



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Iqirvo (elafibranor)
we wskazaniu:
do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia
dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC)
w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang.
***ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych,**
u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na
leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii
u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2024

Nr: WS.425.1.2024.28

Data ukończenia: 07.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE.....	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE	7
1.1 Przedmiot analizy	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych ..	20
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	21
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	21
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	23
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	24
4.1 Szacowanie wielkości populacji	24
4.1.1. Opis metodyki	24
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	24
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	24
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	26
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	26
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	26

5.3	Opis badań	27
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	28
5.5	Ocena jakości badań.....	33
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	33
5.5.2.	Opis komparatora	33
5.5.3.	Opis punktów końcowych	33
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	34
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	34
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	35
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	35
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	36
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	36
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	38
6.3	Podsumowanie siły interwencji	42
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	44
7.1	Dane wejściowe do modelu	44
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	44
7.2.1.	Założenia	44
7.2.2.	Dane wejściowe	44
7.2.3.	Wyniki	44
7.3.	Model farmakoekonomiczny	45
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	49
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	50
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	50
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	50
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	50
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	50
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	50
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	50
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	51
9.1.	Populacja docelowa	51
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	51
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	51
10.	PIŚMIENNICTWO	52
11.	ZAŁĄCZNIKI	55
11.1.	Fragmenty EPAR	55
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	57

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	63
11.4. Strategie wyszukiwania publikacji	65
11.5. Diagram selekcji publikacji	66
11.6. Strategia wyszukiwania HTA.....	66
11.7. Diagram selekcji HTA.....	67

WYKAZ SKRÓTÓW

AASLD	(ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
ALP	fosfataza zasadowa (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
AMA	przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. <i>antimitochondrial antibodies</i>)
AT	aminotransferaza (ang. <i>aminotransferase</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWTTC	(ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>)
BD	okres podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>)
BGS	(ang. <i>British Society of Gastroenterology</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPK	fosfokinaza kreatynowa (ang. <i>creatinine phosphokinase</i>)
DGN	dolna granica normy
EASL	(ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESS	Skala zaburzeń snu Epworth (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz <i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i>
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN/ULN	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
HIS	(ang. <i>Healthcare Improvement Scotland</i>)
HMG-CoA	reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (ang. <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IgG	Immunoglobulina G
IgM	Immunoglobulina M
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KE	Komisja Europejska
LTE	długoterminowe przedłużenie (ang. <i>long-term extension</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OCA	kwas obetycholowy (ang. <i>obeticholic acid</i>)
OLE	otwarty okres przedłużenia (ang. <i>open-label extension</i>)

OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i>)
PBC-40	kwestionariusz PBC-40 (ang. <i>primary biliary cirrhosis-40</i>)
WI-NRS	ocena maksymalnego świądu z użyciem skali numerycznej (ang. <i>Worst itch Numerical Rating Scale</i>)
PRAR	receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PROMYS	(ang. <i>Patient Reported Outcome Measurement Information System</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SV	wizyta przesiewowa (ang. <i>screening visit</i>)
TB	bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TESAE	ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>serious treatment-emergent adverse event</i>)
TR TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, związane z badanym leczeniem (ang. <i>treatment-related treatment-emergent adverse event</i>)
TR TESAE	ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, związane z badanym leczeniem (ang. <i>treatment-related serious treatment-emergent adverse event</i>)
UDCA	kwasy ursodeoksycholowe (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - kwas ursodeoksycholowy (UDCA).
 - Za najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich dla ocenianej technologii przyjęto fenofibrat (*off-label*).
2. Siła interwencji (**elafibranor** / placebo)
 - Skuteczność:
 - Przeżycie całkowite nie zostało oceniane w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa. W grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.
 - Kwestionariusze dotyczące zmęczenia i jakości życia albo nie wykazały klinicznie istotnej różnicy, albo kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie było oczywiste.
 - Niektóre wyniki (wynik w skali WI-NRS oraz skali 5-D *Itch Score*, trwała poprawa, pogorszenie świądu) wskazywały na pogorszenie świądu w wyniku leczenia elafibranorem.
 - Odpowiedź w zakresie cholestazy zaobserwowano u większego odsetka pacjentów w ramieniu elafibranoru niż w ramieniu porównawczym (50,9% vs. 3,8%; $p < 0,001$).
 - Normalizacja poziomu fosfatazy alkalicznej w 52. tygodniu wystąpiła u 14,8% pacjentów w grupie elafibranoru i u 0% pacjentów w grupie placebo ($p = 0,002$).
 - Biomarkery związane ze stanem zapalnym (haptoglobulina i fibrynogen) lub odpowiedzią immunologiczną (IgM i IgG) nie wykazały istotnych klinicznie zmian. Również w przypadku nieinwazyjnych biomarkerów zwłóknienia wątroby nie wykazano znaczących różnic. Dodatkowa analiza parametrów związanych z lipidami oraz parametrów związanych z kwasami żółciowymi nie wykazała żadnego klinicznie istotnego wpływu.
 - Bezpieczeństwo:
 - Ciężkie TEAEs prowadzące do zgonu w ramieniu interwencji i komparatora odpowiednio: 1,9% i brak; TESAEs: 10,2% i 13,2%.
 - Najczęstsze TEAEs:
 - w ramieniu interwencji: COVID-19, świąd (często związany z samą chorobą PBC), nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz zakażenia układu moczowego, wymioty, biegunka i nudności.
 - w ramieniu komparatora: COVID-19, świąd, nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz zakażenia układu moczowego, ból pleców, zmęczenie i ból głowy.
3. Jakość dowodów naukowych
 - Randomizowane badanie III fazy, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie.
 - Do głównych ograniczeń badania należy zastosowanie placebo jako komparatora, krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu, niewielka liczba pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA oraz fakt, że przeżycie całkowite nie zostało uwzględnione w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 450 (1 230–1 600) osobo-lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Iqirvo obejmuje stosowanie leku w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Substancją czynną leku jest elafibranor (kod ATC: A05AX06), który wraz z jego głównym aktywnym metabolitem (GFT1007) są podwójnymi agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu α/δ . Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Ponadto, aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów są jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi lipidami, które regulują ekspresję genów zaangażowanych w kontrolę metabolizmu lipidów i lipoprotein, homeostazę glukozy i procesy zapalne. PPAR δ odgrywa rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych i energii w mięśniach.¹ Z kolei PPAR α ulega silnej ekspresji w hepatocytach, kardiomiocytach, proksymalnych komórkach kanalików nerkowych i brązowych adipocytach².

