



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Bylvay (Odewiksybat)

we wskazaniu:

**W leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy
wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial
intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacjentów w
wieku od 6 miesięcy**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 3/2022

Data ukończenia: 16.02.2022

Spis treści

Wykaz skrótów	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	8
1.3 Ocena populacji docelowej.....	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	10
1.5 Ocena siły interwencji.....	10
1.6 Ocena ekonomiczna.....	11
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	12
2 PRZEDMIOT ANALIZY	13
2.1 Informacje podstawowe.....	13
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	14
2.2.1 Przeciwwskazania	14
2.2.2 Diagnostyka.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	16
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	16
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	16
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	17
3.1.3 Kryteria populacji docelowej.....	18
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	22
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	26
3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	27
3.4.2 Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	27
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	27
3.6 Horizon scanning.....	28
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	29
4.1 Szacowanie wielkości populacji	29
4.1.1 Opis metodyki.....	29
4.1.2 Wyniki oszacowań.....	30
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	30
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	32
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	32
5.2 Opis badań	32
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	36

5.4	Ocena jakości badań.....	37
5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	37
5.4.2	Opis komparatora.....	37
5.4.3	Opis punktów końcowych.....	37
5.4.4	Ocena innych elementów jakości badania	38
5.4.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	38
5.4.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania:	38
5.4.7	Opis komparatora.....	39
5.4.8	Opis punktów końcowych.....	39
5.4.9	Ocena innych elementów jakości badania	39
5.4.10	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	39
5.4.11	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania:	40
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	40
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	41
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	41
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	62
6.3	Podsumowanie siły interwencji	64
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	67
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	67
7.1.1	Założenia	67
7.2	Oszacowanie kosztów terapii.....	67
7.2.1	Założenia	67
7.2.2	Wyniki.....	67
7.2.3	Podsumowanie	69
7.3	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	69
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	71
7.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	74
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOKOWANIA.....	76
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	76
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	76
8.3	Niepewność dodatkowych danych	76
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	76
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	76
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	76
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	77

9.1	Populacja docelowa	77
9.2	Wskaźniki oceny efektywności	77
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	77
10	PIŚMIENNICTWO	78

Wykaz skrótów

AOTMiT/ Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
µg/µG	Mikrogram (1.0×10^{-9} kilograma)
ABCB4	Transporter kasetowy wiążący ATP B4 (ang. <i>ATP-binding cassette transporter B4</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIAT	Enzym aminotrasferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ALP	Enzym fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
APRI	Wskaźnik stosunku aminotransferazy asparaginianowej do płytek krwi (ang. <i>aspartate transaminase to Platelet Ratio Index</i>)
ASBT	Wierchołkowy transporter kwasów żółciowych zależny od sodu (ang. <i>apical sodium-dependent bile acid transporter</i>)
AspAT	Enzym aminotransferaza asparaginowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BSEP	Pompa do eksportu kwasów żółciowych (ang. <i>Bile Salt Export Pump</i>)
BSH	<i>Brazilian Society of Hepatology</i>
CCA	Rak dróg żółciowych (ang. <i>cholangiocarcinoma</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DDK	Korona duńska – podstawowa jednostka monetarna w Danii
EDF/EADF	<i>European Dermatology Forum/European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EUR	Euro – wspólna waluta większości państw Unii Europejskiej
EURIPID	<i>European medicine price database</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FIB-4	Wskaźnik fibrozy-4 (ang. <i>fibrosis-4</i>)
g	Gram (0,001 kilograma)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>

GGN	Górna granica normy
GGTP	Enzym gamma-glutamylotransferaza (ang. <i>gamma-glutamyl transferase</i>)
GPP	Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (ang. <i>good practice</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de santé</i>
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDPE	Polietylen o dużej gęstości (ang. <i>high-density polyethylene</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBAT	Transporter kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. <i>ileal bile acid transporter</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Zamiar wyleczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KE	Komisja Europejska
kg	Kilogram
l	Litr
max	Maksimum
mc	Masa ciała
MELD	Model końcowej choroby wątroby (ang. <i>Model of End-Stage Liver Disease</i>)
mg	Miligram (1,0 × 10 ⁻⁶ kilograma)
min	Minimum
ml	Mililitr (0,001 litra)
n/N	Liczba pacjentów
NAFLD	Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. <i>nonalcoholic fatty liver disease</i>)
NAPPED	Badanie: Naturalny przebieg i rokowanie PFIC i efekt odprowadzenia żółci (ang. <i>Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ObsRO	Skala wyników w ocenie obserwatora (ang. <i>observer-reported outcome</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PEBL	Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (ang. <i>partial external biliary diversion</i>)
PELD	Punktacja pediatrycznej schyłkowej choroby wątroby (ang. <i>Paediatric End-Stage Liver Disease</i>)
PFIC	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ang. <i>progressive familial intrahepatic cholestasis</i>)
PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3, PFIC-4, PFIC-5, PFIC-6	Podtypy postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej
PP	Bez odchyień od protokołu badania (ang. <i>Per-Protocol</i>)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RCT	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RoB	Narzędzie <i>Risk of bias</i>
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SBA	Kwasy żółciowe surowicy (ang. <i>serum bile acids</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
U/L	Jednostek na litr
UDCA	Kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>)
UE	Unia Europejska
VAT	Podatek od towarów i usług (ang. <i>Value Added Tax</i>)
vs	Kontra, w stosunku do (ang. <i>versus</i>)
WE	Wspólnota Europejska
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
zł/PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
µmol	Mikromol (0,0113 miligrama)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Bylvay (kapsułki twarde 200, 400, 600 lub 1200 µg, którego substancją czynną jest odewiksybat jest wskazany w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy.

Bylvay został zakwalifikowany do grupy ATC: A05AX05 – leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Zaliczany jest do leków sierocych (od 17.07.2012 r.). Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 16.07.2021 r.

Zalecana dawka odewiksybatu to 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę rano. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia odewiksybatem, należy rozważyć inne leczenie.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), szelak substancja glazurująca, standardowy (E904), glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172). Ponadto, nie zaleca się stosowania produktu Bylvay w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Podczas leczenia produktem Bylvay należy przerwać karmienie piersią.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Bylvay, obejmują:

- Ocenę parametrów czynności wątroby (AspAT, AIAT, GGTP, ALP, bilirubina całkowita);
- Ocenę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E;
- Ocenę stężenia INR;
- Potwierdzenie w badaniach genetycznych PFIC-1 lub PFIC-2 w genach ATP8B1 lub ABCB11 przed zastosowaniem leczenia (sekwencjonowanie NGS lub Sanger).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10 (K76.8 – Inne określone choroby wątroby)

Postępująca rodzinna choleostaza wewnątrzwątrobowa (ang. *progressive familial intrahepatic choleostasis*, PFIC) jest jednostką chorobową autosomalną recesywną, wynikającą z mutacji w obrębie genu, która powoduje nieprawidłowe wydzielanie i przetwarzanie żółci.

Choroba ta została podzielona na co najmniej trzy podtypy:

- PFIC-1 będący wynikiem mutacji w obrębie genu ATP8B1, w obrębie chromosomu 18;
- PFIC-2 stanowiący rezultat mutacji znajdującej się na genie ABCB11, w chromosomie 2;
- PFIC-3 wynikający z wad genu ABCB4, na chromosomie 4.

Pierwsze dwa typy choroby diagnozowane są w badaniach laboratoryjnych w postaci obniżonego poziomu GGTP, przy zwiększonym poziomie kwasów żółciowych, trzeci typ natomiast wiąże się z podwyższeniem stężenia GGTP. Ponadto w literaturze przedmiotu opisano dodatkowe trzy typy PFIC (PFIC 4–6).

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.

PFIC definiowana jest jako choroba rzadka, która występuje z częstotliwością 1 przypadku na 50–100 tys. urodzeń. Częstość występowania PFIC w Europie szacuje się na 0,07 przypadku na 10 tys. osób.

Odewiksybat stanowi pierwszy środek farmakologiczny w leczeniu PFIC 1 oraz PFIC 2. Leczenie terapeutyczne ogranicza się do opieki wspomagającej, takiej jak wsparcie żywieniowe, zapobieganie niedoborom witamin oraz leczenie objawów pozawątrobowych, w tym świądu.

Wytyczne praktyki klinicznej

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018, BSH 2019) zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych. Obecnie trwają prace nad wytycznymi dotyczącymi odewiksybatu w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) natomiast 1 wytyczne, maraliksibat w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 2, zostały zawieszono (NICE 2021).

W wytycznych PTG-E 2018 wskazano, że cholestyramina jest terapią I linii u chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą. W wytycznych EDF/EADF 2019 podano, że działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w świądzie wątrobowym i cholestatycznym wykazuje cholestyramina, kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA), ryfampicyna, naltrekson, nalokson, nalmefen, sertralina oraz talidomid. W wytycznych BAD 2018 określono, że u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii. Natomiast wedle wytycznych BSH 2019, UDCA może być stosowany w leczeniu świądu w cholestazie wewnątrzwątrobowej w ciąży.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Bylvay oraz substancja czynna odewiksybat nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Zidentyfikowano 2 procesy dotyczące oceny zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyraminę w wielu wskazaniach, w tym dla PFIC. W obu procesach Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną m.in. we wskazaniu rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Brak refundowanej opcji terapeutycznej dla ocenianej interwencji (wskazanie refundacyjne kwasu ursodeoksycholowego w refundacji aptecznej odnosi się wyłącznie do cholestazy u kobiet ciężarnych).

1.3 Ocena populacji docelowej

Z uwagi na ograniczone dane epidemiologiczne przy oszacowaniu wielkości populacji docelowej z PFIC wzięto pod uwagę główne założenia i metodykę raportu HTA opracowanego przez IQWiG (Niemcy), dane GUS dot. liczby żywych urodzeń oraz dane EPAR 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 błędny;
- Mediana liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wynosi 39.

Dodatkowo zidentyfikowano istotne ograniczenia związane z oszacowaniem populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC oraz odsetka pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2. **Biorąc pod uwagę powyższe brak jest możliwości określenia liczby pacjentów, u których niezbędne jest wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC.**

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne A4250-005 dla produktu Bylvay, będące badaniem klinicznym z randomizacją (wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo) oraz badanie rejestracyjne A4250-008, stanowiące fazę rozszerzoną badania A4250-005.

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:

- Badanie A4250-005: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz ocena świądu;
- Badanie A4250-008: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz ocena świądu.

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 obciążone znaczną niepewnością.

1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat) u pacjentów z PFIC oceniono w ramach dwóch badań klinicznych fazy III. Pacjenci kwalifikujący się do badań charakteryzowali się zdiagnozowaną chorobą PFIC typu 1 i 2 oraz wiekiem powyżej 6 miesięcy. Główne badanie rejestracyjne (A4250-005) trwało 24 tygodnie, a po jego zakończeniu pacjenci mogli wziąć udział w drugim, 72-tygodniowym badaniu (A4250-008) będącym fazą rozszerzoną badania z randomizacją (A4250-005).

Badanie A4250-005

Do badania A4250-005 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).

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- 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.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- 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 A4250-008 włączano 79 pacjentów i podzielono ich na 2 kohorty. Do kohorty pierwszej zaklasyfikowano 56 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu głównym, natomiast do drugiej włączono 23 chorych uprzednio nieleczonych.

Punkty końcowe:

- Ocena świądu: u chorych przydzielonych do kohorty 1, w której znajdowali się pacjenci przyjmujący w badaniu A4250-005 odewiksybat w dawkach 40 oraz 120 µg/kg/dzień 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 osoby, 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 wyniósł 78,4%;
- 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 (ang. *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 (A4250-008).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Dodatkowo biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność terapii oraz wysokie koszty stosowania można założyć, że terapia jest kosztowo nieefektywna.

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.: ██████████ zł;
- 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: ██████████ ██████████ zł; koszty w drugim roku: ██████████ zł.

Cena hurtowa brutto za jednostkę (µg) wynosi ██████████ zł, natomiast cena hurtowa brutto za opakowanie produktu leczniczego Bylvay wynosi około:

- Opakowanie 30 kapsułek, 200 µg – ██████████ zł;
- Opakowanie 30 kapsułek, 400 µg – ██████████ zł;
- Opakowanie 30 kapsułek, 600 µg – ██████████ zł;
- Opakowanie 30 kapsułek, 1200 µg – ██████████ zł.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Bylvay został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Wymienione w Raporcie ograniczenia w szczególności odnoszące się do metodyki badania rejestracyjnego na podstawie, którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Bylvay (odewiksybat), brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowo zidentyfikowano istotne ograniczenia związane z oszacowaniem populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC oraz odsetka pacjentów, u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Bylvay Kapsułki twarde 200 µg, 400 µg, 600 µg, 1200 µg Butelka (HDPE)
Substancja czynna	Odew ksybat
Oceniane wskazanie	W leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. <i>progressive familial intrahepatic cholestasis</i> , PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy, K76.8
Kryteria diagnostyczne	W przypadku wszystkich pacjentów zaleca się ocenę parametrów czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bylvay: poziom aktywności AspAT, poziom aktywności AIAT, poziom aktywności gamma-glutanylotransferazy GGTP, poziom aktywności fosfatazy alkalicznej ALT, poziom aktywności bilirubiny całkowitej. Ponadto, zaleca się ocenę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E) oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>international normalized ratio</i> , INR) razem z kontrolą zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Nie dotyczy
Dawkowanie	Zalecana dawka odewiksybatu to 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę rano. Odewiksybat można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Po rozpoczęciu leczenia odewiksybatem u niektórych pacjentów może stopniowo zmniejszać się nasilenie świądu i stężenie kwasów żółciowych w surowicy. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Odew ksybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inh bitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. <i>ileal bile acid transporter</i> , IBAT).
Grupa ATC	A05AX05
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 17.07.2012 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.
Data dopuszczenia do obrotu	2021-07-16
Podmiot odpowiedzialny	Albireo AB

[Źródło: EMA. (2021). Bylvay: Pozyskano z https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/bylvay-epar-all-authorized-presentations_en.pdf, dostęp z 05.01.2022., EMA. (2021). Bylvay: Produkt Information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 05.01.2022., EMA. (2021). Bylvay: All authorized presentations. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/bylvay-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf, dostęp z 05.01.2022., EMA. (2021). Bylvay: Orphan Maintenance Assessment Report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/bylvay-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf, dostęp z 05.01.2022., EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 05.01.2022.]

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (tj. odeviksybat) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- Celuloza mikrokrystaliczna;
- Hypromeloza (E464);
- Tytanu dwutlenek (E171);
- Żelaza tlenek żółty (E172);
- Żelaza tlenek czerwony (E172);
- Szelak substancja glazurująca, standardowy (E904);
- Glikol propylenowy;
- Żelaza tlenek czarny (E172).

Nie zaleca się stosowania produktu Bylvay w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

2.2.2 Diagnostyka

W ramach diagnostyki, poniżej przedstawiono informacje zgodne z zawartymi w ChPL/EPAR.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Badania genetyczne:

- Potwierdzone genetycznie rozpoznanie PFIC-1 lub PFIC-2 w genach ATP8B1 lub ABCB11 (badanie genetyczne z zastosowaniem metod sekwencjonowania: NGS lub Sangera).

Zaburzenia czynności wątroby:

- Ocena parametrów czynności wątroby:
 - Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
 - Aminotransferaza alaninowa (AlAT);
 - Gamma-glutamylotransferaza (GGTP);
 - Fosfataza alkaliczna (ALP);
 - Bilirubina całkowita.

Ocena witamin rozpuszczalnych w tłuszczach:

- Ocena stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E).

Ocena międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR):

-
- Ocena stężenia INR.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zaburzenia czynności wątroby:

- Okresowe badania czynności wątroby u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Biegunka:

- Regularne monitorowanie w celu odpowiedniego nawodnienia u pacjentów u których występuje biegunka.

Ciąża:

- Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

Ocena witamin rozpuszczalnych w tłuszczach:

- Kontrolowanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Bylvay „leczenie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej u pacjentów w wieku od 6 miesięcy” klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii GBD „Marskość i inne przewlekłe choroby wątroby spowodowane niealkoholową tłuszczeniową chorobą wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) (K76.0)”. Z uwagi na duże niepewności dotyczące danych o chorobowości i zapadalności w oparciu o GBD odstąpiono od ich przedstawienia.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD „Marskość i inne przewlekłe choroby wątroby spowodowane NAFLD” wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*, współczynnik na 100 tys.):
 - Ogółem: 41,30 (26,9–60,1);
 - Kobiety: 31,00 (20,3–45,1);
 - Mężczyźni: 52,30 (32,8–79,5).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.):
 - Ogółem: 40,60 (26,3–59,4);
 - Kobiety: 30,20 (19,6–44,2);
 - Mężczyźni: 51,60 (32,0–78,9).

