
3. opracowanie 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 we wniosku to odpowiednio: 105 541,20 zł; 35 180,40 zł oraz 17 590,20 zł;
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 siedmiu krajach UE i EFTA: Austria, Chorwacja, Dania, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Włochy przy czym refundacji lek podlega jedynie w dwóch krajach: Austria, Niemcy. W pozostałych krajach UE i EFTA produkt nie znajdował się w obrocie i nie podlegał refundacji;
6. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – we wniosku firma udzieliła informacji o braku RSS w krajach, w których lek jest dostępny w obrocie². Wnioskodawca we wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu

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 *odevixybatu* o kodzie GTIN: 09120121720036, dla którego nie wpłynął do Organu wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

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*

dzielenia ryzyka (RSS) opartego o efekty kliniczne, zgodnie z wymaganiami ustawy (art. 36 ust. 3) i w związku z powyższym został wezwany do uzupełnienia braków formalnych. Wniosek został uzupełniony w przedmiotowym zakresie poprzez załączenie RSS opartego o wyniki kliniczne do pisma z 27 października 2022 r.;

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. programu lekowego *leczenie odewiksybatem w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej (PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy (ICD-10: K76.8)*.

Podstawowe informacje o technologii leczniczej (za opracowaniem analitycznym AOTMiT 25/2022).

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 do leków sierocych. Lek może być podawany łącznie z innymi terapiami stosowanymi w rozważanej jednostce chorobowej (analogicznie jak w badaniach klinicznych), w tym: z wsparciem żywieniowym, preparatami zapobiegającymi niedoborom witamin oraz zmniejszaniu objawów pozawątrobowych, w tym świądu (*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 wychwyty zwrotne 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. oraz 3 miesiące leczenia w dawce 120 µg/kg mc.) ciągłego codziennego leczenia *odewiksybatem*, należy rozważyć inne leczenie.

Zgodnie z dokumentem Charakterystyki 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.

of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.

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 różnicowanym 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, błądy stolec, 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 [Bylvay](#).

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 **Bylvay**, było badaniem klinicznym z randomizacją i miało charakter wieloośrodkowy, 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 µg/kg/dzień;

grupa 2: n=19 – *odewiksybat* w dawce 120 µg/kg/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 **≤70 µmol/l** (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia (*odewiksybat* 40 µg/kg/dzień – 43,5%, 10/23; *odewiksybat* 120 µg/kg/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 ≤70 µmol/l (28,6 µg/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 µg/kg/dzień wykazywali lepszą poprawę w zakresie zmniejszenia świądu niż pacjenci stosujący *odewiksybat* w dawce 120 µg/kg/dzień – różnica odsetka (95% CI): *odewiksybat* 40 µg/kg/dzień vs *placebo* 28,23% (9,83–46,64); *odewiksybat* 120 µg/kg/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.

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 *odewiksybat* w dawkach 40 – 19 osób oraz 120 µg/kg/dzień – 15 osób lub *placebo*- 19 osób, 3 osoby wyłączone z badania) oraz Kohorta 2: n=23 chorych uprzednio nieleczonych.

Punkty końcowe:

- Ocena świądu:

³ Parametr wybrany dla Europy i pozostałych krajów świata za wyjątkiem USA- pierwszym 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*).

- 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 odewiksybat 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 odewiksybatem (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 odewiksybatem w dawce 40 µg/kg/dzień (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 10,7–25,9); 21,7 tygodnia (SD=5,83) w grupie leczonej odewiksybatem 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 odewiksybat (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).

Podsumowanie

Wyniki badania z randomizacją wykazały, że odewiksybat 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 odewiksybatu skutecznie opóźnia zastosowanie leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby) pomimo poprawy parametrów wątrobowych i parametrów histopatologicznych wątroby.**

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.*

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.*

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 *odewiksybat* (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 **Bylvay** dot. zalecanej dawki leku oszacowano roczne koszty terapii:

- **Wariant 1**, w którym pacjent odpowiada na dawkę 40 µg/kg mc.: koszt roku terapii to od **220 285 zł/os.** do **2 643 418 zł/os.**;
- **Wariant 2**, w którym część pacjentów nie odpowiada na leczenie z zastosowaniem *odewiksybatu* w dawce 40 µg/kg mc. i następuje zwiększenie dawki do 120 µg/kg mc.: koszty w 1 roku terapii od **551 014 zł/os.** do **6 612 165 zł/os.**; koszty w drugim roku od **660 845 zł/os.** do **7 930 253 zł/os.**