Iqirvo został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19.08.2024 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) to rzadka, przewlekła, autoimmunologiczna choroba cholestatyczna wątroby, charakteryzująca się limfocytarnym zapaleniem dróg żółciowych. PBC często postępuje do: zwłóknienia lub marskości wątroby, schyłkowej niewydolności narządu, a w przypadku, gdy nie zostanie przeprowadzony przeszczep wątroby – do śmierci.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jako terapię pierwszego rzutu w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych. Jako zalecaną terapię w drugiej linii leczenia wskazują kwas obetycholowy (EASL 2017, AASLD 2021, BSG/UK-PBC 2018 oraz Hirschfield 2021). Należy jednak podkreślić, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu EMA produktu leczniczego Ocalvia (kwas obetycholowy) zostało wycofane w 2024 r. Ponadto, dokumenty w terapii drugiego rzutu rekomendują także leki stosowane *off-label* tj. fibraty (PTG-E 2018, EASL 2017, AASLD 2021 i Hirschfield 2021), oraz udział w badaniach klinicznych. Wytyczne uwzględniają również terapie stosowane w leczeniu objawów choroby tj. świądu (m.in. cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson, nalmeffen, sertralina), przewlekłego zmęczenia, suchości błon śluzowych czy osteoporozy. Ponadto, wytyczne kliniczne zalecają rozważenie przeszczepu wątroby w przypadku wystąpienia m.in.: marskości wątroby czy ciężkiego świądu opornego na leczenie, a kwalifikacja do przeszczepu powinna odbywać się zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Oceniana technologia nie została uwzględniona w żadnym z odnalezionych dokumentów, należy jednak zaznaczyć, że powstały one przed rejestracją produktu leczniczego Iqirvo.

Produkt leczniczy Iqirvo oraz substancja czynna elafibranor nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Zidentyfikowano natomiast 3 substancje czynne: kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy oraz cholestyramina, które oceniano w analizowanym wskazaniu. W przypadku cholestyraminy, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości rekomendowali objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina m.in. we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby. W 2015 r. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione dowody naukowe uznał, że nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Prousan (kwas ursodeoksycholowy). Zaznaczono, że wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Prousan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym

¹ A.S.V. Prasad, Biochemistry and Molecular Biology of Mechanisms of Action of Fibrates – An Overview, International Journal of Biochemistry Research & Review 26(2): 1-12, 2019; Article no.IJBCRR.49521. DOI: 10.9734/IJBCRR/2019/v26i230094.

² Y. Lin, Y. Wang, P.-f. Li, PPAR α : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases, Front. Endocrinol 2022. 13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911.

przebiegu choroby, a wnioskowanie opiera się na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej. Następnie w 2022 r. Prezes Agencji, mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz oraz ich niepewności i ograniczenia, nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy).