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez ww. kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

Tabela 2. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z K76.0

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	5 990,60	9 597,70	15 588,30
DALY	6 141,20	9 723,70	15 864,90

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 24–27.01.2022.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: K76.8

Postępująca rodzinna choleostaza wewnątrzwątrobowa (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) jest jednostką chorobową autosomalną recesywną, wynikającą z mutacji w obrębie genu, która powoduje nieprawidłowe wydzielanie i przetwarzanie żółci^{1,2}.

Choroba ta została podzielona na trzy podtypy. Pierwszy typ, PFIC-1, jest wynikiem mutacji w obrębie genu ATP8B1, zlokalizowanym w obrębie chromosomu 18, który koduje tzw. flippazę czyli białko odpowiedzialne za utrzymanie asymetrycznego rozkładu fosfolipidów wzdłuż dwuwarstwowej błony hepatocytów, chroniąc w ten sposób błonę kanałową przed hydrofobowymi kwasami żółciowymi i utrzymaniem ich integralności. PFIC-2 jest z kolei rezultatem innej mutacji, znajdującej się na genie ABCB11, zlokalizowanym w chromosomie 2, która dotyka region kodujący pompę kwasów tłuszczowych (ang. *bile salt export pump*). Natomiast typ PFIC-3 wynika z wad genu ABCB4, zlokalizowanego na chromosomie 4, który koduje jedno z białek, które pomagają w translokacji różnych fosfolipidów z błon komórkowych do żółci. Pierwsze dwa typy choroby w badaniach laboratoryjnych w postaci obniżonego poziomu GGTP, przy zwiększonym poziomie kwasów żółciowych, natomiast trzeci typ wiąże się z podwyższeniem stężenia GGTP^{3,4}. Ponadto w literaturze przedmiotu opisano dodatkowe trzy typy PFIC (PFIC 4–6).

Wśród najczęstszych objawów PFIC można wymienić: 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 wprowadzenia leczenia PFIC może w ciągu 10–20 lat doprowadzić do marskości wątroby⁵.

Epidemiologia

PFIC definiowana jest jako choroba rzadka, która występuje z częstotliwością od 1 przypadku na 50 000 urodzeń do 1 przypadku na 100 000 urodzeń. Autorzy w literaturze przedmiotu stwierdzają, że ze wszystkich przypadków cholestazy obserwowanych w populacji prawie 10–15% jest spowodowanych PFIC. Około 10–15% wszystkich transplantacji u dzieci jest spowodowanych tą chorobą. Nie zauważono różnic w częstotliwości występowania choroby w zależności od płci⁶.

Częstość występowania PFIC w Europie oszacowano na 0,07/10 000 osób. Biorąc pod uwagę populację 520 milionów mieszkańców Europejskiego Obszaru Gospodarczego szacuje się, że osób chorujących na tą jednostkę jest w tym regionie około 4 000–5 000 osób⁷.

Diagnostyka

Rozpoznanie PFIC dokonuje się na podstawie diagnostyki molekularnej. Ponadto w przypadku PFIC-2 w pierwszym roku życia dziecka można zauważyć nadciśnienie i dekomensację serca, a w PFIC-1 takie objawy są widoczne we wczesnym dzieciństwie. Ponadto do objawów PFIC można zaliczyć zaburzenia wchłaniania tłuszczów powodujące utratę wagi oraz niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach⁸.

1 Siddiqi I., Tadi P. (2021). *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559317/>, dostęp z 17.01.2022.

2 Medycyna Praktyczna. (2016). *Leczenie poszczególnych chorób*. Pozyskano z: https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/wytyczne/144002,leczenie-poszczegolnych-chorob,1?fbclid=IwAR2Bu4MrouxthJgOUkExnEu6W_H0dYu4PX83uBkaLyxNMN8_k8lOOgYBtvM, dostęp z 17.01.2022.

3 Kostecka A., *Postępująca rodzinna choleostaza wewnątrzwątrobowa*. Pozyskano z: <https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Postepujaca-rodzinna-cholestaza-wewnatrzwatrobowa,35258.html>, dostęp z 17.01.2022.

4 EMA. (2021). *Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Pozyskano z: bylvay-epar-product-information_pl.pdf (europa.eu), dostęp z 17.01.2022.

5 EMA. (2021). *Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Pozyskano z: bylvay-epar-product-information_pl.pdf (europa.eu), dostęp z 17.01.2022.

6 EMA. (2021). *Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Pozyskano z: bylvay-epar-product-information_pl.pdf (europa.eu), dostęp z 17.01.2022.

7 EMA. (2021). *Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Pozyskano z: bylvay-epar-product-information_pl.pdf (europa.eu), dostęp z 17.01.2022.

8 EMA. (2021). *Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Pozyskano z: bylvay-epar-product-information_pl.pdf (europa.eu), dostęp z 17.01.2022.

Przegląd literatury wskazuje, że wyniki histologiczne pacjentów różnią się w zależności od podtypu PFIC, jednakże wszędzie cholestaza przyczynia się do zwłóknienia i marskości wątroby. Podkreślono, iż poziom progresji choroby zależy od jej typu: u pacjentów z PFIC-2 marskość wątroby można zidentyfikować już w 6 miesiącu życia, u chorych na PFIC-1 w drugim lub trzecim roku życia, a najpóźniej u osób chorujących na postać PFIC-3. W tej subpopulacji marskość wątroby identyfikuje się w drugiej dekadzie życia⁹.

Rokowanie

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. Wszystkie rodzaje PFIC leczy się podobnie, rokowanie jest jednak zmienne i trudne do przewidzenia u poszczególnych chorych¹⁰. Poza odewiksybatem nie ma innego środka farmakologicznego w leczeniu PFIC-1 oraz PFIC-2. Leczenie terapeutyczne ogranicza się do opieki wspomagającej, takiej jak wsparcie żywieniowe, zapobieganie niedoborom witamin oraz leczenie objawów pozawątrobowych, w tym świądu¹¹.

Wśród proponowanych terapii w leczeniu PFIC można było wyróżnić w poprzednich latach stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), ryfampicyny, hydroksyzyny, leków przeciwhistaminowych oraz naltreksonu, jednakże żadna z tych metod nie przyniosła ostatecznie oczekiwanych efektów w opiece długoterminowej. Ostatecznie, jeżeli leczenie objawowe nie przynosi oczekiwanych korzyści postuluje się, aby podejmować interwencje chirurgiczne, takie jak częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (ang. *partial external biliary diversion*, PEBL), zespolenie bliższego odcinka jelita krętego z kątnicą (ang. *ileal exclusion*) czy też przeszczep wątroby¹².

3.1.3 Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Bylvay jest wskazany do stosowania w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy. Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego obejmują nadwrażliwość na substancję czynną i substancje pomocnicze.

Populacja uwzględniona w badaniu rejestracyjnym z randomizacją obejmowała pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem PFIC typu 1 lub 2. Średni wiek wynosił 4,25 lat (SD=3,88 lat), a mediana wieku wyniosła 3,20 lat (zakres: 0,5–15,9 lat).

Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (badanie z randomizacją):

Kryteria włączenia:

- 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) (≥ 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);
- Świadoma zgoda na udział w badaniu podpisana przez pacjenta i/lub prawnego opiekuna;

9 EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: [bylvay-epar-product-information_pl.pdf \(europa.eu\)](#), dostęp z 17.01.2022.

10 Medycyna Praktyczna. (2016). Leczenie poszczególnych chorób. Pozyskano z: https://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/wytyczne/144002,leczenie-poszczegolnych-chorob,1?fbclid=IwAR2Bu4MrouxthJgOUkExnEu6W_H0dYu4PX83uBkaLynNMN8_k8IOOgYBtvM, dostęp z 17.01.2022.

11 EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: [bylvay-epar-product-information_pl.pdf \(europa.eu\)](#), dostęp z 17.01.2022.

12 EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: [bylvay-epar-product-information_pl.pdf \(europa.eu\)](#), dostęp z 17.01.2022.

-
- Od pacjentów oczekuje się stałego opiekuna(ów) przez cały czas trwania badania;
 - Opiekunowie i pacjenci w odpowiednim wieku (≥ 8 lat) muszą chcieć i móc korzystać z urządzenia eDiary zgodnie z wymogami badania.

Kryteria wykluczenia:

- Pacjent z patologicznymi zmianami genu ABCB11, które przewidują całkowity brak funkcji BSEP;
- Pacjent z historią medyczną w przeszłości lub utrzymującą się obecnością innych rodzajów chorób wątroby (w tym między innymi: atrezja dróg żółciowych wszelkiego rodzaju, łagodna nawracająca cholestazą wewnątrzwątrobową, na którą wskazuje jakikolwiek wywiad z prawidłowym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy (SBA), podejrzewany lub udowodniony rak wątroby lub przerzuty do wątroby w badaniach obrazowych, histopatologia w biopsji wątroby, która sugeruje alternatywną etiologię cholestazą niezwiązaną z PFIC);
- Trwająca lub w historii choroby obecność jakiegokolwiek innej choroby lub stanu, o którym wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm (w szczególności metabolizm kwasów żółciowych) lub wydalanie leków w jelicie, w tym między innymi nieswoiste zapalenie jelit;
- 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;
- Pacjent z wywiadem chirurgicznym z zaburzeniami krążenia jelitowo-wątrobowego (operacja dróg żółciowych), w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego;
- Wcześniejszy przeszczep wątroby lub przeszczep wątroby zaplanowany w ciągu 6 miesięcy od randomizacji;
- Niewyrównana choroba wątroby, koagulopatia, wywiad lub obecność klinicznie istotnego wodobrzusza, krwotoku żylakowego i/lub encefalopatii;
- Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $>1,4$ (pacjent mógł być leczony witaminą K dożylnie, a jeśli INR wynosił $\leq 1,4$ przy ponownym pomiarze, pacjent mógł zostać poddany randomizacji);
- Stężenie ALAT w surowicy $>10 \times$ górna granica normy (GGN) w badaniu przesiewowym;
- Stężenie ALAT w surowicy $>15 \times$ GGN w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Całkowita bilirubina $>10 \times$ GGN w badaniu przesiewowym.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk);
- National Health and Medical Research Council (www.nhmrc.gov.au);
- Prescrire International (<https://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (www.kce.fgov.be);
- U.S. Preventive Services Task Force (www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/);
- New Zealand Guidelines Group (www.health.govt.nz);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk/index.html);
- Turning Research Into Practice (www.tripdatabase.com);
- Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>);
- The Royal Australian College of General Practitioners (www.racgp.org.au);
- Danish Health Authority (www.sst.dk);

- East Lancashire (www.elmmb.nhs.uk/guidelines/);
- The Registered Nurses' Association of Ontario (www.rnao.ca/bpg/guidelines/);
- Health Direct Australia (www.healthdirect.gov.au/);
- Australian Government (www.eviq.org.au/);
- UpToDate (www.uptodate.com/contents/search);
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-11. Odnaleziono 6 dokumentów. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>National Institute for Health and Care NICE 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10043</p>	<p>Odnalezione wytyczne są w trakcie opracowania. Przewidywana data publikacji: 22 lutego 2022 r. Nazwa: Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis (ID1570).</p>
<p>European Dermatology Forum/European Academy of Dermatology and Venereology EDF/EADF 2019 Europa https://doi.org/10.2340/00015555-3164</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłym świądzie. <u>Opcje terapeutyczne w świądzie wątrobowym i cholestatycznym:</u> Działanie przeciwswiądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholestyramina 4–16 g/dzień (nie w przypadku pierwotnej marskości żółciowej); • Kwas ursodeoksycholowy 13–15 mg/kg/dobę; • Ryfampicyna 300–600 mg/dobę; • Naltrekson 50 mg/dobę; • Nalokson 0,2 µg/kg kg/min; • Nalmefen 20 mg 2x/dobę; • Sertralina 75–100 mg/dobę; • Talidomid 100 mg/dobę.
<p>British Association of Dermatologists BAD 2018 Wielka Brytania https://doi.org/10.1111/bjd.16117</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy. U pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii (Siła rekomendacji: D (GPP) – Najlepsza rekomendowana praktyka kliniczna oparta na doświadczeniu grupy opracowującej wytyczne; Jakość dowodów: 4 – Opinie ekspertów, formalny konsensus).</p>
<p>Brazilian Society of Hepatology BSH 2019</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia autoimmunologicznych chorób wątroby.</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Brazylia https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-43</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia świądu w odniesieniu do cholestazy wewnątrzwątrobowej w ciąży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leki przeciwhistaminowe i UDCA nie mogą być zalecane w leczeniu świądu, z wyjątkiem UDCA w cholestazie wewnątrzwątrobowej w ciąży (Klasa I – Stany, w przypadku których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystne, przydatne i skuteczne).
<p>National Institute for Health and Care NICE 2021 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10040</p>	<p>Prace nad odnalezionymi wytycznymi zostały zawieszono.</p> <p>Wytyczne miały dotyczyć zastosowania maraliksibatu do leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 2.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny wskazał, że centralny wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE maraliksibatu w analizowanym wskazaniu został wycofany. W związku z powyższym NICE zawiesiło ocenę. NICE będzie nadal monitorować wszelkie zmiany i informować zainteresowane strony, jeśli sytuacja ulegnie zmianie.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Gastroenterologii PTG-E 2018 Polska http://www.ptg-e.org.pl/Choroby-cholestatyczne-u-doroslych-wytyczne-postepowania-Sekcji-Hepatologicznej-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-2018-,271.html</p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia świądu w chorobach cholestatycznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestyramina stosowana w dawce dobowej 4-16 g. Przewlekłe stosowanie cholestyraminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; Leczeniem drugiej linii jest ryfampicyna stosowana w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalna dawka 600 mg). Podczas stosowania leku należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny oraz morfologię krwi; Leczeniem trzeciej linii są antagoniści receptora opioidowego – naltrekson lub nalmeften. W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, naltrekson 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę; U niektórych chorych skuteczna w zwalczaniu świądu skóry może być sertralina – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego receptora serotoniny. Lek ten jest polecany u chorych z towarzyszącą depresją; U chorych ze świądem skóry o dużym nasileniu, niereagującym na farmakoterapię, można rozważyć metody inwazyjne (endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmafereza, dializa albuminowa); Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby. <p><u>Rekomendacje dotyczące postępowania w PFIC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Postępowanie w PFIC polega na łagodzeniu objawów cholestazy i nadciśnienia wrotnego oraz monitorowaniu stopnia włóknienia wątrobowego i zaawansowania niewydolności wątroby, a także wątrobowym nadzorze onkologicznym (HCC, CCA), jednak zasady tego nadzoru nie są sprecyzowane.

Podsumowanie

Miejsce ocenianej technologii wg wytycznych

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej z lat 2018–2019 roku, które zostały opublikowane przed **datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych** a także 1 dokument, który jest w trakcie opracowywania (przewidywana data publikacji: 26 stycznia 2022 r.) oraz 1 dokument, którego publikacja została zawieszona.

Wytyczne będące w fazie opracowywania (NICE 2022) dotyczą **odewiksybatu** w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC).

Warto dodać, że wytyczne, które zostały zawieszono (NICE 2021) miały dotyczyć zastosowania maraliksibatu w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 2. Powodem było wycofanie przez producenta leku wniosku o dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków.

Komparatory

Odewiksybat stanowi pierwszy zatwierdzony lek dla pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową¹³.

Obecnie dostępne opcje postępowania w przypadku PFIC ograniczają się do opieki podtrzymującej, takiej jak wsparcie żywieniowe, zapobieganie niedoborom witamin oraz leczenie objawowe cech pozawątrobowych, w tym świądu¹⁴.

W wytycznych PTG-E 2018 dotyczących postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych wskazano, że cholestyramina jest terapią I linii u chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą.

W wytycznych EDF/EADF 2019 podano, że działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w świądzie wątrobowym i cholestatycznym wykazuje cholestyramina, kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA), ryfampicyna, naltrekson, nalokson, nalmefen, sertralina oraz talidomid.