Założona przez Agencję cena hurtowa brutto za jednostkę (µg) wynosiła 3,0176 zł, natomiast cena hurtowa brutto za opakowanie produktu leczniczego **Bylvay** wynosiła w związku z powyższym odpowiednio:

Opakowanie 30 kapsulek, 200 µg – **18 106 zł**;

Opakowanie 30 kapsulek, 400 µg – **36 211 zł**;

Opakowanie 30 kapsulek, 600 µg – **54 317 zł**;

Opakowanie 30 kapsulek, 1 200 µg – **108 636 zł** (wyliczenie Komisji Ekonomicznej z koszty jednostki wyliczonej przez AOTMiT).

W toku procesu negocjacyjnego Wnioskodawca zaproponował korzystniejsze warunki kosztowe niż przyjęte pierwotnie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Dla warunków finansowych zaproponowanych we wniosku (CZN) koszt roku terapii pacjenta przy docelowej dawce 40 µg/kg m.c. wahałby się w zależności od wagi od [] do prawie [] Uśredniony (z dwóch kolejnych lat) koszt roku terapii dla dawek docelowych od 40 do 120 µg/kg m.c. waha się w zakresie od ok [] do []

Zgodnie z ostatnią propozycją cenową Strony koszt roku leczenia jednego pacjenta (CZN), w zależności od wagi i dawki docelowej, mieściłby się na poziomie od [] do [] (z uwzględnieniem CAP maksymalnie ok [] vs. oferta Komisji Ekonomicznej kosztu roku leczenia jednego pacjenta na poziomie []

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

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Na podstawie opracowania analitycznego nr 25/2022 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 jak najszerszej grupy pacjentów z uwzględnieniem jakości dostępnych dowodów naukowych lub mechanizmów podziału ryzyka, które czyniłyby terapię efektywną kosztowo w szerszej populacji chorych (wszystkie typy PFIC);
2. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem zawierającym *odevixibat* na poziomie zbliżonym do 3 – krotności PKB lub kosztu roku leczenia na poziomie nie wyższym niż koszt przeszczepienia wątroby wykonywany u pacjentów z marskością narządu w przebiegu tego schorzenia- tym bardziej, że zgodnie z opinią NICE długookresowa skuteczność leku związana z odsunięciem w czasie zabiegu chirurgicznego jest niepewna⁷;
3. Osiągnięcie rozsądnych (uzasadnionych) relacji uzyskiwanych efektów do ponoszonych przez płatnika publicznego kosztów, przy uwzględnieniu wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca.
4. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności w zakresie zapisów przedmiotowego programu lekowego ogłoszonego na stronie BiP Ministerstwa Zdrowia, propozycją programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego podmiotu odpowiedzialnego oraz ustalenie ostatecznej treści jaka miałyby obowiązywać w przypadku objęcia leku **Bylvay** refundacją.

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

⁷ the long-term effectiveness of odevixibat on survival, time to a liver transplant and use of SBD was unclear

- z uwagi na brak silnych i jednoznacznych dowodów dotyczących danych klinicznych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii u chorych z innymi typami PFIC niż 1 i 2 - ograniczenie finansowania terapii ze środków publicznych do tych typów choroby (podobne stanowisko prezentuje francuska Agencja HAS),
 - 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 *odewiksybatu* po okresie 3 pierwszych miesięcy terapii⁸ jak i w związku z okresową oceną skuteczności⁹,
 - 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;
5. Wyjaśnienie z wnioskodawcą braku wniosku o objęcie refundacją dawki 600 µg;
 - 6.
 7. Ustalenie maksymalnego akceptowalnego rocznego kosztu terapii na pojedynczego pacjenta niezależnie od jego wagi oraz dawki docelowej jaką będzie przyjmował (40 µg lub 120¹⁰ µg/kg mc. *odewiksabatu*) z uwagi na znaczne różnice w rocznym koszcie terapii w zależności od wagi ciała oraz przyjmowanej dawki docelowej;
 - 8.
 9. Wyjaśnienie z wnioskodawcą braku zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka opartego na wynikach klinicznych we wniosku pierwotnym.