Aktualnie w Polsce, we wskazaniu: pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3), refundowana jest jedna substancja czynna tj. kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Mając jednak na uwadze docelową populację dla ocenianej w niniejszym raporcie technologii, refundowana technologia nie może stanowić komparatora dla leku Iqirvo. Dnia 31.07.2024 r. na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych został opublikowany komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący technologii lekowej Ocaliva. Stanowi on zalecenie cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych. Pozwolenie na dopuszczenie produktu Ocaliva do obrotu zostało cofnięte decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej z dnia 30 sierpnia 2024 r. Fenofibrat nie jest obecnie refundowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Jednak ze względu na uwzględnienie go w wytycznych klinicznych oraz relatywnie niski koszt, Analitycy Agencji przyjęli fenofibrat jako najlepszy dostępny w warunkach polskich komparator dla ocenianej technologii.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 1 450 (1 230 – 1 600) osobo-lat. Ze względu na przewlekły charakter choroby należy założyć, że lek będzie przyjmowany w trybie ciągłym, zatem można spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Jak wskazano w AWA Ocaliva dane NFZ wykazują szereg ograniczeń, w tym:

- kod K74.3 sprawozdawany jest u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów stosujących kwas ursodeoksycholowy tj. 12-16% w latach 2017-2020,
- spośród chorób wątroby (kod ICD-10: K70–K77) najczęściej sprawozdawanym kodem głównym był K76 „Inne choroby wątroby”, w latach 2017-2021 kod ten sprawozdano u ok. 13-16% pacjentów, u których zrefundowano UDCA. Należy zaznaczyć, że współwystępowanie innych chorób wątroby stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego.

Ponadto przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na założony odsetek pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA oraz tych, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Co więcej założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Iqirvo (elafibranor) u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż według analityków, komparator nie stanowił najlepszej dostępnej dla docelowej populacji opcji leczenia.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Przeżycie całkowite nie zostało oceniane w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa. W grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.

Kwestionariusze dotyczące zmęczenia i jakości życia albo nie wykazały klinicznie istotnej różnicy, albo kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie było oczywiste. U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem, średnia zmiana wyniku WI-NRS obliczona metodą najmniejszych kwadratów nie różniła się statystycznie istotnie między grupą leczoną elafibranorem a grupą placebo od wartości wyjściowej zarówno do 52. tygodnia, jak i 24. tygodnia.

W 52. tygodniu, odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako złożony biochemiczny punkt końcowy, tj. ALP (fosfataza zasadowa) $<1,67 \times \text{ULN}$ i TB (bilirubina całkowita) $\leq \text{ULN}$ oraz spadek ALP $\geq 15\%$, zaobserwowano

u większego odsetka pacjentów w ramieniu elafibranoru niż w ramieniu porównawczym (50,9% vs. 3,8%) z istotną statystycznie różnicą wynoszącą 47 p.p. (95% CI: 32,0; 56,9; $p < 0,001$). Normalizacja poziomu fosfatazy alkalicznej w 52. tygodniu wystąpiła u 14,8% pacjentów w grupie elafibranoru i u 0% pacjentów w grupie placebo, co stanowi różnicę 14,8 p.p. (95% CI: 6,1; 22,7; $p = 0,002$).

Wyniki w zakresie biomarkerów związanych ze stanem zapalnym (haptoglobulina i fibrynogen) lub odpowiedzią immunologiczną (IgM i IgG) nie wykazały istotnych klinicznie zmian. Również w przypadku nieinwazyjnych biomarkerów zwłóknienia wątroby nie wykazano znaczących różnic. Dodatkowa analiza parametrów związanych z lipidami oraz parametrów związanych z kwasami żółciowymi nie wykazała żadnego klinicznie istotnego wpływu.

Zgodnie z EPAR Iqirvo, przedstawione dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź w zakresie cholestazy; złożony punkt końcowy), który, choć nie został zwalidowany, jest pośrednią miarą efektu stosowaną w PBC. Zaznaczono jednocześnie, że rzeczywiste znaczenie kliniczne takiego punktu końcowego i wartość predykcyjna korzyści klinicznych wynikających ze stosowania elafibranoru pozostają do wykazania. Z tego względu podmiot odpowiedzialny zaproponował przeprowadzenie i przedstawienie końcowych wyników randomizowanego, prowadzonego w grupach równoległych, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, dwuramiennego badania fazy III (ELFIDENCE; NCT06016842) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa elafibranoru w perspektywie długoterminowej. Podkreślono także, że leczenie elafibranorem nie miało wpływu na TB (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: $-0,12 \mu\text{mol/l}$ vs. $1,14 \mu\text{mol/l}$ w grupie placebo). Ograniczony wpływ leczenia na TB (będący czynnikiem prognostycznym progresji PBC) budzi wątpliwości co do skuteczności klinicznej elafibranoru. Nie zaobserwowano także spójnego efektu klinicznego w przypadku leczenia objawowego (świąd, zmęczenie i jakość życia). Dodatkowo, dane dotyczące odpowiedzi biochemicznej w przypadku monoterapii ocenianej w niniejszym raporcie technologii są skąpe, ze względu na niewielką liczbę pacjentów (z czego jedynie dla 4 z 6 pacjentów dostępne są dane na koniec badania).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