Natomiast w wytycznych BAD 2018 dotyczących leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy wskazano, że u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii.

Dodatkowo, w wytycznych BSH 2019 podano, że UDCA może być stosowane w leczeniu świądu w cholestazie wewnątrzwątrobowej w ciąży.

W związku z powyższym jako komparator należy uznać leczenie objawowe.

Zgodność wskazania z wytycznych klinicznych z badaniami rejestracyjnymi/oceniającym wskazaniem

3 publikacje zaleceń klinicznych dotyczą chorób cholestatycznych: polskie PTG-E 2018, brytyjskie BAD 2018 i europejskie EDF/EADF 2019, natomiast 1 wytyczne odnoszą się do autoimmunologicznych chorób wątroby: brazylijskie BSH 2019. W 3 z nich odniesiono się do leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby ogólnie, bez rozpatrywania jego pochodzenia: PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018, w tym tylko u dorosłych w: PTG-E 2018 i BAD 2018. Natomiast wytyczne BSH 2019 odnoszą się do leczenia cholestazy wewnątrzwątrobowej w ciąży.

Warto dodać, że wytyczne w trakcie opracowania, tj. NICE 2022 będą dotyczyły odewiksybatu w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej, tym samym będą pokrywały się z badaniem rejestracyjnym/oceniającym wskazaniem.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Dotychczas oceniana technologia w postaci produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat) nie była oceniana przez Agencję. Zidentyfikowano 2 procesy dotyczące oceny zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyraminę w wielu wskazaniach. Jednym z ocenianych wskazań była postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową dla którego w obu procesach Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: zawierających substancję czynną cholestyraminę m.in. we wskazaniu rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową.

¹³ Albireo Pharma. (2021). *Multimedia Update - Albireo Announces FDA Approval of Bylvay™ (odevixibat), the First Drug Treatment for Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)*. Pozyskano z: <https://ir.albireopharma.com/news-releases/news-release-details/multimedia-update-albireo-announces-fda-approval-bylvaytm>, dostęp z 12.01.2022.

¹⁴ EMA. (2021). *EPAR – Public assessment report. Bylvay*. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 12.01.2022.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r. (zlecenie nr 33/2021, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7293-zlecenie-33-2021>)

Wskazania:

- Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- Choroba Hirschsprunga;
- Choroba Leśniowskiego i Crohna;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia;
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum:

- Vasosan S (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g);
- Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g);
- Quantalan (proszek, saszetki 4 g);
- Questran (proszek, saszetki 4 g);
- Questran Light (proszek, saszetki 4 g);
- Colestyramin-Ratiopharm (proszek, saszetki 4 g);
- Lipocol (tabletki do żucia 2 g).

We wskazaniach:

- Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- Choroba Hirschsprunga;
- Choroba Leśniowskiego i Crohna;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- Dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;

-
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby;
 - Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
 - Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Jednocześnie Rada uważa za **niezasadne** wydawanie zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniach:

- Dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana;
- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
- Świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a;
- **Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.**

Prezes Agencji **rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina we wskazaniach:

- Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- Choroba Hirschsprunga;
- Choroba Leśniowskiego i Crohna;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- Dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Jednocześnie Prezes Agencji **rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina **pod warunkiem** zastosowania w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie we wskazaniach:

- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
- Świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523).

Dla powyższych wskazań nie odnaleziono badań wskazujących na skuteczność omawianej interwencji. Jednakże w przypadku rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej wytyczne wskazują na skuteczność cholestyraminy w tym wskazaniu (obok kwasu ursodeoksycholowego, ryfampicyny).

Natomiast Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523).

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku oraz **Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r.** (zlecenie nr 189/2017, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5277-zlecenie-189-2017>)

Wskazania:

- Biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- Choroba Hirschsprunga;
- Choroba Leśniowskiego i Crohna;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- Dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia;
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- Pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;
- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Rada Przejrzystości uważa za **zasadne** wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszka 400g), Vasosan P, Quantalan, Quesstran, Quesstran, Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) we wskazaniach:

- Biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- Choroba Hirschsprunga;
- Choroba Leśniowskiego i Crohna;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- Dyslipidemia w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- Pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;
- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Jednocześnie Rada uważa za **niezasadne** wydawanie zgody na refundację ww. leków we wskazaniu: dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, a także leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, 50 saszetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g).

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa, że **zasadne** jest sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej:

- Przewlekła biegunka chologenna;
- Świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej;
- Hipercholesterolemia u osób, które nie mogą przyjmować statyn.

Prezes Agencji **rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; Lipocol, colestyraminum, tabletki do żucia 2 g, we wskazaniach:

- Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- Choroba Hirschsprunga;
- Choroba Leśniowskiego i Crohna;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- Dyslipidemia, w tym we wskazaniu hipercholesterolemia – w przypadkach, gdy nie występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów;
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Natomiast Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.

Ponadto, w rekomendacji wskazuje się, że:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla stosowania cholestyraminy we wskazaniach: choroba Leśniowskiego i Crohna; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową. Jednakże mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność cholestyraminy, jest ona w Polsce stosowana w niektórych sytuacjach klinicznych, w przypadku oporności na inne leki;
- Zgodnie z wytycznymi PTG (2012) nie ma obecnie metody terapeutycznej o udowodnionej skuteczności w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. W terapii pacjentów stosuje się kwas ursodeoksycholowy, ryfampicynę, częściowe odprowadzenie zewnętrzne żółci. Wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania cholestyraminy.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1 Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: Pozarejestacyjne stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA), ryfampicyny, hydroksyzyny, leków przeciwhistaminowych i naltreksonu;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: Odniesienie ogólne do leczenia świądu w chorobach cholestatycznych (PTG-E 2018, BAD 2018, EDF/EADF 2019, BSH 2019): cholestyramina, UDCA (w wytycznych BSH 2019 odniesienie tylko do stosowania leku w cholestazie wewnątrzwątrobowej w ciąży), ryfampicyna, naltrekson, nalokson, nalmefen, sertralina, talidomid;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: Nie dotyczy.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- W ramach wskazań pozarejestacyjnych w refundacji aptecznej znajduje się kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA), który jest objęty refundacją w przypadku cholestazy ciężarnych.

3.4.2 Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Kwas ursodeoksycholowy dostępny w ramach refundacji aptecznej jest poza zakresem ocenianego wskazania. Wskazanie refundacyjne odnosi się wyłącznie do cholestazy u kobiet ciężarnych. Biorąc pod uwagę powyższe kwas ursodeoksycholowy nie jest refundowaną opcją terapeutyczną w ocenianym wskazaniu.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

PFIC obejmuje co najmniej trzy choroby dziedziczne autosomalnie recesywnie, charakteryzujące się mutacjami genów odpowiedzialnych za system transportu kwasów żółciowych w hepatocytach, prowadzącymi do upośledzenia tworzenia żółci, objawiającego się postępującą cholestazą wewnątrzwątrobową, wymagającą rozpoznania na podstawie biopsji wątroby. Wśród najczęstszych objawów PFIC można wymienić: świąd, ciemny mocz, błąd stolca, utratę apetytu i ogólne osłabienie. Bez wprowadzenia leczenia PFIC może w ciągu 10–20 lat doprowadzić do marskości wątroby¹⁵. 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. Wszystkie rodzaje PFIC leczy się podobnie, rokowanie jest jednak zmienne i trudne do przewidzenia u poszczególnych chorych¹⁶. Rozpoznanie PFIC dokonuje się na podstawie diagnostyki molekularnej.

Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla PFIC. W ramach wskazań pozarejestacyjnych w refundacji aptecznej znajduje się kwas ursodeoksycholowy, który jest objęty refundacją w przypadku cholestazy ciężarnych. Poza odewiksybatem nie ma innego środka farmakologicznego w leczeniu PFIC-1 oraz PFIC-2. Leczenie terapeutyczne ogranicza się do opieki wspomagającej, takiej jak wsparcie żywieniowe, zapobieganie niedoborom witamin oraz leczenie objawów pozawątrobowych, w tym świądu. Ostatecznie, jeżeli leczenie objawowe nie przynosi oczekiwanych korzyści postuluje się, aby podejmować interwencje chirurgiczne, takie jak

¹⁵ EMA. (2021). *Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego*. Pozyskano z: [bylvay-epar-product-information_pl.pdf \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/epar/epar-product-information_pl.pdf), dostęp z 17.01.2022.

¹⁶ *Medycyna Praktyczna*. (2016). *Leczenie poszczególnych chorób*. Pozyskano z: https://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/wytyczne/144002,leczenie-poszczegolnych-chorob,1?fbclid=IwAR2Bu4MruxthJgOUkExnEu6W_H0dYu4PX83uBkaLyxNMN8_k8lOOgYBtvM, dostęp z 17.01.2022.

częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (ang. *partial external biliary diversion*, PEBL), zespolenie bliższego odcinka jelita krętego z kątnicą (ang. *ileal exclusion*) czy też przeszczep wątroby¹⁷.

Dotychczas oceniana technologia w postaci produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat) nie była oceniana przez Agencję. Zidentyfikowano 2 procesy dotyczące oceny zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną cholestyraminę w wielu wskazaniach. Jednym z ocenianych wskazań była postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa dla którego w obu procesach Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: zawierających jako substancję czynną cholestyraminę m.in. we wskazaniu rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 2022-02-15. Jako słowo kluczowe użyto nazwę jednostki chorobowej której dotyczy wyszukiwanie tj.: „*Progresive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)*”. Odnaleziono 6 produktów leczniczych. Najważniejsze informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Horizon scanning

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Bylvay	Odevisibat	A biero Pharma Inc.	IBAT/ ASBT	Inhibitor IBAT	Dopuszczony do obrotu	100% (Równe średniej)	ND	Doustnie (p.o.)	Lek zatwierdzony (07/2021)
Livmarli	Maralixibat chloride	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	IBAT/ ASBT	Inhibitor ASBT	III	59% (1% powyżej średniej)	ND	Doustnie (p.o.)	-
Volixibat	Volixibat potassium	Mirum Pharmaceuticals, Inc.	IBAT/ ASBT	Selektywny inhibitor ASBT	II	25% (Równe średniej)	ND	Doustnie (p.o.)	-
VTX-802	-	Vivet Therapeutics	ABCB4	Wektor AAV	Przedkliniczna	ND	ND	ND	-
VTX-803	-	Vivet Therapeutics	ABCB4	Wektor AAV	Przedkliniczna	ND	ND	Dożylnie (i.v.)	-
Piggyback PFIC3	-	Poseida Therapeutics, Inc.	ABCB4	Transpozycja w połączeniu z adenowirusem	Wstrzymana	ND	ND	ND	NDR

LoA – Prawdopodobieństwo zatwierdzenia/przyznania dopuszczenia do obrotu (ang. *Likelihood to Approval*); IBAT – transporter kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*); ASBT – wierzchołkowy transporter kwasów żółciowych zależny od sodu (ang. *apical sodium-dependent bile acid transporter*); ABCB4 – transporter kasetowy wiążący ATP B4 (ang. *ATP-binding cassette transporter B4*); AAV – wirusy zależne od adenowirusów (ang. *adeno-associated viruses*); ND – nie dotyczy; NDR – status „Brak zgłoszenia rozwoju” (ang. *No Development Reported*) oznaczający, że w ciągu ostatnich dwóch lat nie zgłoszono żadnych informacji i w związku z tym lek został zawieszony w oczekiwaniu na dalsze aktualizacje ze strony podmiotu odpowiedzialnego.

¹⁷ EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Produkt information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: [bylvay-epar-product-information_pl.pdf \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/epar/product-information/pl.pdf), dostęp z 17.01.2022.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1 Opis metodyki

Z uwagi na brak danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC w Polsce, oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie danych:

- EPAR produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat)¹⁸;
- GUS¹⁹;
- Raportu oceny HTA opracowanego przez IQWiG (2021) Nr. 1259. Odevixibat (niem. *progressive familiäre intrahepatische Cholestase*)²⁰.

Kalkulacji dokonano przy szczególnym uwzględnieniu metodyki i założeń przedstawionych w raporcie IQWiG.

Kluczowe założenia oszacowania populacji docelowej:

- PFIC występuje z częstotliwością 1:100 000 lub 1:50 000 żywych urodzeń²¹;
- Liczba żywych urodzeń wg GUS w 2020 roku wyniosła 355 309²²;
- Średnia długość życia chorych na PFIC wynosi około 30 lat. Na podstawie badania NAPPED, w którym wskazano, że pacjent z PFIC-2 wymagał przeszczepu wątroby w wieku 27,5 lat, założono, że jest to wiek przybliżony rzeczywistej długości trwania życia chorych z PFIC^{23,24};
- Odsetek pacjentów wymagających zabiegu operacyjnego (odprowadzania żółci – 32%, przeszczepu wątroby – 42%). W ramach oszacowania założono, że produkt leczniczy Bylvay (odewiksybat) nie będzie stosowany u pacjentów, którzy zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu. Szacunkowe odsetki określono na podstawie przeglądu literatury, który został przeprowadzony w ramach raportu IQWiG^{25,26};
- Minimalną oszacowaną wartość pomniejszono o 10%, natomiast maksymalną wartość oszacowania zwiększono o 10%;
- Docelową wielkość populacji oszacowano jako wartość mediany między minimalną i maksymalną wartością.

18 EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 05.01.2022.

19 GUS. (2021). Polska w liczbach 2021. Pozyskano z: Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Inne opracowania / Inne opracowania zbiorcze / Polska w liczbach 2021, dostęp z 27.01.2022.

20 IQWiG. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1259. Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.iqwig.de/download/g21-28_odevixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf, dostęp z 18.01.2022.

21 EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 05.01.2022.

22 GUS. (2021). Polska w liczbach 2021. Pozyskano z: Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Inne opracowania / Inne opracowania zbiorcze / Polska w liczbach 2021, dostęp z 27.01.2022.

23 IQWiG. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1259. Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.iqwig.de/download/g21-28_odevixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf, dostęp z 18.01.2022.

24 Van Wessel, D., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., ... Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) consortium (2020). Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73(1), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.007>.

25 IQWiG. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1259. Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.iqwig.de/download/g21-28_odevixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf, dostęp z 18.01.2022.

26 Van Wessel, D., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., ... Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) consortium (2020). Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73(1), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.007>.

Na podstawie danych odnoszących się do mediany czasu trwania leczenia (mediana 37,4 tygodnia analiza zbiorcza wyników badania A4250-005 i A4250-008) nie zachodzi zjawisko kumulacji pacjentów w kolejnych latach (mediana 37,4 < 52 tygodnie). Dodatkowo zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR 66,7% pacjentów nie odpowiada na leczenie po okresie 6 miesięcy. Wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (redukcja stężenia kwasów żółciowych) wskazują, że średni wskaźnik odpowiedzi wynosi 33,3% (analiza dla obu dawek łącznie tj. 40 i 120 µg/kg).

Liczba pacjentów, która będzie poddana badaniom genetycznym w celu potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2 poprzez identyfikację białelicznych wariantów patogennych w genach ATP8B1 lub ABCB11 jest trudna do oszacowania. PFIC stanowi chorobę, która występuje niezwykle rzadko, a często proces diagnostyczny jest złożony. Zanim pacjent (dziecko) trafi do specjalisty zazwyczaj jest leczone w innym kierunku, np. na alergie skórne. Wczesna diagnoza jest bardzo istotna dla szybkiego rozpoczęcia odpowiednich metod leczenia. Istnieją różne testy diagnostyczne, które służą do identyfikacji PFIC i potencjalnie określają, jaki typ PFIC jest obecny. Należą do nich testy czynności wątroby, pomiar kwasów żółciowych, biopsja wątroby i przede wszystkim badania genetyczne. Dodatkowo zidentyfikowano istotne ograniczenia związane z oszacowaniem populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC oraz odsetka pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2. **Biorąc pod uwagę powyższe brak jest możliwości określenia liczby pacjentów, u których niezbędne jest wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC.**

Dodatkowo w raporcie IQWiG²⁷ oraz HAS²⁸ Autorzy nie przedstawili oszacowania populacji kwalifikującej się do badań genetycznych. Brak jest również możliwości identyfikacji potencjalnej liczby pacjentów znajdujących się w polskim systemie ochrony zdrowia w ramach rozliczania z NFZ z uwagi na brak kodu ICD-10 klasyfikującego bezpośrednio PFIC (PFIC zostało zakwalifikowane do grupy ICD-10 – K76.8 – Inne określone choroby wątroby)²⁹. Z uwagi na złożony proces diagnostyczny, szczególny obraz kliniczny oraz bardzo małą grupę docelową oszacowanie populacji kwalifikującej się do badania genetycznego wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi. **Biorąc powyższe istotne ograniczenia odstąpiono od szacowania populacji kwalifikującej się do badań genetycznych w kierunku potwierdzenia PFIC.**

4.1.2 Wyniki oszacowań

- Nowe przypadki rocznie: 1:100 000 lub 1:50 000 żywych urodzeń;
- Liczba osób leczonych rocznie: 39 (23–56);
- Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 39 (23–56);
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 39 (23–56);
- Szacowana populacja w drugim roku: 39 (23–56).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowania wielkości populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu metodyki i założeń wykorzystanych w raporcie IQWiG. Z uwagi na brak danych w literaturze dotyczących potencjalnej liczby chorych w Polsce dokonano szacunkowego określania nowych przypadków w danym roku (na podstawie danych z EPAR dot. częstości występowania PFIC u dzieci) oraz ogólnej liczby chorych. Przeprowadzone oszacowanie obarczone jest dużym ryzykiem niedoszacowania populacji docelowej. W raporcie IQWiG wskazano, że liczba pacjentów

²⁷ IQWiG. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1259. Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.iqwig.de/download/g21-28_odevixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf, dostęp z 18.01.2022.