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

⁸ 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.*

⁹ 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.*

¹⁰ zgodnie z opinią ekspertów klinicznych na którą w swoim dokumencie powołuje się NICE: *the clinical experts estimated that around 30% of people would have high-dose odevixibat in clinical practice.*

KE (PFIC-1 i PFIC-2) lub wypracowanie takich warunków cenowo-kosztowych, w przypadku szerszej populacji, które uwzględniałyby brak dowodów klinicznych dla pełnego zarejestrowanego wskazania (inne podtypy PFIC),

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 lub kosztami wysokospecjalistycznej procedury przeszczepienia wątroby,
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.

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 6 grudnia 2022 r. wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy:

1. **CZN, odpowiednio:**

68 601,00 zł; 22 867,00 zł; 11 433,00 zł

2. **RSS:**

Inne elementy oferty wnioskodawcy:

Wnioskodawca zobowiązał się do dołączenia do akt postępowania i udostępnienia świadczeniodawcom edytowalnych wersji formularzy dla skali ObsRO, PRO oraz udostępnienia świadczeniodawcom instrukcji obsługi ww. formularzy. Wnioskodawca akceptuje jedynie treść PL opracowaną przez siebie na bazie programu przygotowanego przez AOTMiT (wszystkie podtypy PFIC) - pismo z 16.11.2022 r. oraz deklaruje chęć rozważenia zaproponowanego przez Zespół RSS opartego o wyniki kliniczne oraz 3 miesięcznych okresów monitorowania terapii w programie.

Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. CZN, odpowiednio:

68 601,00 zł; 22 867,00 zł; 11 433,00 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

w sytuacji wyłączenia pacjenta z leczenia z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych lub brak skuteczności terapii (ocena skuteczności leczenia następować będzie w punktach kontrolnych następujących co trzy miesiące) w związku z wystąpieniem chociaż jednej w poniższych okoliczności:

- a. brak osiągnięcia pozytywnej oceny świądu na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora
lub
- b. brak osiągnięcia redukcji stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągających stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$)
lub
- c. brak normalizacji wyników badań biochemicznych (zmiany stężenia AspAT, ALAT, bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych lub ostatniego pomiaru)

następować będzie zwrot kosztów poniesionych przez NFZ w okresie ostatnich trzech miesięcy na leczenie danego pacjenta.

Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy, odpowiednio:

5 502,00 zł; 1 834,00 zł; 917,00 zł

- CAP:

CAP na koszt terapii rocznej jednego pacjenta leczonego skutecznie w programie lekowym - na poziomie 238 788 tys. zł (po przekroczeniu CAP Wnioskodawca zwracać będzie do NFZ równowartość 100% przekroczenia CAP w danym roku);

Inne elementy oferty Zespołu KE:

Konieczność akceptacji przez Wnioskodawcę opisu programu lekowego przesłanego Wnioskodawcy 2 grudnia 2022 r.

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.

Cena efektywna roku leczenia pacjenta lekiem **Bylvay** (*odeviksibatam*) zaproponowana przez wnioskodawcę jest nieakceptowalnie wysoka (przy założeniu populacji 39 osób w pierwszym roku i propozycji CAP w wysokości X jest to kwota rzędu Y za rok terapii pacjenta) i **przewyższa średnio próg**, o którym mowa w **art. 12 ustawy (3 x PKB)** ponad Z razy vs. propozycja Komisja Ekonomicznej na poziomie **238 tysięcy zł, co stanowi** uśredniony koszt procedury wysokospecjalistycznej czyli przeszczepienia wątroby.

Biorąc to pod uwagę Komisja pragnie podkreślić, iż koszt proponowanego leku miałby być wielokrotnie wyższy niż ostateczne rozwiązanie medyczne (przeszczepienie) występujące w przypadku dalszej progresji choroby pomimo zastosowanego leczenia. Co więcej brak jest jasnych przesłanek odnośnie faktycznego wpływu technologii **Bylvay** na odsunięcie w czasie procedur zabiegowych o maksymalnym wskazanym powyżej koszcie.

OSIĄGNIĘTO porozumienie w zakresie:

- cen zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego (3 prezentacje).

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

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

Dwa pierwsze punkty są obligatoryjne aby można było zakończyć porozumieniem negocjacje cenowe i w ocenie Komisji Ekonomicznej nie zostały wypełnione przez Wnioskodawcę, a dotychczasowy przebieg negocjacji i ich wyniki wskazują na brak jakiegokolwiek obszaru porozumienia spośród powyższych, 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 refundacji wnioskowanej technologii na proponowanych przez Wnioskodawcę warunkach.