W głównym badaniu rejestracyjnym zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u ok. 96% pacjentów leczonych elafibranorem i ok. 91% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęstsze TEAE obejmowały:

- w ramieniu interwencji: COVID-19 (28,7%), świąd (20,4%), nieprawidłowy przyrost masy ciała (19,4%) oraz zakażenia układu moczowego, wymioty, biegunka i nudności (po 11,1% każde);
- w ramieniu placebo: COVID-19 (37,7%), świąd (26,4%), nieprawidłowy przyrost masy ciała (18,9%) oraz zakażenia układu moczowego (18,9%), ból pleców (11,3%), zmęczenie (13,2%) i ból głowy (11,3%).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentów leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w grupie przyjmującej placebo (>5 p.p.) obejmowały: wymioty (11,1% vs. 1,9%), nudności (11,1% vs. 5,7%) oraz zaparcia (8,3% vs. 1,9%). Uczestnicy badania leczenia elafibranorem doświadczyli z kolei mniejszej liczby TEAEs (>5 p.p) takich jak: COVID-19 (28,7% vs. 37,7%), zakażenia układu moczowego (11,1% vs. 18,9%), ból pleców (3,7% vs. 11,3%), świąd (20,4% vs. 26,4%), ból (zero pacjentów vs. 7,5%). TESAEs zgłoszono u 11 (10,2%) pacjentów w ramieniu interwencji i 7 (13,2%) pacjentów w ramieniu placebo. W grupie leczonej elafibranorem zareportowane TR TEAEs obejmowały: umiarkowane i ciężkie wodobrzusze, umiarkowane ostre uszkodzenie nerek i ciężką rhabdomiolizę (1 pacjent), umiarkowaną chorobę Leśniowskiego-Crohna i ciężką nagłą utratę słuchu (1 pacjent) oraz umiarkowane drżenie i łagodny parkinsonizm (1 pacjent). Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obserwowano częściej u pacjentów leczonych elafibranorem (29,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (26,4%). Ponadto, w grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z badanym leczeniem. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia w badaniu wspomagającym fazy II (GFT505B-216-1) zgłoszono u 2 (13,3%) pacjentów leczonych elafibranorem w dawce 120 mg/dzień. W żadnej grupie nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które zakończyłyby się zgonem.

Profil zgłaszanych w bazie FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych, który został przedstawiony w badaniu rejestracyjnym.

1.6 Ocena ekonomiczna

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych klinicznych, u docelowej populacji pacjentów rekomenduje się zastosowanie kwasu obetycholowego lub fibratów (*off-label*). Należy jednak podkreślić, że w 2024 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu EMA dla produktu Ocalvia (kwas obetycholowy) zostało cofnięte. Ponadto, mechanizmy działania fibratów i elafibranoru są podobne. Fenofibrat jest aktualnie

refundowany w Polsce w innym wskazaniu. Z tego względu, zdecydowano się na zestawienie kosztów terapii ocenianą w niniejszym raporcie interwencją (elafibranor) oraz kosztów leczenia fenofibratem. Należy jednak zaznaczyć, że nie ma dostępnych dowodów na wyższość ani równość pomiędzy technologiami w leczeniu pacjentów z PBC. Z tego względu wskazane byłoby przeprowadzenie badania *head-to-head* z zastosowaniem obu substancji czynnych.

Oszacowany roczny koszt leczenia fenofibratem wynosi około 220 PLN. Z kolei oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem elafibranoru wynosi ok. [] PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji [] koszty zastosowania rekomendowanego przez wytyczne leczenia.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Analiza *National Institute for Health and Care Excellence* dotyczyła porównania elafibranoru z kwasem obeticholowym oraz kwasem ursodeoksycholowym. Dane dotyczące efektów zdrowotnych oraz kosztów dla elafibranoru są utajnione. W scenariuszu podstawowym ICER dla elafibranoru wyniósł 31 762 GBP/QALY (~159 471 PLN/QALY) w porównaniu z UDCA oraz jest dominujący w stosunku do OCA. We wszystkich analizach scenariuszy, ICER dla elafibranoru w porównaniu z UDCA pozostawał poniżej 35 000 GBP/QALY (~175 728 PLN/QALY). Wyniki PSA potwierdziły wyniki analizy deterministycznej i ukazały, że elafibranor jest opłacalny w porównaniu do OCA (po jego cenie katalogowej) przy wszystkich progach gotowości do zapłaty. Wykazano również, że elafibranor jest opłacalny w porównaniu z UDCA przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym ok. 30 000 GBP (~150 624 PLN) za QALY. Komitet podkreślił wysoką niepewność związaną z modelem firmy i długoterminowymi wynikami dla elafibranoru. Zauważył jednak, że najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej były poniżej akceptowalnego przez komisję ICER, nawet po uwzględnieniu wszystkich niepewności. W związku z powyższym, komisja zaleciła elafibranor jako opcję leczenia PBC.