²⁸ HAS. (2021). Commission De La Transparence Avis 27 Octobre 2021. Odevixibat BYLVAY 200, 400, 600, 1200 microgrammes, gélules. Première évaluation. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bylvay_27102021_avis_ct19310.pdf, dostęp z 18.01.2022.

²⁹ Orphanet. (2022). Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową. Pozyskano z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=1073&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Post--puj--ca-rodzinna-cholestaza-wewn--trzw--trobowa&title=Post%C4%99puj%C4%85ca%20rodzinna%20cholestaza%20wewn%C4%85trzw%C4%85trobowa&search=Disease_Search_Simple, dostęp z 17.01.2022.

kwalfikujących się do leczenia odewiksybatem wynosi 38–112 przypadków przy założeniu 778 tys. żywych urodzeń/2019 rok. W Polsce liczba żywych urodzeń wynosi 355 tys. Przyjmując powyższe szacunkowa liczba pacjentów z PFIC kwalifikująca się do leczenia analizowanym lekiem może wynieść 23–56 chorych.

Reasumując:

- 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.**

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących odewiksybatu we wskazaniu: leczenie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-12. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	W leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. <i>progressive familial intrahepatic cholestasis</i> , PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Odewiksybat	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	Brak ograniczeń	
Punkty końcowe	Brak ograniczeń	
Typ badań	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	Publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	Publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne badania (1 badanie z randomizacją – A4250-005 PEDFIC 1; porównujące odewiksybat z placebo oraz 1 badanie w postaci fazy rozszerzonej – A4250-008 PEDFIC 2). Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
A4250-005 PEDFIC 1	Wieloośrodkowe Randomizacja 1:1:1 Podwójnie zaślepienie Okres obserwacji: 24 tygodnie Trójramienne (odew ksybat w dawce 40 µg/kg/dzień)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Płeć i masa ciała: Pacjent płci męskiej lub żeńskiej z klinicznym rozpoznaniem PFIC typu 1 lub 2 i masie ciała powyżej 5 kg; Diagnoza: Kliniczne potwierdzenie genetyczne PFIC-1 lub PFIC-2 w genach ATP8B1 lub ABCB11; Poziom kwasów żółciowych: Podwyższone stężenie kwasów 	<u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1: odew ksybat w dawce 40 µg/kg/dzień; Grupa 2: odew ksybat w dawce 120 µg/kg/dzień. 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiagających stężenie ≤70 µmol/l

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>– placebo, wielośrodkowe</p> <p>Źródło finansowania: A bireo AB</p>	<p>µg/kg/dzień, odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dzień, placebo)</p> <p>Faza III</p> <p>Hipoteza: <i>Superiority</i>.</p> <p>Analizowana populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Full Analysis Set (FAS) – Wszyscy zrandomizowani i pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; Safety Analysis Set (SAS) – Wszyscy zrandomizowani i pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku; Per-Protocol (PP) – Wszyscy pacjenci objęci populacją FAS, którzy nie mieli żadnych istotnych odchyień od protokołu badania. 	<p>żółciowych w surowicy (s-BA) (≥ 100 µmol/l, jako średnia z 2 próbek w odstępie co najmniej 7 dni przed randomizacją);</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena świadu: W wywiadzie znaczny świad (opiekun zgłosił drapanie się w dzienniku eDiary o średniej ≥ 2 (w skali od 0 do 4) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją); Świadoma zgoda: Świadoma zgoda na udział w badaniu podpisana przez pacjenta i/lub prawnego opiekuna; Od pacjentów oczekuje się stałego opiekuna(ów) przez cały czas trwania badania; Umiejętności: Opiekunowie i pacjenci w odpowiednim wieku (≥ 8 lat) muszą chcieć i móc korzystać z urządzenia eDiary zgodnie z wymogami badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjent z patologicznymi zmianami genu ABCB11, które przewidują całkowity brak funkcji BSEP; Pacjent z historią medyczną w przeszłości lub utrzymującą się obecnością innych rodzajów chorób wątroby, w tym między innymi: atrezja dróg żółciowych wszelkiego rodzaju, łagodna nawracająca cholestazą wewnątrzwątrobową, na którą wskazuje jakikolwiek wywiad z prawidłowymi SBA, podejrzewany lub udowodniony rak wątroby lub przerzuty do wątroby w badaniach obrazowych, histopatologia w biopsji wątroby, która sugeruje alternatywną etiologię cholestazy niezwiązaną z PFIC; Trwająca lub w historii choroby obecność jakiegokolwiek innej choroby lub stanu, o którym wiadomo, że zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm (w szczególności metabolizm kwasów żółciowych) lub wydalanie leków w jelicie, w tym między innymi nieswoiste zapalenie jelit; 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; Pacjent z wywiadem chirurgicznym z zaburzeniami krążenia jelitowo- 	<p>Odewiksybat podaje się doustnie. Występuję w dwóch rodzajach kapsulek: 0 (dawka 200 lub 600 µg), którą można otworzyć i dodać do żywności oraz kapsułka w rozmiarze 3 (400 lub 1200 µg) do połknięcia w stanie nienaruszonym lub rozpuszczenia w żywności w sytuacji, gdy pacjent nie może połknąć kapsułki.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 3: placebo. 	<p>(28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pozytywnych ocen świadu u pacjenta w ciągu 24 tygodni leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. <i>observer-reported outcome</i>, ObsRO); Odsetek pacjentów osiagających pozytywną ocenę świadu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie; Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany: wzrostu, wagi, parametrów snu (według ObsRO) i ALT, AST, bilirubiny całkowitej, GGTP względem wartości początkowych; Odsetek pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby); Wskaźnik stosunku aminotransferazy asparaginianowej do płytek krwi (ang. aspartate transaminase to Platelet Ratio Index, APRI) oraz wskaźnik fibrozy-4 (ang. fibrosis-4, FIB-4) wskazujący na poziom zwłóknienia wątroby; Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>wątrobowego (operacja dróg żółciowych), w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy przeszczep wątroby lub przeszczep wątroby zaplanowany w ciągu 6 miesięcy od randomizacji; Niewyrównana choroba wątroby, koagulopatia, wywiad lub obecność klinicznie istotnego wodobrzusza, krwotoku żyłkowego i/lub encefalopatii; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,4 (pacjent mógł być leczony witaminą K dożylnie, a jeśli INR wynosił ≤1,4 przy ponownym pomiarze, pacjent mógł zostać poddany randomizacji); Stężenie AIAT w surowicy >10 × górna granica normy (GGN) w badaniu przesiewowym; Stężenie AIAT w surowicy >15 × GGN w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 6 miesięcy; Całkowita bilirubina >10 × GGN w badaniu przesiewowym. <p>Liczba pacjentów ogółem: 62:</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie interwencji: 42; W grupie komparatora: 20. 		
<p>A4250-008 PEDFIC 2</p> <p>Typ: Faza rozszerzona badania A4250-005, jednoramienne III fazy, typu <i>open-label</i>, wielośrodkowe</p> <p>Źródło finansowania: A bireo AB</p>	<p>Wielośrodkowe</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Randomizacja: Nie dotyczy</p> <p>Zaślepienie: Brak</p> <p>Okres obserwacji: 72 tygodnie</p> <p>Inne informacje: Pacjenci z badania z randomizacją (A4250-005 PEDFIC 1), którzy zostali włączeni do fazy rozszerzonej zostali zakwalifikowani do kohorty 1 (N=52), natomiast równolegle została utworzona kohorta 2, do której prowadzoną oddzielną rekrutację (N=17)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Kohorta 1</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Okres leczenia: Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia w badaniu A4250-005 lub zostali wycofani z badania po zakończeniu 12 tygodni leczenia; Świadoma zgoda: Podpisana świadoma zgoda; Obecność stałego opiekuna: przez cały czas trwania badania; Opiekunowie (i pacjenci w odpowiednim wieku) muszą chcieć i móc korzystać z urządzenia eDiary zgodnie z wymaganiami badania. <p>Kohorta 2</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek i masa ciała: Nieleczeni pacjenci w dowolnym wieku i masie ciała ≥5 kg z genetycznie potwierdzoną diagnozą PFIC, 	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1: odev ksybat doustnie raz dziennie w dawce 120 µg/kg/dobę. <p>Pacjenci, którzy nie tolerują większej dawki, mogą w określonych warunkach zmniejszyć dawkę do 40 µg/kg/dobę.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Nie dotyczy</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (względem wartości początkowych po 24 tygodniach). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (względem wartości początkowych po 4, 12, 24, 36, 46, 48, 60, 72, 76 tygodniach); Zmiana świądu względem wartości początkowych po 4, 12, 24, 36, 46, 48, 60, 70, 72 tygodniach oraz zmiana świądu w każdej 4-tygodniowej przerwie między wizytą przesiewową a 24. tygodniem, a następnie przy każdej wizycie

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do badania A4250-005 lub kwalifikowali się do włączenia po zakończeniu rekrutacji do badania A4250-005, zostali włączeni do kohorty 2;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom kwasów żółciowych: Podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$, jako średnią z 2 próbek w odstępie co najmniej 7 dni podczas badania przesiewowego; • Historia choroby: znaczny świąd; • Średni wynik drapania zgłaszany przez opiekuna w dzienniku elektronicznym ≥ 2 (w skali od 0 do 4) w ciągu 2 tygodni przed 1 wizytą. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Kohorta 1</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewyrównana choroba wątroby; • Pacjenci nie przestrzegający zaleceń w badaniu A4250-005; • Pacjenci z jakimkolwiek innymi stanami lub nieprawidłowościami, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta. <p>Kohorta 2</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z patologicznymi zmianami genu ABCB11; • Wcześniejsze przeszczepienie wątroby lub planowane przeszczepienie w ciągu 6 miesięcy; • Aminotransferaza alaninowa (ALT) lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 10 \times$ górna granica normy (GGN) w badaniu przesiewowym; • Niewyrównana choroba wątroby. <p>Liczba pacjentów ogółem: 79:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie interwencji: 79 (kohorta 1: 56 pacjentów; kohorta 2: 23); • W grupie komparatora: 0. 		<p>między 24 a 76 tygodniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby); • Zmiana w stosowaniu leków przeciwsłabkowych (od wartości początkowej do tygodnia 24, 48 i 72); • Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (od wartości początkowej do tygodnia 24, 48 i 72); • Zmiana wskaźnika AST do wskaźnika płytek (APRI) (od wartości początkowej do 72 tygodnia); • Zmiana wyniku Fib-4 (od wartości początkowej do 72 tygodnia); • Zmiana wzrostu (od wartości początkowej do tygodnia 24, 48 i 72); • Zmiana w punktacji pediatrycznej schyłkowej choroby wątroby (PELD)/model końcowej choroby wątroby (MELD) (od wartości wyjściowej do 72 tygodnia).

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W wyniku przeglądu badań w toku odnaleziono 3 zarejestrowane badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania odewiksybatu w populacji chorych na PFIC w wieku od 6 miesiąca życia.

Badanie NCT04483531³⁰:

- Faza: dostęp rozszerzony;
- Aktualny status badania: zatwierdzone na rynek;
- Linia leczenia: nie dotyczy;
- Data rozpoczęcia: brak danych;
- Data międzyokresowa: brak danych;
- Data zakończenia: brak danych;
- Liczba pacjentów: brak danych;
- Data publikacji wyników: brak.

Badanie NCT03659916³¹:

- Faza: 3;
- Aktualny status badania: w trakcie rekrutacji;
- Linia leczenia: nie dotyczy;
- Data rozpoczęcia: 28.09.2018;
- Data międzyokresowa: grudzień 2021;
- Data zakończenia: grudzień 2021;
- Liczba pacjentów: 120;
- Data publikacji wyników: brak.

Badanie NCT03566238³²:

- Faza: 3;
- Aktualny status badania: zakończone;
- Linia leczenia: nie dotyczy;
- Data rozpoczęcia: 16.05.2018;
- Data międzyokresowa: 27.07.2020;
- Data zakończenia: 28.07.2020;
- Liczba pacjentów: 62;
- Data publikacji wyników: brak.

³⁰ Źródło informacji: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04483531?cond=odevixibat&draw=2&rank=1#studydesc>

³¹ Źródło informacji: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03659916?term=Odevixibat&cond=Progressive+Familial+Intrahepatic+Cholestasis&draw=2&rank=2>.

³² Źródło informacji: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03566238?term=Odevixibat&cond=Progressive+Familial+Intrahepatic+Cholestasis&draw=2&rank=3>.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z *Risk of bias Tool 2.0* w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie z randomizacją III fazy, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną – placebo, wieloośrodkowe.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego A4250-005 oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Powyższe wskazuje na wysoki poziom wiarygodności ocenianego badania rejestracyjnego.

5.4.2 Opis komparatora

Badanie rejestracyjne było badaniem z randomizacją, w którym pacjenci kwalifikujący się do leczenia zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej: odewiksybat w dawce 40 µg/kg, odewiksybat w dawce 120 µg/kg lub placebo. Drugie badanie rejestracyjne stanowiło fazę rozszerzoną badania z randomizacją i miało charakter badania jednoramiennego (bez grupy kontrolnej).

Obecnie dostępne opcje postępowania ograniczają się do opieki podtrzymującej.

Biorąc pod uwagę brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu, zastosowanie w badaniu rejestracyjnym placebo jako komparator wydaje się uzasadnione.

5.4.3 Opis punktów końcowych

Śmiertelność – oceniano za pomocą:

- Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (niezależnie od tego, czy była spowodowana przez zdarzenie niepożądane wynikające z leczenia [ang. *treatment-emergent adverse event, TEAE*]).

Jakość życia – oceniano za pomocą:

- Zmiana stanu wyjściowego parametrów snu według oceny obserwatora. Znaczącą zmianę definiowano jako spadek o 40% średniego odsetka nocy, gdy pacjenci wymagali wsparcia ze względu na zaburzenie snu.

Wyleczenia – nie oceniano

Surogatowe punkty końcowe – oceniano za pomocą:

- Odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiągających stężenie ≤ 70 $\mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$) po 24 tygodniach leczenia;
- Odsetek pozytywnych ocen świądu u pacjenta w okresie leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. *observer-reported outcome*, ObsRO). Pozytywną ocenę świądu stanowił wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4);
- Odsetek pacjentów osiągających pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia – ocena ObsRO Albireo;
- Zmiana parametrów w zakresie: wzrostu, wagi oraz parametry biochemiczne: AST, ALT, bilirubina całkowita, GGTP względem wartości początkowych;
- Odsetek pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby);
- Wskaźnik stosunku aminotransferazy asparaginianowej do płytek krwi (ang. *aspartate transaminase to Platelet Ratio Index*, APRI) oraz wskaźnik fibrozy-4 (ang. *fibrosis-4*, FIB-4) wskazujący na poziom zwłóknienia wątroby;
- Zmiana w punktacji pediatrycznej schyłkowej choroby wątroby (ang. *Paediatric End-Stage Liver Disease*, PELD)/ model końcowej choroby wątroby (ang. *Model of End-Stage Liver Disease*, MELD), która opisuje zmiany w oszacowaniu nasilenia choroby.