Podsumowanie

Rodzina 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 pozarejestacyjnych (*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.



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY



wersja stanowiąca podstawę rozpoczęcia negocjacji (proponycja KE z 9 października 2022 r.)
LECZENIE PACJENTÓW Z POSTĘPUJĄCĄ RODZINNĄ CHOLESTAZĄ WENĄTRZĄWĄTROBOWĄ (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) (≥ 100 $\mu\text{mol/l}$);6) w wywiadzie znaczny świąd. <p>2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację:</p> <ol style="list-style-type: none">1) patologiczne zmiany genu <i>ABCB11</i>, które przewidują 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) atreżja 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 zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm (w szczególności metabolizm kwasów żółciowych)	<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 powinno rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PFIC.</p>	<ol style="list-style-type: none">1) Badania przy kwalifikacji do leczenia:<ol style="list-style-type: none">1) ocena parametrów czynności wątroby:<ol style="list-style-type: none">a) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT),b) aminotransferaza alaninowa (AlAT),c) gamma-glutamylotransferaza (GGTP),d) fosfataza alkaliczna (ALP),e) bilirubina całkowita;2) ocena stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E;3) ocena międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR);4) potwierdzenie w badaniach genetycznych PFIC-1 w genie <i>ATP8B</i> lub PFIC-2 w genie (sekwencjonowanie NGS lub Sanger).2) Monitorowanie leczenia<ol style="list-style-type: none">1) zaburzenia czynności wątroby:<ol style="list-style-type: none">a) okresowe badania czynności wątroby u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;2) biegunka:<ol style="list-style-type: none">a) regularne monitorowanie w celu odpowiedniego nawodnienia u pacjentów, u których występuje biegunka;3) ciąża:<ol style="list-style-type: none">a) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;4) ocena witamin rozpuszczalnych w tłuszczach:<ol style="list-style-type: none">a) kontrolowanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

<p>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 6 miesięcy 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 AIAT w surowicy >10 x górna granica normy (GGN) w badaniu wstępnym;</p> <p>10) stężenie AIAT 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</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu Świadczeniobiorcy z programu.</p> <p>Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, tj. poprawy dla co najmniej 2 na 3 ocenianych parametrów (stężenie kwasów żółciowych we krwi, świąd, parametry czynności wątroby) dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg m.c. na dobę.</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>3) Ocena skuteczności leczenia:</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się w 3 oraz 6 miesiącu od rozpoczęcia terapii, a następnie po kolejnych 4, 12, 24, 36, 46, 48, 60, 72, 76 tygodniach.</p> <p>a) wskaźniki efektywności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi, ▪ ocena świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora (ObsRO) lub wg innych ogólnie dostępnych skali dotyczących oceny tego parametru, ▪ waga i wzrost, ▪ ocena jakości snu (ObsRO), ▪ zmiany stężenia AspAT, ALAT, GGTP, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych lub ostatniego pomiaru, ▪ brak konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, ▪ stopień zwłóknienia wątroby (metoda, skala oceny). <p>b) oczekiwane korzyści zdrowotne dla parametru:</p> <p>1) zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiagających stężenie ≤70 µmol/l (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 33,3%; <p>2) osiągnięcie pozytywnej oceny świądu na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora po 24 tygodniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 53,5%. <p>Pozytywną ocenę świądu stanowi wynik ≤1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego (oceny świądu przeprowadzane są rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4));</p>
--	--	--

<p>Inne kryteria wyłączenia obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony na podstawie oceny wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. 3 Ocena skuteczności leczenia; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku; 3) wycofanie zgody na terapię przez pacjenta lub jego opiekunów prawnych. 		<ol style="list-style-type: none"> 3) odsetek pacjentów osiągniętych pozytywną ocenę świadczenia przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 61,9%; 4) brak konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, w tym również przeszczepienia wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego; 5) zwłóknienie wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ▪ (?). <p>2. 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: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenia kwasów żółciowych w surowicy, b) ocena świadczenia oraz jakości snu, c) waga i wzrost, d) zmiany stężenia wyszczególnionych w pkt. parametrów laboratoryjnych, e) konieczność/brak konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego, f) ocena stopnia zwłóknienia wątroby; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--