Ponadto, odnaleziono informacje o 3 trwających ocenach refundacyjnych: w Kandzie (CADTH), w Szkocji (HIS) i Niemczech (IQWiG; G-BA) oraz jedną pozytywną rekomendację w Wielkiej Brytanii (NICE). Walijski AWTC wykluczył produkt leczniczy z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

NICE wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna na nowe terapie w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (analiza dot. skuteczności klinicznej badanego leku przeprowadzona została wśród pacjentów do 52. tygodniach leczenia, co przy przewlekłej chorobie jaką jest PBC jest okresem krótkim);
- Przeżycie całkowite nie zostało oceniane jako odrębny punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa.
- Zgodnie z protokołem badania, przeżycie bez transplantacji wątroby estymowano z wykorzystaniem dwóch narzędzi – UK-PBC score oraz GLOBE score, z czego pierwsze narzędzie, zgodnie z oficjalną stroną internetową, należy wykorzystywać wpisując pomiary laboratoryjne pacjentów po 12 miesiącach stosowania UDCA, z kolei skala GLOBE jest międzynarodowym i zwalidowanym narzędziem oceny ryzyka, zdolnym do dokładnej stratyfikacji pacjentów z PBC do wysokiego i niskiego ryzyka. Należy jednak zaznaczyć, że narzędzia te nie zostały zwalidowane w grupie chorych leczonych elafibranorem;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Według analityków Agencji, komparator nie stanowił najlepszej dostępnej dla docelowej populacji opcji leczenia.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Główne badanie rejestracyjne nie było prowadzone w ośrodkach badawczych w Polsce.
- Rasa biała stanowiła 94% i 87% populacji odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora.

Niepewność dodatkowych danych

-
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na liczne ograniczenia, w tym m.in. nieznaną wpływ ocenianej technologii na przeżycie oraz brak dowodów na poprawę jakości życia pacjentów, analitycy Agencji odstąpili od szacowania korzyści zdrowotnych w dłuższym horyzoncie czasowym.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Oszacowany roczny koszt terapii lekiem Iqirvo na jednego pacjenta wyniósł około [REDACTED] PLN.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (zastosowanie placebo jako komparatora, brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia i krótki czas obserwacji w badaniu) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Iqirvo 80 mg tabletki powlekane; GTIN: brak.
Substancja czynna	elafibranor
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i> , PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> , UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. ICD-10: K 74.3 ICD-11: DB96.1
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> , PPAR) typu α/δ . Uważa się, że PPAR α/δ są głównymi regulatorami homeostazy kwasów żółciowych (ang. <i>bile acid</i> , BA), stanu zapalnego i procesu włóknienia. Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, Inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych, kod ATC: A 05AX06.
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/19/2182 z dnia 25.07.2019 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	19.08.2024 r.; EU/1/24/1855/001
Podmiot odpowiedzialny	Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Francja

Źródło: ChPL Iqirvo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2024] i EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024].

Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) typu α/δ .

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów są jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi lipidami, które regulują ekspresję genów zaangażowanych w kontrolę metabolizmu lipidów i lipoprotein, homeostazę glukozy i procesy zapalne. PPAR δ odgrywa rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych

i energii w mięśniach.³ Z kolei PPAR α ulega silnej ekspresji w hepatocytach, kardiomiocytach, proksymalnych komórkach kanalików nerkowych i brązowych adipocytach⁴.

Fenofibrat, refundowany w Polsce w innym wskazaniu, aktywuje PPAR typu α . Także w przypadku wymienianego w wytycznych klinicznych bezafibratu, prawdopodobnie jest on agonistą PPAR typu α . Jednak niektóre badania sugerują, że substancja ta ma również wpływ na PPAR typu δ i γ ^{5,6}.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokryształiczna, powidon, kroscarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).
- Stwierdzona lub podejrzewana ciąża oraz nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z ChPL *Iqirvo* jako przeciwwskazania do stosowania produktu *Iqirvo* należy rozważyć również (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha);
- karmienie piersią.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy:

- przeprowadzić ocenę kliniczną czynności wątroby wraz z badaniami laboratoryjnymi;
- ocenić aktywność fosfokinazy kreatynowej (ang. *creatinine phosphokinase*, CPK);
- wykluczyć ciążę.

2.2.2.2 Monitorowanie

U pacjentów powinno się:

- przeprowadzić ocenę kliniczną czynności wątroby wraz z badaniami laboratoryjnymi zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem;
- ocenić aktywność fosfokinazy kreatynowej zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. Ponadto, u pacjentów rozpoczynających leczenie elafibranorem, zwłaszcza tych przyjmujących jednocześnie inhibitory reduktazy HMG-CoA A, takie jak atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, można rozważyć okresowe pomiary aktywności CPK.