5.4.4 Ocena innych elementów jakości badania

Wyniki badania z randomizacją wykazały, że odeviksybat wykazał wyraźny klinicznie istotny wpływ na główne objawy PFIC, m.in. zmniejszenie świądu. Ponadto zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy. 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. W celu dostarczenia dalszych danych w tym zakresie niezbędne jest przeprowadzenie długoterminowego badania z grupą kontrolną.

5.4.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Brak zastosowania aktywnego komparatora w badaniu rejestracyjnym;
- Mała populacja włączona do badania;
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu;
- Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych;
- Brak wyników oceny parametrów dotyczących jakości życia.

5.4.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania:

Nie dotyczy.

Faza rozszerzona badania A4250-005, jednoramienne III fazy, typu *open-label*, wieloośrodkowe.

Tabela 8. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Nie

Podsumowanie oceny jakości badań:

Wiarygodność badania A4250-008, będącego fazą rozszerzoną badania rejestracyjnego A4250-005 oceniono według skali NICE dla badań jednoramiennych. Według skali NICE badanie otrzymało 6/8 pkt. Punktację obniżono ze względu na brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów do badania oraz brak analizy wyników skuteczności w podgrupach pacjentów.

5.4.7 Opis komparatora

Drugie badanie rejestracyjne stanowiło fazę rozszerzoną badania z randomizacją i miało charakter badania jednoramiennego (bez grupy kontrolnej).

5.4.8 Opis punktów końcowych

Śmiertelność – oceniano za pomocą:

- Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (od wartości początkowej do tygodnia 24, 48 i 72).

Jakość życia – nie oceniano.

Wyleczenia – nie oceniano.

Surogatowe punkty końcowe – oceniano za pomocą:

- Zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (względem wartości początkowych po 4, 12, 24, 36, 46, 48, 60, 72, 76 tygodniach);
- Zmiana świądu względem wartości początkowych po 4, 12, 24, 36, 46, 48, 60, 70, 72 tygodniach oraz zmiana świądu w każdej 4-tygodniowej przerwie między wizytą przesiewową a 24. tygodniem, a następnie przy każdej wizycie między 24 a 76 tygodniem;
- Odsetek pacjentów, u których niezbędne było zastosowanie leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby);
- Zmiana w stosowaniu leków przeciwświądowych (od wartości początkowej do tygodnia 24, 48 i 72);
- Zmiana parametrów w zakresie: AST względem wskaźnika płytek (APRI), FIB-4, wzrostu względem wartości początkowych;
- Zmiana w punktacji pediatrycznej schyłkowej choroby wątroby (PELD)/model końcowej choroby wątroby (MELD) (od wartości wyjściowej do 72 tygodnia).

5.4.9 Ocena innych elementów jakości badania

Brak.

5.4.10 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej;
- Mała liczebność populacji włączonej do badania;

-
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby;
 - Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu;
 - Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych;
 - Dostępne są jedynie wstępne wyniki fazy rozszerzonej badania.

5.4.11 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania:

Nie dotyczy.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie A4250-005

Główne badanie rejestracyjne było badaniem z randomizacją (wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo), w którym pacjenci kwalifikujący się do leczenia zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej: odewiksybat w dawce 40 µg/kg, odewiksybat w dawce 120 µg/kg lub placebo. Jakość badania została oceniona według narzędzia *Risk of bias Tool 2.0*. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich 5 domenach. Powyższe wskazuje na wysoki poziom wiarygodności ocenianego badania rejestracyjnego z randomizacją. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz ocena świądu. Dodatkowo oceniano szereg parametrów biochemicznych. Do ograniczeń w badaniu rejestracyjnego należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, brak porównania wyników leczenia pacjentów produktem leczniczym Bylvay z aktywnym komparatorem oraz mała liczebność populacji badanej. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono na podstawie *EMA Assessment report*.

Badanie A4250-008

Badanie rejestracyjne A4250-008, stanowiło fazę rozszerzoną badania A4250-005, z randomizacją. Jakość badania A4250-008 oceniono na 6/8 punktów na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Ograniczenia badania obejmowały brak informacji dot. konsekwentnego włączania pacjentów do badania. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie drugorzędowych punktów końcowych: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz ocena świądu. Dodatkowo oceniano szereg parametrów biochemicznych. Do ograniczeń w badaniu rejestracyjnego (faza rozszerzona) należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, mała liczebność populacji badanej. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono na podstawie *EMA Assessment report*, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych (badanie w trakcie, dostępne jedynie cząstkowe dane).

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 9. Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego – badanie A4250-005

Badanie 1	A4250-005 PEDFIC 1
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	<p>Liczba pacjentów: 62</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dzień: 23; • Grupa 2: odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dzień: 19; • Grupa 3: przyjmujący placebo: 20. <p>Płeć [n (%) mężczyzn]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 11 (47,8); • Grupa 2: 8 (42,1); • Grupa 3: 12 (60,0). <p>Wiek [średnia (SD)]; [mediana (min, max)]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 3,86 (3,66); 3,20 (0,6–15,9); • Grupa 2: 5,24 (4,19); 4,90 (1,0–13,2); • Grupa 3: 3,75 (3,85); 2,80 (0,5–15,0). <p>1 kategoria wiekowa, [n (%): 6 miesięcy –5 lat; 6–12 lat; 13–18 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 17 (73,9); 5 (21,7); 1 (4,3); • Grupa 2: 14 (73,7); 4 (21,1); 1 (5,3); • Grupa 3: 16 (80,0); 3 (15,0); 1 (5,0). <p>2 kategoria wiekowa, [n (%): <8 lat; ≥8 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 20 (87,0); 3 (13,0); • Grupa 2: 14 (73,7); 5 (26,3); • Grupa 3: 18 (90,0); 2 (10,0). <p>Rasa, [n (%): kaukaska; afroamerykańska; azjatycka; inna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 18 (78,3); 2 (8,7); 0; 3 (13,0); • Grupa 2: 17 (89,5); 0; 1 (5,3); 1 (5,3); • Grupa 3: 17 (85,0); 0; 1 (5,0); 2 (10,0). <p>Region, [n (%): Europa; Stany Zjednoczone; Reszta świata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 13 (56,5); 2 (8,7); 8 (34,8); • Grupa 2: 10 (52,6); 3 (15,8); 6 (31,6); • Grupa 3: 12 (60,0); 3 (15,0); 5 (25,0). <p>Typ PFIC, [n (%): Typ 1; Typ 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 7 (30,4); 16 (69,6); • Grupa 2: 5 (26,3); 14 (73,7); • Grupa 3: 5 (25,0); 15 (75,0).

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Punkt końcowy 2	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień 19/23 (82,6%); • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień 16/19 (84,2%); • Placebo 17/20 (85,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 61/77 (79,2%).
Punkt końcowy 3	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE związane z podaniem leku
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień 7/23 (30,4%); • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień 7/19 (36,8%); • Placebo 3/20 (15%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 32/77 (41,6%).
Punkt końcowy 4	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Ciężkie TEAE
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 1/23 (4,3%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 2/19 (10,5%); • Placebo 2/20 (10,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8/77 (10,4%).
Punkt końcowy 5	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Poważne TEAE
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 0/23 (0,0%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 4/19 (15,8%); • Placebo 5/20 (25,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7/77 (9,1%).
Punkt końcowy 6	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE prowadzące do przerwania (ang. <i>interruption</i>) leczenia w ramach badania
Parametr	Inny

Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 3/23 (13,0%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 6/19 (31,6%); • Placebo 1/20 (5,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17/77 (22,1%).
Punkt końcowy 7	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Poważne TEAE związane z podaniem leku
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 0/23 (0,0%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 0/19 (0,0%); • Placebo 0/20 (0,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0/77 (0,0%).
Punkt końcowy 8	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE prowadzące do zaprzestania (ang. <i>discontinuation</i>) leczenia w ramach badania
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 0/23 (0,0%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 1/19 (5,3%); • Placebo 0/20 (0,0%).

	Analiza zbiorcza <ul style="list-style-type: none"> 4/77 (5,2%).
Punkt końcowy 9	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE związane z podaniem leku prowadzące do zaprzestania (ang. <i>discontinuation</i>) leczenia w ramach badania
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	Badanie A4250-005 <ul style="list-style-type: none"> Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 0/23 (0,0%); Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 1/19 (5,3%); Placebo 0/20 (0,0%). Analiza zbiorcza <ul style="list-style-type: none"> 1/77 (1,3%).
Punkt końcowy 10	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE prowadzące do śmierci
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	Badanie A4250-005 <ul style="list-style-type: none"> Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 0/23 (0,0%); Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 0/19 (0,0%); Placebo 0/20 (0,0%). Analiza zbiorcza <ul style="list-style-type: none"> 0/77 (0,0%).
Punkt końcowy 11	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE związane z wątrobą
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 5/23 (21,7%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 6/19 (31,6%); • Placebo 4/20 (20,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25/77 (32,5%).
Punkt końcowy 12	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	TEAE związane z dekompenzacją wątroby
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µG/kg/dzień 0/23 (0,0%); • Odewiksybat 120 µG/kg/dzień 0/19 (0,0%); • Placebo 0/20 (0,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1/77 (1,3%).
Punkt końcowy 13	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny
Parametr	Inny

Typ parametru	Odsetek pacjentów u których wystąpiło zdarzenie niepożądane
Komentarz	<p>Badanie A4250-005</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień 0/23 (0,0%); • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień 0/19 (0,0%); • Placebo 0/20 (0,0%). <p>Analiza zbiorcza</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0/77 (0,0%).
Punkt końcowy 14	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiągających stężenie ≤ 70 µmol/l (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetka względem placebo
Wartość parametru	0,44
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,24
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,65
Wartość p	0,0003
Parametr interwencja	43,50
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	23,19
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	65,51
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	16,84
Punkt końcowy 15	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy

Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiągających stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$) po 24 tygodniach leczenia (odewiksybat 120 $\mu\text{g/kg/dzień}$ vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetka względem placebo
Wartość parametru	0,22
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,01
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,44
Wartość p	0,0174
Parametr interwencja	21,10
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	6,05
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	45,57
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	16,84
Punkt końcowy 16	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pozytywnych ocen świada u pacjenta w ciągu 24 tygodni leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. <i>observer-reported outcome</i> , ObsRO) (odewiksybat 40 $\mu\text{g/kg/dzień}$ vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetka względem placebo
Wartość parametru	28,23
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	9,83
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	46,64
Wartość p	0,0019
Parametr interwencja	58,31

Parametr komparator	28,74
Punkt końcowy 17	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pozytywnych ocen świada u pacjenta w ciągu 24 tygodni leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. <i>observer-reported outcome</i> , ObsRO) (odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetka względem placebo
Wartość parametru	21,71
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,87
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	41,54
Wartość p	0,0163
Parametr interwencja	47,69
Parametr komparator	28,74
Punkt końcowy 18	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów osiągających pozytywną ocenę świada przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie – ocena ObsRO Albireo (odew ksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Parametr względny
Typ parametru	OR
Wartość parametru	16,22
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,54
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	106,32

Wartość p	0,0002
Parametr interwencja	73,90
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	51,59
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	89,77
Parametr_komparator	20,00
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,73
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	43,66
Komentarz	Różnica odsetka pacjentów osiągających pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie – (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo) wynosi 0,47 (95% CI: 0,23–0,71, p=0,0002)
Punkt końcowy 19	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentów osiągających pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie – ocena ObsRO Albireo (odew ksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Parametr względny
Typ parametru	OR
Wartość parametru	3,140
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,72
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	18,70
Wartość p	0,0391
Parametr interwencja	47,40
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	24,45
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	71,14
Parametr komparator	20,00

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,73
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	43,66
Komentarz	Różnica odsetka pacjentów osiągających pozytywną ocenę świadczenia przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie – ocena ObsRO A bireo (odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs. placebo) wynosi 0,29 (95% CI: 0,03–0,54, p=0,0391)
Punkt końcowy 20	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica względem placebo
Wartość parametru	-14,80
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-48,30
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	18,70
Parametr interwencja	-27,90
Parametr komparator	3,70
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: 127,7 (34,57); • Placebo: 76,9 (12,57). <p>Zmiana stężenia ALT względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: -27,9 (17,97); • Placebo: 3,7 (4,95).
Punkt końcowy 21	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia aminotransferazy asparaginowej (AST) (U/L) (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)

Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stężenia AST względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-36,70
Parametr komparator	4,70
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: 114,2 (17,24); • Placebo: 90,2 (11,59). <p>Zmiana stężenia AST względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: -36,7 (12,21); • Placebo: 4,7 (5,84).
Punkt końcowy 22	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) (odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica względem placebo
Wartość parametru	-14,90
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-49,60
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	19,90
Parametr interwencja	-25,30
Parametr komparator	3,70
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: 89,1; • Placebo: 76,9. <p>Zmiana stężenia ALT względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: -25,3; • Placebo: 89,1.
Punkt końcowy 23	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia AST (U/L) względem wartości początkowych (odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo).
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stężenia AST względem wartości początkowych.
Parametr interwencja	-27,00
Parametr komparator	4,70
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: 96,0 (16,13); • Placebo: 90,2 (11,59). <p>Zmiana stężenia ALT względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: -27,0 (19,42); • Placebo: 4,7 (5,84).
Punkt końcowy 24	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej (µmol/l) (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-23,70
Parametr komparator	-9,60
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: 52,2 (10,13); • Placebo: 53,3 (12,97). <p>Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: -23,7 (9,23); • Placebo: -9,6 (15,16).
Punkt końcowy 25	

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej (μmol/l) (odew ksybat 120 μg/kg/dzień vs placebo).
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych.
Parametr interwencja	-19,30
Parametr komparator	-9,60
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 μg/kg/dzień: 57,0 (18,05); • Placebo: 53,3 (12,97). <p>Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 μg/kg/dzień: 19,3 (13,62); • Placebo: -9,6 (15,16).
Punkt końcowy 26	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia GGTP U/L (odew ksybat 120 μg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stężenia GGTP U/L względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-0,80
Parametr komparator	1,50
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 μg/kg/dzień: 18,5 (1,62); • Placebo: 16,6 (1,49). <p>Zmiana stężenia GGTP względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 μg/kg/dzień: -0,8 (0,91); • Placebo: 1,5 (0,99).

Punkt końcowy 27	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmiana stężenia GGTP U/L (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Zmiana stężenia GGTP U/L względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-3,40
Parametr komparator	1,50
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: 19,6 (1,87); • Placebo: 16,6 (1,49). <p>Zmiana stężenia GGTP względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: -3,4 (1,58); • Placebo: 1,5 (0,99).
Punkt końcowy 28	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Średnia różnica pomiędzy grupami w wynikach standaryzowanych wzrostu (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica względem placebo
Wartość parametru	0,32
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,65
Parametr interwencja	0,05
Parametr komparator	-0,16
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: -1,45 (0,27);

	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: -2,26 (0,34). <p>Zmiana standaryzowanego wzrostu względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: 0,05 (0,11); • Placebo: -0,16 (0,10).
Punkt końcowy 29	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Średnia różnica pomiędzy grupami w wynikach standaryzowanego wzrostu (odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica względem placebo
Wartość parametru	0,15
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,18
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,48
Parametr komparator	-0,16
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: -2,09 (0,37); • Placebo: -2,26 (0,34). <p>Zmiana standaryzowanego wzrostu względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: 0,00 (0,16); • Placebo: -0,16 (0,10).
Punkt końcowy 30	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Średnia różnica pomiędzy grupami w wynikach standaryzowanej masy ciała (odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny

Typ parametru	Średnia różnica względem placebo
Wartość parametru	0,28
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,0
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,5
Parametr interwencja	0,29
Parametr komparator	0,10
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: -0,74 (0,27); • Placebo: -1,52 (0,32). <p>Zmiana standaryzowanej masy ciała względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 40 µg/kg/dzień: 0,29 (0,11); • Placebo: 0,10 (0,10).
Punkt końcowy 31	
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Średnia różnica pomiędzy grupami w wynikach standaryzowanych masy ciała (odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia różnica względem placebo
Wartość parametru	0,08
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,22
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,37
Parametr interwencja	0,15
Parametr_komparator	0,10
Komentarz	<p>Wartość początkowa - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: -1,19 (0,35); • Placebo: -1,52 (0,32).

	<p>Zmiana standaryzowanej masy ciała względem wartości początkowych po 24 tygodniach - średnia (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odewiksybat 120 µg/kg/dzień: 0,15 (0,12); • Placebo: 0,10 (0,10).
--	--

Tabela 10. Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego – badanie A4250-008

Badanie 2	A4250-008 PEDFIC 2
Charakterystyka populacji	<p>Liczba pacjentów: 69</p> <p><u>Kohorta 1: N=51</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: n=19: odew ksybat w dawce 40 µg/kg/dzień; • Grupa 2: n=15: odew ksybat w dawce 120 µg/kg/dzień; • Grupa 3: n=19: placebo. <p><u>Kohorta 2: N=16</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: n=16; • Kohorta 2+placebo: n=35. <p><u>Razem kohorta 1 +kohorta 2: N=69</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=69. <p>Płeć, [n (%) mężczyzn]</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 9 (47,4); • Grupa 2: 7 (46,7); • Grupa 3: 16 (47,1). <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 7 (43,8); • Kohorta 2+placebo: 19 (54,3). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 (50,7). <p>Wiek, [Średnia (SD)]; [mediana (min; max)]</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 3,82 (2,5); 3,60 (1,2; 10,5); • Grupa 2: 5,50 (4,57); 3,40 (1,6; 13,9); • Grupa 3: 4,56 (3,6); 3,55 (1,2; 13,9). <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 7,89 (4,90); 6,30 (1,3; 19,5); • Kohorta 2+placebo: 5,96 (4,70); 4,60 (1,0; 19,5). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5,27 (4,23); 4,10 (1,0; 19,5). <p>Kategoria wiekowa 1, [n (%)]: <6 miesięcy; 6 miesięcy–5 lat; 6 lat–12 lat; 13 lat–18 lat; >18 lat</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 0; 15 (78,9); 4 (21,1); 0;

	<ul style="list-style-type: none"> • Grupa 2: 0; 10 (66,7); 3 (20,0); 2 (13,3); 0; • Grupa 3: 0; 25 (73,5); 7 (20,6); 2 (5,9); 0. <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 0; 7 (43,8); 3 (15,8); 1 (6,3); 1 (6,3); • Kohorta 2+placebo: 0; 22 (62,9); 10 (28,6); 2 (5,7); 1 (2,9). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0; 47 (68,1); 17 (24,6); 4 (5,8); 1 (1,4). <p>Kategoria wiekowa 2, [n (%)]: <8 lat; ≥8 lat</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 18 (94,7); 1 (5,3); • Grupa 2: 11 (73,3); 4 (26,7); • Grupa 3: 29 (85,3); 5 (14,7). <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 9 (56,3); 7 (43,8); • Kohorta 2+placebo: 25 (71,4); 10 (28,6). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 54 (78,3); 15 (21,7). <p>Rasa, [n (%)]: Kaukaska; Afroamerykańska; Azjatycka; Inna</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 16 (84,2); 1 (5,3); 0; 2 (10,5); • Grupa 2: 13 (86,7); 0; 1 (6,7); 1 (6,7); • Grupa 3: 29 (85,3); 1 (2,9); 1 (2,9); 3 (8,8). <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 15 (93,8); 0; 0; 1 (6,3); • Kohorta 2+placebo: 31 (88,6); 0; 1 (2,9); 3 (8,6). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 (87,0); 1 (1,4); 2 (2,9); 6 (8,7). <p>Etniczność, [n (%)]: Latinoamerykańska; Inna niż latinoamerykańska; Nieznana</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 0; 19 (100,0); 0; • Grupa 2: 0; 15 (100,0); 0; • Grupa 3: 0; 34 (100,0); 0. <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 1 (6,3); 11 (68,8); 4 (25,0); • Kohorta 2+placebo: 2 (5,7); 29 (82,9); 4 (11,4). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 (2,9); 63 (91,3); 4 (5,8). <p>Region, [n (%)]: Stany Zjednoczone; Europa; Reszta świata</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 0; 12 (63,2); 7 (36,8); • Grupa 2: 3 (20,0); 9 (60,0); 3 (20,0); • Grupa 3: 3 (8,8); 21 (6,8); 10 (29,4).
--	---

	<p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 3 (18,8); 7 (43,8); 6 (37,5); • Kohorta 2+placebo: 6 (17,1); 19 (54,3); 10 (28,6). <p><u>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 (13,0); 40 (58,0); 20 (29,0); <p>Typ PFIC, [n (%): Typ 1; Typ 2; Typ 3, Inny</p> <p><u>Kohorta 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: 6 (31,6); 13 (68,4); bd.; bd.; • Grupa 2: 4 (26,7); 11 (73,3); bd.; bd.; • Grupa 3: 10 (29,4); 24 (70,6); bd.; bd. <p><u>Kohorta 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 2: 3 (18,8); 7 (43,8); 5 (31,3); 1 (6,3); • Kohorta 2+placebo: 8 (22,9); 21 (60,0); 5 (14,3); 1 (2,9). <p>Razem kohorta 1 i kohorta 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 (26,1); 45 (65,2); 5 (7,2); 1 (1,4).
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Punkt końcowy 1	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy ($\mu\text{mol/l}$) względem wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia. Kohorta 1: Odewiksybat 120 $\mu\text{g/kg}$ (W kohorcie 1 badania 008 pacjenci przyjmujący wcześniej odewiksybat w dawce 40 $\mu\text{g/kg}$; N=19).
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-5,76
Punkt końcowy 2	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy ($\mu\text{mol/l}$) względem wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia.

	Kohorta 1: Odewiksybat 120 µg/kg (W kohorcie 1 badania 008 pacjenci przyjmujący wcześniej odewiksybat w dawce 120µg/kg; N=15).
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-14,77
Punkt końcowy 3	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (µmol/l) względem wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia. Kohorta 1: Odewiksybat 120 µg/kg (W kohorcie 1 badania 008 pacjenci przyjmujący wcześniej placebo; N=19).
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych względem wartości początkowych
Parametr komparator	-36,78
Punkt końcowy 4	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy (µmol/l) względem wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia. Kohorta 1: Odewiksybat 120 µg/kg (W kohorcie 1 badania 008 pacjenci przyjmujący wcześniej odewiksybat 40 i 120 µg/kg; N=34).
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-9,62
Punkt końcowy 5	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy ($\mu\text{mol/l}$) względem wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia. Kohorta 2: Odewiksybat 120 $\mu\text{g/kg}$.
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-48,20
Punkt końcowy 6	
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy ($\mu\text{mol/l}$) względem wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia. Kohorta 2: Odewiksybat 120 $\mu\text{g/kg}$ (W kohorcie 2 badania 008 pacjenci przyjmujący wcześniej placebo oraz nowo zakwalifikowani pacjenci; N=35).
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia procentowa zmiana stężenia kwasów żółciowych względem wartości początkowych
Parametr interwencja	-40,35

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

W dokumentach EPAR^{33,34} przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego, u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z PFIC, pochodzące z głównego badania z randomizacją (A4250-005) z grupą kontrolną placebo (N=62 pacjentów pediatrycznych) oraz z badania będącego fazą rozszerzoną badania głównego (A4250-008). W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pochodzące z badania z randomizacją (A4250-005) oraz z analizy zbiorczej będącej łączną analizą wyników badania A4250-00 i A4250-008.

Średni czas leczenia (ekspozycji) w badaniu z randomizacją (A4250-005) wyniósł: 21,7 tygodnia (SD=4,95) w grupie leczonej odewiksybatem w dawce 40 $\mu\text{g/kg/dzień}$ (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 10,7–25,9 tygodnia); 21,7 tygodnia (SD=5,83) w grupie leczonej odewiksybatem w dawce 120 $\mu\text{g/kg/dzień}$ (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 4,0–27,6 tygodnia) oraz 21,6 tygodnia w grupie otrzymującej placebo (SD=4,57) (mediana 23,7 tygodnia, zakres: 11,7–29,1 tygodnia). 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).

³³ EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 14.01.2022.

³⁴ EMA. (2021). Bylvay: EPAR – Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_pl.pdf, dostęp z 17.01.2022.

Mediana stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) wyniosła 94,01% w grupie stosującej odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dzień, 91,52% w grupie leczonej odewiksybatem w dawce 120 µg/kg/dzień oraz 98,63% w grupie placebo. W analizie zbiorczej mediana stosowania się do zaleceń lekarskich wyniosła 94,72%.

Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy zbiorczej wykazały, że u 61/77 pacjentów (79%) wystąpiło co najmniej 1 TEAE. 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%). 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.

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia (ang. *interruption*) w ramach analizy zbiorczej obserwowano u 17 pacjentów (22%). W badaniu z randomizacją (A4250-005) przerwanie leczenia z powodu TEAE było częściej zgłaszane wśród pacjentów, którzy otrzymywali odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dobę (n=6; 32%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dobę (n=3; 13%) lub placebo (n=1; 5%).

Zaprzestanie leczenia (ang. *discontinuation*) w analizie zbiorczej odnotowano u 4 pacjentów (5%) – 1 pacjent (5%) w grupie otrzymującej odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dobę w badaniu z randomizacją (A4250-005) i 3 pacjentów w trakcie fazy rozszerzonej (A4250-008). W przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 40 µg/kg/dobę oraz placebo nie odnotowano TEAE prowadzących do zaprzestania leczenia w ramach badania. TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia w badaniu A4250-005 (biegunka) oceniono, jako związane z zastosowanym leczeniem (1 pacjent w grupie stosującej odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dobę w badaniu A4250-005); wszystkie inne TEAE prowadzące do dyskontynuacji zgłoszono jako niezwiązane z zastosowaniem odewiksybatu.

Zdarzenia niepożądane określane jako TEAE związane z wątrobą obserwowano u 25 pacjentów (32,5%) w ramach analizy zbiorczej. W pojedynczym badaniu A4250-005 TEAE związane z wątrobą wystąpiły u 4 (20%) pacjentów otrzymujących placebo, 5 (21,7%) pacjentów przyjmujących odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dobę oraz u 6 (31,6%) pacjentów otrzymujących odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dobę. Z kolei TEAE związane z dekompensacją wątroby wystąpiło u 1 (1,3%) pacjenta w ramach analizy zbiorczej. W badaniu A4250-005 nie obserwowano wystąpienia TEAE związanego z dekompensacją wątroby.

Wiek nie wpływał na ogólny obserwowany profil bezpieczeństwa i tolerancji. Ze względu na brak równowagi pod względem liczby pacjentów w wieku od 6 do 12 lat (N=19) i ≥13 lat (N=5) w porównaniu z 53 pacjentami w wieku ≤5 lat, analizy podgrup należy interpretować z ostrożnością. Częstość występowania TEAE w połączonej grupie fazy III badania była nieco wyższa wśród pacjentów płci męskiej w porównaniu z kobietami (84% vs 74%). Częstość występowania TEAE była wyższa wśród pacjentów rasy innej niż kaukaska niż wśród pacjentów rasy kaukaskiej (91% vs 77%).

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka, obserwowana u około 7% pacjentów.

W badaniach klinicznych zaobserwowano częste występowanie (od ≥1/100 do <1/10) następujących działań niepożądanych u pacjentów z PFIC w wieku od 4 miesięcy do 25 lat (mediana 3 lata 7 miesięcy):

- W przypadku zaburzeń żołądka i jelit: biegunka, ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu), biegunka krwotoczna, luźne stolce;
- W przypadku zaburzeń wątroby i dróg żółciowych: hepatomegalia.

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego: występowały z częstością 11% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Bylvy. Działania niepożądane w postaci biegunki, bólu brzucha i luźnych stolców trwały krótko, w większości przez ≤5 dni; mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni. Wszystkie zgłaszane działania miały charakter łagodny do umiarkowanego i nie miały ciężkiego nasilenia. U dwóch pacjentów wystąpiło działanie niepożądane w postaci istotnej klinicznie biegunki, definiowanej jako

biegunka utrzymująca się przez 21 dni lub dłużej bez innej etiologii, o ciężkim nasileniu, wymagająca hospitalizacji lub stanowiąca istotne zdarzenie natury medycznej, bądź której towarzyszyło odwodnienie wymagające doustnego lub dożylnego podawania płynów i (lub) zastosowania innej interwencji medycznej. Przerwanie leczenia z powodu biegunki zgłoszono u 4% pacjentów, a odstawienie produktu leczniczego Bylvay z powodu biegunki u 1%.

Zgony (TEAE prowadzące do śmierci oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny)

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

Komunikaty bezpieczeństwa

Nie odnotowano komunikatów bezpieczeństwa dla przedmiotowego leku.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną odewiksybatu u pacjentów z PFIC oceniano w ramach dwóch badań klinicznych fazy III. Badaną próbę w obydwu badaniach stanowili pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem PFIC typu 1 i 2 w wieku powyżej 6 miesięcy. Po ukończeniu pierwszego badania (A4250-005), które trwało 24 tygodnie pacjenci mogli wziąć udział w drugim, 72-tygodniowym badaniu (A4250-008) będącym fazą rozszerzoną badania z randomizacją (A4250-005).

A4250-005 to badanie z randomizacją, wielośrodkowe, III fazy, podwójnie zaślepienie, trójramienne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania odewiksybatu w dawce 40 µg/kg/dzień oraz 120 µg/kg/dzień względem placebo w populacji dzieci chorujących na PFIC typu 1 i 2 w okresie wynoszącym 24 tygodnie. Pacjenci zostali zakwalifikowani do poszczególnych grup na podstawie zdiagnozowania PFIC (typu 1 lub 2), stężenia kwasów żółciowych, wystąpienia świądu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiagających stężenie ≤70 µmol/l (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia. Wskaźnik ten obliczono jako średnia z dwóch wartości przed podaniem pierwszej dawki, natomiast wartość końcowa została obliczona jako średnia wartość w tygodniach 22. i 24. po rozpoczęciu leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: ocenę świądu, a także zmianę parametrów: wzrostu, wagi, parametrów snu, ALT, AST, bilirubiny całkowitej, GGTP. Ocenie podlegała również konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego (odprowadzenia żółci lub przeszczep wątroby), a także wskaźnik stosunku aminotransferazy asparaginianowej do płytek krwi (ang. *aspartate transaminase to Platelet Ratio Index*, APR1) oraz wskaźnik fibrozy-4 (ang. *fibrosis-4*, *FIB-4*) wskazujący na poziom zwłóknienia wątroby.

Do badania A4250-005 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 40 µg/kg/dzień; grupa 3: n=20 – placebo). Mediana (zakres) wieku pacjentów wyniosła 3,2 lat (0,5–15,9); 50% uczestników było płci męskiej, a 84% rasy białej. Pacjenci z PFIC-1 stanowili 27% uczestników, natomiast pozostałe 73% stanowili chorzy na PFIC-2. W zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego w populacji FAS wykazano, że u 33,3% (14/42) pacjentów wystąpiło zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych o co najmniej 70% (odewiksybat 40 µg/kg/dzień – 43,5%, 10/23; odewiksybat 120 µg/kg/dzień – 21,1%, 4/19 oraz placebo – 0%, 0/20). Przedstawione dane wskazują, że pomimo ograniczonej liczby pacjentów, zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych, które wystąpiło u 14 pacjentów należy uznać za satysfakcjonujące.

Przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała, że 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 osiagających stężenie ≤70 µmol/l (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia. Wyniki wskazują, że odewiksybat jest mniej skuteczny u pacjentów z PFIC-1 względem chorych na PFIC-2.

W zakresie drugorzędowego punktu końcowego wyniki dotyczące oceny świądu u pacjenta w ciągu 24 tygodni leczenia na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. *observer-reported outcome*, ObsRO) według

skali ObsRO Albireo wskazują na istotną klinicznie poprawę w zakresie zmniejszenia świądu u pacjentów przyjmujących odewiksybat (w obydwu dawkach) względem placebo. 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)]. Porównanie pacjentów stosujących odewiksybat 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).