UWAGI ANALITYKÓW:

Należy podkreślić, że dane literaturowe wskazują, że w przypadku stosowania statyn niebezpiecznym działaniem niepożądanym jest rabdomioliza, czyli ciężka postać uszkodzenia mięśni ze znacznym podwyższeniem wartości CK oraz mioglobinemii lub mioglobinurią, a w konsekwencji zwiększonym ryzykiem niewydolności nerek⁷. Rabdomioliza była również raportowana u pacjentów stosujących elafibranor. Łączne stosowanie fibratów i statyn może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych z mięśniami.

³ A.S.V. Prasad, Biochemistry and Molecular Biology of Mechanisms of Action of Fibrates – An Overview, International Journal of Biochemistry Research & Review 26(2): 1-12, 2019; Article no.IJBCRR.49521. DOI: 10.9734/IJBCRR/2019/v26i230094.

⁴ Y. Lin, Y. Wang, P.-f. Li, PPAR α : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases, Front. Endocrinol 2022. 13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911.

⁵ <https://go.drugbank.com/drugs/DB01393> [dostęp: 18.10.2024].

⁶ <https://go.drugbank.com/drugs/DB01039> [dostęp: 18.10.2024].

⁷ K. Starzyk, B. Woźniakowska-Kapłon, Objawy mięśniowe w przebiegu stosowania statyn — fakty, mity, rzeczywistość i stanowiska ekspertów, Folia Cardiologica 2015, 10(5), 354–360.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Iqirvo obejmuje stosowanie leku w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Substancją czynną leku jest elafibranor (kod ATC: A05AX06), który wraz z jego głównym aktywnym metabolitem (GFT1007) są podwójnymi agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu α/δ . Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Ponadto, aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.

Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów są jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi lipidami, które regulują ekspresję genów zaangażowanych w kontrolę metabolizmu lipidów i lipoprotein, homeostazę glukozy i procesy zapalne. PPAR δ odgrywa rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych i energii w mięśniach. Z kolei PPAR α ulega silnej ekspresji w hepatocytach, kardiomiocytach, proksymalnych komórkach kanalików nerkowych i brązowych adipocytach.

Iqirvo został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19.08.2024 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

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 Problem zdrowotny - Informacje ogólne^{8,9,10,11}

ICD-10: K74.3 Pierwotna marskość żółciowa

ICD-11: DB96.1 Primary biliary cholangitis

Kod ORPHA:186 Pierwotne zapalenie dróg żółciowych

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) to rzadka, przewlekła, autoimmunologiczna choroba cholestatyczna wątroby, charakteryzująca się limfocytarnym zapaleniem dróg żółciowych. PBC często postępuje do zwłóknienia, marskości wątroby, schyłkowej niewydolności narządu, a w przypadku, gdy nie zostanie przeprowadzony przeszczep wątroby – do śmierci.

Rozpoznanie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych opiera się na potwierdzeniu u pacjenta co najmniej dwóch z poniższych kryteriów:

- zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (ang. *alkaline phosphatase*, ALP);
- obecność przeciwciał przeciwmityochondrialnych (ang. *antimitochondrial antibodies*, AMA) lub innych przeciwciał swoistych dla PBC (anty-GP210 lub anty-SP100), gdy nieobecne AMA;
- typowy obraz histologiczny wycinka wątroby.

Szacowana częstość występowania PBC w Ameryce Północnej, Europie i regionie Azji i Pacyfiku waha się od 1,91 do 40,2 na 100 000 osób. Większość chorych stanowią kobiety w 5. i 6. dekadzie życia. PBC nie występuje u dzieci. Objawy podmiotowe obejmują m.in.: przewlekłe zmęczenie, świąd skóry, suchość jamy ustnej i spojówek oraz stały lub okresowy niezbyt nasilony ból w prawej okolicy podżebrowej.

Zgodnie z EPAR Iqirvo, jedynymi zatwierdzonymi w Stanach Zjednoczonych oraz Europie terapiami w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych są kwas ursodeoksycholowy (UDCA) oraz kwas obeticholowy (OCA). Należy jednak zaznaczyć, że pozwolenie na dopuszczenie produktu Ocaliva do obrotu zostało cofnięte decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej z dnia 30 sierpnia 2024 r. Dodatkowo fibraty (bezafibrat oraz fenofibrat), powszechnie stosowane w leczeniu dyslipidemii, są stosowane poza wskazaniami w leczeniu przewlekłych chorób cholestatycznych, w tym PBC.