W ramach badania A4250-005 oceniano również konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego – żaden z uczestników badania nie wymagał zabiegu odprowadzania żółci lub przeszczepienia wątroby. Ocenie podlegał również wskaźnik APRI, FIB-4, poziom zwłóknienia wątroby oraz ocena w skali PELD/MELD. W zakresie oceny zwłóknienia wątroby nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami (dane w tym zakresie są ograniczone z uwagi na brak odpowiedniego sprzętu w poszczególnych ośrodkach badawczych). W przypadku oceny wskaźnika APRI i FIB-4 dane dotyczące zmiany względem wartości początkowych były dostępne dla 31/62 pacjentów, w tym 23/42 pacjentów, którzy stosowali odewiksybat i 8/20 pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Dla wszystkich grup wartości średniej (SE) zmiany APRI w stosunku do wartości wyjściowej w 24 tygodniu badania były niewielkie: -0,14 (0,072) dla stosującej odewiksybat w dawce 40 µg/kg mc./dzień, 0,04 (0,233) w grupie otrzymującej odewiksybat w dawce 120 g/kg mc./dzień oraz 0,04 (0,233) w przypadku stosowania placebo. Podobne niewielkie zmiany zarejestrowano w przypadku FIB-4 po 24 tygodniach leczenia.

Wyniki parametrów biochemicznych wątroby wskazują, że leczenie odewiksybatem przez 24 tygodnie przyczyniło się do poprawy wyników w skali PELD/MELD przy minimalnych zmianach obserwowanych w grupie placebo. Średnie zmiany względem wartości początkowej wyniosły -1,79 dla całej grupy stosującej odewiksybat (odpowiednio odewiksybat w dawce 40 i 120 µg/kg/dobę: -2,43 oraz -1,10) w porównaniu z -0,66 w grupie przyjmującej placebo.

Badanie A4250-008 stanowiło fazę rozszerzoną badania A4250-005. A4250-008 to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo odewiksybatu w dawce 120 µg/kg/dzień w populacji chorych na PFIC w okresie obserwacji wynoszącym 72 tygodnie. Do badania włączano łącznie 79 pacjentów. Pacjentów podzielono na 2 kohorty. Do kohorty pierwszej zaklasyfikowano 51 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu głównym, natomiast do drugiej włączono 17 chorych uprzednio nieleczonych. Mediana wieku wyniosła 4,1 lat (zakres: 1–19,5). Nieco ponad połowę pacjentów stanowili mężczyźni (50,7%), u 56,2% chorych występował typ 2 PFIC.

W badaniu oceniono poziom zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych. Wyniki wskazują na dalszą poprawę w zakresie zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w grupie stosującej odewiksybat w okresie 24 tygodni.

W zakresie oceny świądu wykazano, że u chorych przydzielonych do kohorty 1, w której znajdowali się pacjenci przyjmujący odewiksybat w dawkach 40 oraz 120 µg/kg/dzień zauważono dalsze zmniejszenie nasilenia świądu i poprawę tego parametru w stosunku do pacjentów nieleczonych. Odsetek pozytywnych ocen świądu w badaniu 008 wyniósł 34,3%. Odsetek ten był większy u pacjentów, którzy otrzymywali odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dzień (39,6%) niż u osób, które otrzymywały 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%. Powyższe potwierdza skuteczność kontynuacji leczenia odewiksybatem u pacjentów z PFIC. Dane z obu badań wskazują, że podawanie odewiksybatu zwiększa pozytywną ocenę świądu u pacjentów do 48 tygodnia.

W zakresie parametrów biochemicznych również zaobserwowano poprawę. Poziom zwłóknienia wątroby według skali APRI w badaniu fazy rozszerzonej był na niskim poziomie (np. wynik APRI około 0,64, gdy APRI <0,5 wskazuje na brak zwłóknienia, podczas gdy APRI >1,5 wskazuje na prawdopodobieństwo zwłóknienia). Kontynuacja leczenia odewiksybatem w dawce 120 µg/kg/dzień przez 48 tygodni badania A4250-008 prowadziła do dalszej poprawy wyników w zakresie PELD/MELD u pacjentów wcześniej leczonych odewiksybatem w badaniu A4250-005. U pacjentów (n=19) włączonych uprzednio do badania A4250-005 do grupy placebo po 24 tygodniach leczenia w badaniu A4250-008 wynik PELD/MELD uległ poprawie (średnia [SE] -2,86 [1,9]). Dane długoterminowe do 60 tygodni (dostępne dla pacjentów z kohorty 1) wskazują na dalszą stabilizację/poprawę.

Jednakże należy wskazać, że dane te mają charakter krótkoterminowy i wskazują na poprawę wartości biochemicznych i PELD/MELD przez okres 1 roku (brak oceny długoterminowej i wpływu na opóźnienie konieczności przeszczepu wątroby).

Bezpieczeństwo

W dokumentach EPAR przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego, u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z PFIC, pochodzące z głównego badania z randomizacją (A4250-005) oraz z badania będącego fazą rozszerzoną badania głównego (A4250-008). W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pochodzące z badania z randomizacją (A4250-005) oraz z analizy zbiorczej będące łączną analizą wyników badania A4250-00 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 średni czas leczenia wyniósł 44 tygodnie (SD=27,37) (mediana 37,4 tygodnia, zakres: 1,0–107,9).

Wyniki analizy zbiorczej wykazały, że u 61/77 pacjentów (79%) wystąpiło co najmniej 1 TEAE. 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%). 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.

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka. Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego: występowały z częstością 11% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Bylvay. Działania niepożądane w postaci biegunki, bólu brzucha i luźnych stolców trwały krótko, w większości przez ≤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 (A4250-008).

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1 Założenia

Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. Zalecana dawka odewiksybatu to 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę rano. Odewiksybat można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Po rozpoczęciu leczenia odewiksybatem u niektórych pacjentów może stopniowo zmniejszać się nasilenie świądu i stężenie kwasów żółciowych w surowicy. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę.

W związku z powyższym schematem leczenia wyróżniono 3 grupy pacjentów:

- Pacjenci odpowiadający na leczenie w dawce 40 µg/kg mc;
- Pacjenci przyjmujący przez 3 miesiące dawkę 40 µg/kg mc. która ze względu na brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej została podniesiona do 120 µg/kg mc., która była już skuteczna;
- Pacjenci przyjmujący przez 3 miesiące dawkę 40 µg/kg mc. która ze względu na brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej została podniesiona do 120 µg/kg mc., lecz i ona po kolejnych 3 miesiącach stosowania nie dawała wystarczającej odpowiedzi klinicznej, co zdecydowało o rezygnacji z terapii.

Każda z trzech wyżej wymienionych grup pacjentów została podzielona na 8 grup pod względem masy ciała.

W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt produktu leczniczego Bylvay, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

Następnie cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.

Do przeliczenia ceny leku z waluty w jakiej była wyrażona, czyli koron duńskich na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 0,6087 PLN za 1 DDK (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

7.2.2 Wyniki

Podawanie leku rozpoczyna się od dawki 40 µg/kg m.c. i część pacjentów zostaje na tej dawce.

Tabela 11. Oszacowanie kosztów terapii na 1 pacjenta w terapii 40 µg/kg m.c. za okres roku

Masa ciała	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancja	Cena za 1 µg	Roczny koszt
[kg]	[dni]	-	[µg]	[µg]	[dni]	[µg]	[PLN]	[PLN]
4 do <7,5	1	1	200	200	365	73 000	■	■
7,5 do <12,5	1	1	400	400	365	146 000	■	■
12,5 do <17,5	1	1	600	600	365	219 000	■	■
17,5 do <25,5	1	1	800	800	365	292 000	■	■
25,5 do <35,5	1	1	1 200	1 200	365	438 000	■	■

35,5 do <45,5	1	1	1 600	1 600	365	584 000	■	■
45,5 do <55,5	1	1	2 000	2 000	365	730 000	■	■
≥55,5	1	1	2 400	2 400	365	876 000	■	■

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

Gdy podawanie dawki 40 µg / kg m.c. przez 3 miesiące nie jest skuteczne dawkę zwiększa się do 120 µg.

Tabela 12. Oszacowanie kosztów terapii na 1 pacjenta w terapii od 40 do 120 µg/kg m.c. za okres roku

	Masa ciała	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancja	Cena za 1 µg	Roczny koszt
Jednostka	[kg]	[dni]	-	[µg]	[µg]	[dni]	[µg]	[PLN]	[PLN]
Pierwsze 3 miesiące dawka 40 µg / kg m.c.	4 do <7,5	1	1	200	200	91	18 200	■	■
	7,5 do <12,5	1	1	400	400	91	36 400	■	■
	12,5 do <17,5	1	1	600	600	91	54 600	■	■
	17,5 do <25,5	1	1	800	800	91	72 800	■	■
	25,5 do <35,5	1	1	1 200	1 200	91	109 200	■	■
	35,5 do <45,5	1	1	1 600	1 600	91	145 600	■	■
	45,5 do <55,5	1	1	2 000	2 000	91	182 000	■	■
≥55,5	1	1	2 400	2 400	91	218 400	■	■	
Kolejnych 9 miesięcy dawka 120 µg / kg m.c.	4 do <7,5	1	1	600	600	274	164 400	■	■
	7,5 do <12,5	1	1	1 200	1 200	274	328 800	■	■
	12,5 do <17,5	1	1	1 800	1 800	274	493 200	■	■
	17,5 do <25,5	1	1	2 400	2 400	274	657 600	■	■
	25,5 do <35,5	1	1	3 600	3 600	274	986 400	■	■
	35,5 do <45,5	1	1	4 800	4 800	274	1 315 200	■	■
	45,5 do <55,5	1	1	6 000	6 000	274	1 644 000	■	■
≥55,5	1	1	7 200	7 200	274	1 972 800	■	■	
Łączna dawka w pierwszym roku	4 do <7,5	1	1	-	-	365	182 600	■	■
	7,5 do <12,5	1	1	-	-	365	365 200	■	■
	12,5 do <17,5	1	1	-	-	365	547 800	■	■
	17,5 do <25,5	1	1	-	-	365	730 400	■	■
	25,5 do <35,5	1	1	-	-	365	1 095 600	■	■
	35,5 do <45,5	1	1	-	-	365	1 460 800	■	■
	45,5 do <55,5	1	1	-	-	365	1 826 000	■	■
≥55,5	1	1	-	-	365	2 191 200	■	■	

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

Tacy pacjenci począwszy do 2 roku podawania otrzymują tylko dawkę 120 µg/kg m.c.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów terapii na 1 pacjenta w terapii 120 µg/kg m.c. za okres roku (od drugiego roku)

Masa ciała	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancja	Cena za 1 µg	Roczny koszt
[kg]	[dni]	-	[µg]	[µg]	[dni]	[µg]	[PLN]	[PLN]
4 do <7,5	1	1	600	600	365	219 000	■	■

7,5 do <12,5	1	1	1 200	1 200	365	438 000	■	■
12,5 do <17,5	1	1	1 800	1 800	365	657 000	■	■
17,5 do <25,5	1	1	2 400	2 400	365	876 000	■	■
25,5 do <35,5	1	1	3 600	3 600	365	1 314 000	■	■
35,5 do <45,5	1	1	4 800	4 800	365	1 752 000	■	■
45,5 do <55,5	1	1	6 000	6 000	365	2 190 000	■	■
≥55,5	1	1	7 200	7 200	365	2 628 000	■	■

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

7.2.3 Podsumowanie

Z oszacowań przeprowadzonych w Agencji wynika, że: roczny koszt leczenia 1 pacjenta produktem leczniczym Bylvay w przypadku zastosowania dawki 40 µg/kg mc. wynosi: ■ zł w zależności od masy ciała. W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie z zastosowaniem odewiksybatu w dawce 40 µg/kg mc., przy założeniu zwiększenia dawki do 120 µg/kg mc. na dobę roczne koszty terapii w pierwszym roku będą się wahały między ■ zł w zależności od masy ciała oraz w drugim roku (dawka 120 µg/kg mc.) ■ zł.

7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat) we wskazaniu: leczenie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-19. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategie wyszukiwania.

Do przeglądu systematycznego włączono 7 analiz. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Populacja: Pacjenci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową powyżej 6. miesiąca życia.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
Walia, 2022	Odstąpiono od oceny technologii medycznej z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE.		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania, 2022	Populacja: Pacjenci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową powyżej 6. miesiąca życia. Ocena technologii lekowej w trakcie.	Nie dotyczy	Analiza w trakcie opracowywania. Przewidywana data publikacji: 22.02.2022.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy, 2022	Populacja: Pacjenci z cholestazą w wieku powyżej 6. miesiąca życia. Ocena technologii lekowej w trakcie. Podstawą opracowania oceny technologii lekowej przez G-BA jest ocena dokumentacji dostarczonej przez producenta leku dokonana przez IQWiG.	Nie dotyczy	Analiza w trakcie opracowywania. Przewidywana data publikacji: początek marca 2022 roku.
National Health Service Scotland (NHS Scotland) Szkocja, 2022	Populacja: Pacjenci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową powyżej 6. miesiąca życia. Ocena technologii lekowej w trakcie.	Nie dotyczy	Analiza w trakcie opracowywania. Przewidywana data publikacji: 11.04.2022.
Haute Autorité de santé (HAS) Francja, 2021	Decyzja nr 2021.0243/DC/SEM z dnia 16 września 2021 r. Kolegium <i>Haute Autorité de santé</i> stwierdzająca brak istotnego wpływu produktu BYLVAY (odevixibat) na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne. HAS wskazało na brak znaczącego wpływu produktu Bylvay (odevixibat) na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne. W związku z tym podjęto decyzję, że produkt ten nie będzie podlegał ocenie farmaeconomicznej Komisji ds. Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irlandia, 2021	Populacja: Pacjenci z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową powyżej 6. miesiąca życia Dokonano szybkiego przeglądu (ang. <i>rapid review</i>). Data zlecenia szybkiego przeglądu: 24.11.2021. Data zakończenia szybkiego przeglądu: 22.12.2021.	Nie dotyczy	Wynik szybkiego przeglądu: Zaleca się wykonanie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności odevixybatu (Bylvay) w porównaniu z obecnym standardem leczenia.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Niemcy, 2022	Populacja: Pacjenci z cholestazą w wieku powyżej 6 miesięcy. IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólną procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Z tego powodu ocena dodatkowej korzyści nie jest przedmiotem raportu IQWiG. Data wydania oceny dokumentacji: 13.12.2022 r.	Nie dotyczy	Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta rok: <ul style="list-style-type: none">• Koszty leku: 52 747,37–1 878 606,82 EUR;• Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego: 0 EUR;• Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
			zdrowotnego: 0 EUR; • Roczne koszty terapii: 52 747,37–1 878 606,82 EUR. Dane dotyczące rocznych kosztów leczenia odewiksybatem uznano za wiarygodne.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania analiz HTA odnaleziono 7 opracowań. Zidentyfikowano szybki przegląd NCPE (Irlandia) wskazujący na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności odewiksybatu (Bylvay) w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Odnaleziono również raport opracowany przez IQWiG (Niemcy) dotyczący oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny w Niemczech dla leku Bylvay (odewiksybat). Ocena ta zawiera dane nt. kosztów leku i rocznych kosztów terapii (52 747–1 878 607 EUR), które w ocenie IQWiG zostały uznane za wiarygodne.

W Niemczech ocena dokumentacji stanowi podstawę do wydania oceny technologii lekowej przez G-BA, która jest w trakcie opracowania. Ponadto, ocena technologii lekowej jest w trakcie opracowania w Wielkiej Brytanii (NICE) i Szkocji (NHS Scotland).

W Walii odstąpiono od oceny technologii medycznej z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE, a we Francji ze względu na decyzję Kolegium HAS, wedle której produkt Bylvay (odewiksybat) nie będzie podlegał ocenie farmakoekonomicznej, gdyż stwierdzono brak znaczącego wpływu przedmiotowego leku na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne.