Wskaźnik przeżycia wolnego od przeszczepu (ang. *transplant-free survival rate*) u nieleczonych pacjentów oszacowano na 79%, 59% i 32% odpowiednio po: 5, 10 i 15 latach. Z kolei u osób leczonych UDCA obserwowane wskaźniki przeżycia w opisanych punktach czasowych wynoszą: 90%, 78% i 66%. Podobne wyniki uzyskano po zebraniu dużej kohorty pacjentów z bazy danych *Global PBC Study Group*, w której osoby leczone miały o 20% wyższy wskaźnik przeżycia bez przeszczepu po 10 latach (79,7% wśród pacjentów leczonych UDCA vs. 60,7% wśród pacjentów nieleczonych) i statystycznie istotnie zmniejszone ryzyko przeszczepu wątroby lub zgonu (HR: 0,46) we wszystkich histologicznych stadiach choroby.

⁸ EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024].

⁹ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.6>. [dostęp: 10.10.2024].

¹⁰ J. Trivella, B.V. John, C. Levy, Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment, *Hepatology Communications*. 2023;7:e0179.

¹¹ Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf [dostęp: 21.02.2025].

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Kowdley 2024* do 40% pacjentów wykazuje niewystarczającą odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, a u 3 do 5% pacjentów występują nieakceptowalne zdarzenia niepożądane.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, PTG-E (<https://ptg-e.org.pl/>);
- European Association for the Study of the Liver, EASL (<https://easl.eu/>);
- American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD (<https://www.aasld.org/>);
- British Society of Gastroenterology, BSG (<https://www.bsg.org.uk/>).

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *primary biliary cholangitis*, PBC oraz rodzaju publikacji tj. *guidelines*, *recommendations*, w wyszukiwarce internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.10.2024 r., a zaktualizowano dnia 24.01.2025 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych powstały przed rejestracją produktu leczniczego Iqirvo.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jako terapię pierwszego rzutu w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych. Jako zalecaną terapię w drugiej linii leczenia wskazują kwas obetycholowy (EASL 2017, AASLD 2021, BSG/UK-PBC 2018 oraz Hirschfield 2021). Należy jednak podkreślić, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu EMA zostało wycofane w 2024 r. Ponadto, dokumenty w terapii drugiego rzutu rekomendują leki stosowane *off-label* tj. fibraty (PTG-E 2018, EASL 2017, AASLD 2021 i Hirschfield 2021), a także udział w badaniach klinicznych. Wytyczne uwzględniają również terapie stosowane w leczeniu objawów choroby tj. świądu (m.in. cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson, nalmeften, sertralina), przewlekłego zmęczenia, suchości błon śluzowych czy osteoporozy.

Ponadto, wytyczne kliniczne zalecają rozważenie przeszczepu wątroby w przypadku wystąpienia m.in.: powikłań marskości wątroby czy ciężkiego świądu opornego na leczenie, a kwalifikacja do przeszczepu powinna odbywać się zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących pierwotnego zapalenia dróg żółciowych zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Iqirvo i substancja czynna elafibranor nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane w leczeniu pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
kwas obetycholowy				
31/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2022 z dnia 26 września 2022 roku	w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”	Link	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Ocaliva (acidum obeticholicum), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001063, –Ocaliva, • Ocaliva (acidum obeticholicum), tabletki powlekane, 10 mg, 30tabl., kod EAN: 00369516001070, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)”.

	Rekomendacja nr 95/2022 z dnia 29 września 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”	Link	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: • Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063, • Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie na proponowanych warunkach.
kwas ursodeoksycholowy				
101/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2015 z dnia 21 września 2015 roku	zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.	Link	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Proursan (kwas ursodeoksycholowy), 250 mg, kapsułki, 90 sztuk (9 blistrów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924, we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.
	Rekomendacja nr 75/2015 z dnia 25 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.	Link	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum, kapsułki, 250 mg, 90 kaps. we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, w ramach odrębnej grupy limitowej, z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
cholestyramina				
189/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	Link	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszcza 400g), Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran, Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.
	Rekomendacja nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	Link	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, m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.
33/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	Link	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 puszką 400 g), • Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszką 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), m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.
	Rekomendacja nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	Link	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminu m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.
122/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	Link	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminu m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.
	Rekomendacja nr 4/2025 z dnia 13 stycznia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	m.in. pierwotna żółciowa marskość wątroby	Link	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających colestyraminę m.in. we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT były 3 substancje czynne: kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy oraz colestyramina.

W przypadku colestyraminy, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości rekomendowali objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminu m.in. we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby. W 2015 r. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione dowody naukowe uznał, że nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Prousan (kwas ursodeoksycholowy). Zaznaczono, że wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Prousan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby, a wnioskowanie opiera się na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej. Następnie w 2022 r. Prezes Agencji, mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz oraz ich niepewności i ograniczenia, nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy).