7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat) we wskazaniu: leczenie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Centre for Pharmacoeconomics</p> <p>NCPE 2021</p> <p>https://www.ncpe.ie/drugs/odevixibat-bylvay-hta-id-21058</p>	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych	Neutralna	<p>Dokonano szybkiego przeglądu (ang. <i>rapid review</i>).</p> <p>Wynik szybkiego przeglądu: Zaleca się wykonanie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności odeviksybatu (Bylvay) w porównaniu z obecnym standardem leczenia.</p> <p>Data zlecenia szybkiego przeglądu: 24.11.2021.</p> <p>Data zakończenia szybkiego przeglądu: 22.12.2021.</p>
<p>National Health Service Scotland</p> <p>NHS Scotland 2022</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/odevixibat-bylvay-ultra-orphan-smc2411</p>	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych	W trakcie	Opracowanie w trakcie, przewidywana data publikacji wyników: 11.04.2022.
<p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>NICE 2022</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10043</p>	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) u osób w wieku 6 miesięcy i starszych	W trakcie	Opracowanie w trakcie, przewidywana data publikacji wyników: 22.02.2022.
<p>All Wales Medicines Strategy Group</p> <p>AWMSG 2021</p> <p>https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/odevixibat-bylvay</p>	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE.
<p>Haute Autorité de santé</p> <p>HAS 2021</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bylvay_27102021_avis_ct1_9310.pdf</p>	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (PFIC) typu 1 i 2 (z wyjątkiem podtypu BSEP3) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych	<p>Pozytywna: PFIC typu 1 i 2</p> <p>Negatywna: pozostałe typy PFIC</p>	<p>Rekomendacja pozytywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Komisja rekomenduje refundację leku Bylvay (odeviksybat) w leczeniu rodzinnej postępującej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) typu 1 i 2 (z wyjątkiem podtypu BSEP3) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych; Poziom refundacji: 65%. <p>Rekomendacja negatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Komisja nie rekomenduje refundacji leku Bylvay (odeviksybat) w innych rodzajach PFIC. <p>Miejsce terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Druga linia leczenia. <p>Rzeczywista korzyść</p> <ul style="list-style-type: none"> Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Bylvay (odev ksybat) jest znacząca w leczeniu rodzinnej postępującej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) typu 1 i 2 (z wyjątkiem podtypu BSEP3 PFIC 2) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych;

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> Rzeczywista korzyść płynąca z tego produktu leczniczego jest niewystarczająca, aby uzasadnić refundację przez solidarność narodową w innych typach PFIC. <p>Poprawa rzeczywistej korzyści:</p> <ul style="list-style-type: none"> Komitet ds. Przejrzystości uważa, że Bylvay (odewiksybat) w połączeniu z obecnie stosowanymi lekami, takimi jak kwas ursodeoksycholowy (UDCA) lub ryfampicyna (poza wskazaniami rejestracyjnymi) zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR III) w postępowaniu z PFIC typu 1 i 2 (oprócz podtypu BSEP3)</ul.
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>G-BA 2022</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nu-tzenbewertung/739</p>	Cholestaza (≥ 6 miesięcy)	W trakcie	<p>Ocena technologii lekowej w trakcie. Podstawą opracowania oceny technologii lekowej przez G-BA jest ocena dokumentacji dostarczonej przez producenta leku dokonana przez IQWiG.</p> <p>Przewidywana data publikacji wyników: początek marca 2022 r.</p> <p>Informacje z raportu IQWiG³⁵</p> <p>IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji), która stanowi składową ogólną procedurę wczesnej oceny korzyści z leków sierocych.</p> <p>Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczenia ocenia G-BA. Z tego powodu ocena dodatkowej korzyści nie jest przedmiotem raportu IQWiG.</p> <p>Podsumowanie oceny dokumentacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zatwierdzone obszary zastosowania: odewiksybat stosuje się w leczeniu PFIC u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych; Informacje dostarczone przez podmiot odpowiedzialny na temat liczby pacjentów w populacji docelowej ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego są niepewne. <p>Dane dotyczące rocznych kosztów leczenia odewiksybatem uznano za wiarygodne.</p>

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 dokumentów rekomendacji refundacyjnych, zawierających: 1 rekomendację pozytywną, 1 rekomendację negatywną i 1 rekomendację neutralną. Ponadto, zidentyfikowano trwające oceny, oraz odstępianie od oceny.

We Francji (HAS) wydano **pozytywną rekomendację** dotyczącą refundacji leku Bylvay (odewiksybat) w leczeniu rodzinnej postępującej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) typu 1 i 2 (z wyjątkiem podtypu BSEP3)

³⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1259. Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.iqwig.de/download/q21-28_odevixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf, dostęp z 18.01.2022.

u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych oraz **negatywną rekomendację** dotyczącą refundacji leku w innych rodzajach PFIC.

W Irlandii (NCPE) dokonano szybkiego przeglądu (ang. *rapid review*), który wskazuje na zasadność przeprowadzenia pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności odewiksybatu (Bylvay) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (**rekomendacja neutralna**).

W Wielkiej Brytanii, Szkocji i Niemczech **rozpoczęto proces oceny refundacyjnej** produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat). W Niemczech ocena refundacyjna opiera się na ocenie dokumentacji (dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny) dokonanej przez IQWiG. W Walii, z uwagi na trwającą ocenę NICE **odstąpiono od oceny**.

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z identyfikacją istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Dodatkowo biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność terapii oraz wysokie koszty stosowania można założyć, że terapia jest kosztowo nieefektywna.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL produktu leczniczego Bylvay zalecana dawka odewiksybatu wynosi 40 µg/kg mc. podawane doustnie raz na dobę. Po rozpoczęciu leczenia odewiksybatem u niektórych pacjentów może stopniowo zmniejszać się nasilenie świądu i stężenie kwasów żółciowych w surowicy. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 µg/kg mc. na dobę.

Przyjmując powyższe w szacowaniu kosztów terapii w wariantcie pierwszym założono, że pacjent odpowiada na dawkę 40 µg/kg mc. Przy powyższym założeniu roczne koszty terapii wynoszą [] zł w zależności od masy ciała. Szczegółowe koszty terapii w ujęciu rocznym w zależności od masy ciała i wieku wynoszą:

- 4 do <7,5 kg – 0,5–1 r.ż. ([] zł);
- 7,5 do <12,5 kg – 1–2 r.ż. ([] zł);
- 12,5 do <17,5 kg – 2–3 r.ż. ([] zł);
- 17,5 do <25,5 kg – 3–7 r.ż. ([] zł);
- 25,5 do <35,5 kg – 7–9 r.ż. ([] zł);
- 35,5 do <45,5 kg – 9–12 r.ż. ([] zł);
- 45,5 do <55,5 kg – 12–14 r.ż. ([] zł);
- ≥55,5 kg – 14–100 r.ż. ([] zł).

W ramach analizy założono również wariant drugi, w którym część pacjentów nie odpowiada na leczenie z zastosowaniem odewiksybatu w dawce 40 µg/kg mc. Przy założeniu, że część pacjentów zwiększy dawkę do 120 µg/kg mc. na dobę w pierwszym roku roczne koszty terapii wynoszą [] zł. Szczegółowe koszty terapii w ujęciu rocznym przy zwiększonej dawce odewiksybatu w zależności od masy ciała i wieku wynoszą:

- 4 do <7,5 kg – 0,5–1 r.ż. ([] zł);
- 7,5 do <12,5 kg – 1–2 r.ż. ([] zł);
- 12,5 do <17,5 kg – 2–3 r.ż. ([] zł);
- 17,5 do <25,5 kg – 3–7 r.ż. ([] zł);
- 25,5 do <35,5 kg – 7–9 r.ż. ([] zł);
- 35,5 do <45,5 kg – 9–12 r.ż. ([] zł);
- 45,5 do <55,5 kg – 12–14 r.ż. ([] zł);
- ≥55,5 kg – 14–100 r.ż. ([] zł).

Powyższe obliczenia potwierdza również zidentyfikowana analiza HTA opracowania przez niemiecki IQWiG, w której wskazano, że roczne koszty terapii wynoszą 52 747–1 878 607 EUR (238 960-8 510 653 PLN wg średniego kursu walut NBP z 21.01.2022 wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR).

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Liczebność populacji niepozwalająca na właściwą analizę statystyczną różnic;
- Brak raportowanych istotnych klinicznie punktów końcowych;
- Brak przeprowadzonej oceny długoterminowej skuteczności;
- Brak przeprowadzonej oceny wpływu na przeżycie;
- Brak wyników oceny parametrów dotyczących jakości życia pacjentów.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone m.in. w Polsce;
- Biała rasa w badaniu A4250-005 (badanie z randomizacją) stanowiła 84% wszystkich badanych, natomiast w fazie rozszerzonej A4250-008 – 87%.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe błędne oszacowanie populacji objętej leczeniem;
- Brak danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC, uniemożliwia dokładne oszacowanie populacji docelowej;
- Brak informacji dotyczących odsetka pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione w Raporcie ograniczenia w szczególności odnoszące się do metodyki badania rejestracyjnego na podstawie, którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Bylvay (odewiksybat), brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowo, zidentyfikowano istotne ograniczenia związane z oszacowaniem populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC oraz odsetka pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2. Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność terapii oraz wysokie koszty stosowania można założyć, że terapia jest kosztowo nieefektywna.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Leczenie postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. *progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Odsetek pacjentów z co najmniej 70% zmniejszeniem stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości początkowych lub osiągających stężenie ≤ 70 $\mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$).

Odsetek pozytywnych ocen świądu u pacjenta na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora (ang. *observer-reported outcome*, ObsRO Albireo). Pozytywną ocenę świądu stanowił wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4).

Odsetek pacjentów osiągających pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu – ocena ObsRO Albireo. Pozytywną ocenę świądu stanowił wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4).

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osignięcie stężenia ≤ 70 $\mu\text{mol/l}$ (28,6 $\mu\text{g/ml}$) po 24 tygodniach leczenia.
 - Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy odpowiedzą na leczenie (zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych) po upływie 24 tygodni wynosi 33,3%.
- Osignięcie pozytywnej oceny świądu na podstawie skali wyników w ocenie obserwatora po 24 tygodniach leczenia. Pozytywną ocenę świądu stanowił wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4).
 - Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy uzyskają pozytywną ocenę świądu po 24 tygodniach leczenia wynosi 53,5%.
- Osignięcie pozytywnej oceny świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie – ocena ObsRO Albireo. Pozytywną ocenę świądu stanowił wynik ≤ 1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego. Oceny świądu przeprowadzano rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4).
 - Oczekiwany odsetek pacjentów, którzy uzyskają pozytywną ocenę świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie wynosi 61,9%.

10 PIŚMIENICTWO

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group. (2021). Odevixibat (Bylvay®). Pozyskano z: https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/odevixibat-bylvay/ , dostęp z 17.01.2022.
BAD 2018	Millington, G., Collins, A., Lovell, C. R., Leslie, T. A., Yong, A., Morgan, J. D., Ajithkumar, T., Andrews, M. J., Rushbook, S. M., Coelho, R. R., Catten, S. J., Lee, K., Skellett, A. M., Affleck, A. G., Exton, L. S., Mohd Mustapa, M. F., & Levell, N. J. (2018). British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. The British journal of dermatology, 178(1), 34–60. https://doi.org/10.1111/bjd.16117 .
BSH 2019	Couto, C. A., Terrabuio, D., Cañado, E., Porta, G., Levy, C., Silva, A., Bittencourt, P. L., Members of the Pannel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Autoimmune Diseases of the Liver, Carvalho Filho, R. J., Chaves, D. M., Miura, I. K., Codes, L., Faria, L. C., Evangelista, A. S., Farias, A. Q., Gonçalves, L. L., Harriz, M., Lopes, E., Luz, G. O., Oliveira, P., ... Sevá-Pereira, T. (2019). Update Of The Brazilian Society Of Hepatology Recommendations For Diagnosis And Management Of Autoimmune Diseases Of The Liver. Arquivos de gastroenterologia, 56(2), 232–241. https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-43 .
EDF/EADF 2019	Weisshaar, E., Szepietowski, J. C., Dalgard, F. J., Garcovich, S., Gieler, U., Giménez-Arnau, A. M., Lambert, J., Leslie, T., Mettang, T., Misery, L., Šavk, E., Streit, M., Tschachler, E., Wallengren, J., & Ständer, S. (2019). European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta dermato-venereologica, 99(5), 469–506. https://doi.org/10.2340/00015555-3164 .
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. (2021). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odevixibat (Cholestase (≥ 6 Monate)). Pozyskano z: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/ , dostęp z 17.01.2022.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé. (2021). Décision n° 2021.0243/DC/SEM du 16 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit BYLVAY (odevixibat) sur les dépenses de l'assurance maladie. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287368/fr/decision-n-2021-0243/dc/sem-du-16-septembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-bylvay-odevixibat-sur-les-dépenses-de-l-assurance-maladie , dostęp z 19.01.2022.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé. (2021). Commission De La Transparence Avis 27 Octobre 2021. Odevixibat BYLVAY 200, 400, 600, 1200 microgrammes, gélules. Première évaluation. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bylvay_27102021_avis_ct19310.pdf , dostęp z 18.01.2022.
IQWiG 2021	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1259. Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Pozyskano z: https://www.iqwig.de/download/g21-28_odevixibat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf , dostęp z 18.01.2022.
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland. (2021). Odevixibat (Bylvay®). HTA ID: 21058. Pozyskano z: https://www.ncpe.ie/drugs/odevixibat-bylvay-hta-id-21058/ , dostęp z 17.01.2022.
NHS Scotland 2021	National Health Service Scotland. (2021). Odevixibat (Bylvay). For treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in patients aged 6 months or older. Pozyskano z: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/odevixibat-bylvay-ultra-orphan-smc2411/ , dostęp z 17.01.2022.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Maralixibat for treating type 2 progressive familial intrahepatic cholestasis ID3818. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10040 , dostęp z 11.01.2022.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. (2022). Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis [ID1570]. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10043 , dostęp z 11.01.2022.
PTG-E 2018	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. (2018). Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Pozyskano z: http://www.ptg-e.org.pl/Choroby-cholestatyczne-u-doroslych-wytyczne-postepowania-Sekcji-Hepatologicznej-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-2018-,271.html , dostęp z 12.01.2022.
Pozostałe publikacje	
Albireo Pharma 2021	Albireo Pharma. (2021). Multimedia Update - Albireo Announces FDA Approval of Bylvay™ (odevixibat), the First Drug Treatment for Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC). Pozyskano z:

	https://ir.a.bireopharma.com/news-releases/news-release-details/multimedia-update-albireo-announces-fda-approval-bylvaytm , dostęp z 12.01.2022.
AOTMiT 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leków: Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Queastran, Queastran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) w różnych wskazaniach (zlecenie MZ nr 189/2017). Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5277-zlecenie-189-2017 , dostęp z 17.01.2022.
AOTMiT 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Rekomendacja nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum (zlecenie MZ nr 189/2017). Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5277-zlecenie-189-2017 , dostęp z 17.01.2022.
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2021). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum w różnych wskazaniach (zlecenie MZ nr 33/2021). Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7293-zlecenie-33-2021 , dostęp z 17.01.2022.
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2021). Rekomendacja nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7293-zlecenie-33-2021 , dostęp z 17.01.2022.
EMA 2021	European Medicines Agency. (2021). Bylvay: Produkt Information. Aneks I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_pl.pdf , dostęp z 05.01.2022.
EMA 2021	European Medicines Agency. (2021). Bylvay: Orphan Maintenance Assessment Report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/bylvay-orphan-maintenance-assessment-report_.pdf , dostęp z 05.01.2022.
EMA 2021	European Medicines Agency. (2021). Bylvay: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf , dostęp z 05.01.2022.
EMA 2021	European Medicines Agency. (2021). Bylvay: All authorized presentations. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/bylvay-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf , dostęp z 05.01.2022.
GUS 2021	Główny Urząd Statystyczny. (2021). Polska w liczbach 2021. Pozyskano z: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/inne-opracowania-zbiorcze/polska-w-liczbach-2021,14,14.html , dostęp z 27.01.2022.
Kostecka 2019	Kostecka A. (2019). Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa. https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Postepujaca-rodzinna-cholestaza-wewnatrzwartrobowa,35258.html , dostęp z 17.01.2022.
Medycyna Praktyczna 2016	Medycyna Praktyczna. (2016). Leczenie poszczególnych chorób. Pozyskano z: https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytuczne/wytuczne/144002,leczenie-poszczegolnych-chorob,1?fbclid=IwAR2Bu4MrrouthJgOUkExnEu6W_H0dYu4PX83uBkaLyxNMN8_k8IOOgYBtvM , dostęp z 17.01.2022.
MZ 2021	Ministerstwo Zdrowia. (2021). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r , dostęp z 13.01.2022.
Orphanet 2022	Orphanet. (2022). Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa. Pozyskano z: Orphanet: Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa, dostęp z 17.01.2022.
Siddiqi 2021	Siddiqi I., Tadi P. (2021). Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559317/ , dostęp z 17.01.2022.
Van Wessel 2020	Van Wessel, D., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., ... Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion

	(NAPPED) consortium (2020). Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. <i>Journal of hepatology</i> , 73(1), 84–93. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.007 .
--	---