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 analizy w ramach 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:
 - kwas ursodeoksycholowy (UDCA),
 - kwas obetycholowy (OCA),
 - fibraty (bezafibrat, fenofibrat) – *off-label*,
 - cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson i sertralina (leczenie objawów świądu),
 - transplantacja wątroby.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - kwas ursodeoksycholowy (I linia leczenia),
 - kwas obetycholowy (II linia leczenia),
 - fibraty (bezafibrat, fenofibrat) – *off-label*,
 - cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson i sertralina (leczenie objawów świądu).
 - transplantacja wątroby.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne oraz badanie wspomagające fazy II; w badaniu rejestracyjnym ramię interwencji stanowił elafibranor (lub elafibranor w skojarzeniu z UDCA) a ramię kontrolne placebo.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r.¹² we wskazaniu: pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: kwas ursodeoksycholowy (UDCA);
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

UWAGI ANALITYKÓW:

Fenofibrat refundowany jest w ramach refundacji aptecznej we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych finansowanych leków, fenofibrat wskazany jest do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach (w zależności od produktu leczniczego):

- *leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez,*
- *mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane,*
- *mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.*

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 21.01.2024].

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac analitycznych, nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). W związku z brakiem wag niesprawności dla ocenianego wskazania, wybrano dwa zbliżone objawy charakteryzujące pierwotne zapalenie dróg żółciowych o niskiej (*Świąd*) i wysokiej (*Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby spowodowane innymi przyczynami, zdekompensowana, bez niedokrwistości*) wadze niesprawności.

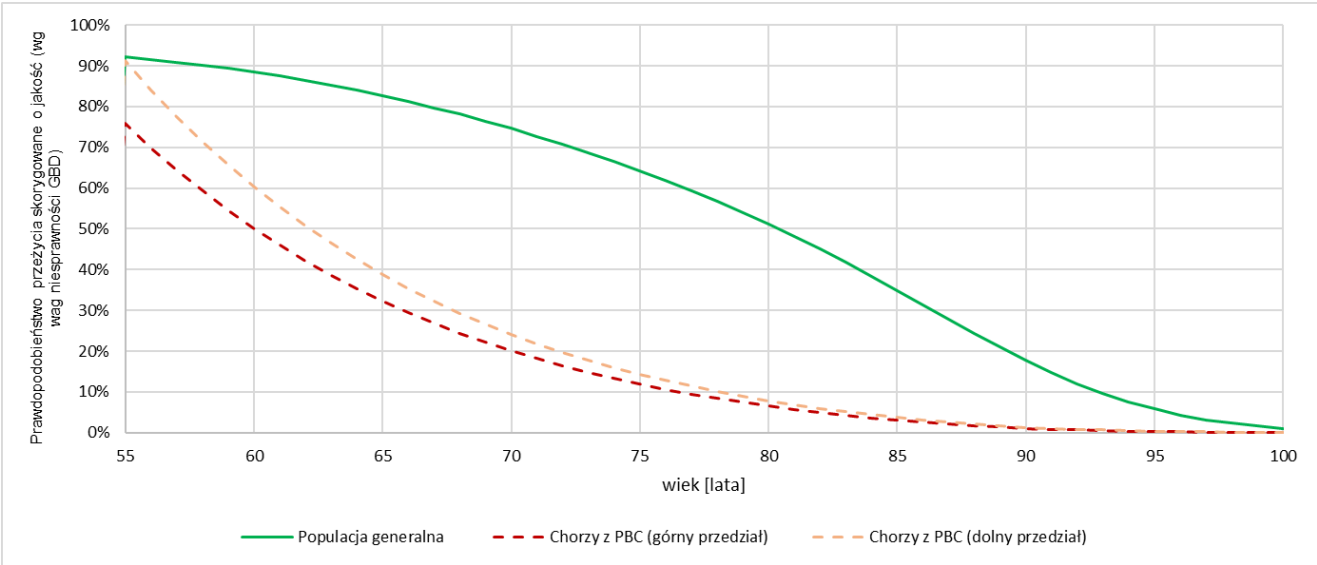
Tabela 3. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Świąd	deformacja fizyczna, stopień 1	0,011 (0,005-0,021)
Marskość wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby spowodowane innymi przyczynami, zdekompensowana, bez niedokrwistości	zdekompensowana marskość wątroby	0,178 (0,123-0,25)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 21.10.2024].

Większość chorych stanowią kobiety w 5. i 6. dekadzie życia. Z tego względu przyjęto 55 rż. jako wiek rozpoczęcia choroby. Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Prince 2002*¹³ założono, że mediana przeżycia wynosi 9,3 roku. Należy jednak zaznaczyć, że nowsze doniesienia naukowe zaznaczają wpływ m.in. poziomu bilirubiny czy aktywności fosfatazy zasadowej jako czynników prognostycznych choroby¹⁴. Ponadto, EPAR Iqirvo wskazuje, że PBC dotyka głównie kobiety, a stosunek kobiet do mężczyzn wynosi około 9:1.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe dla obu wag niesprawności w porównaniu do populacji generalnej.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD).

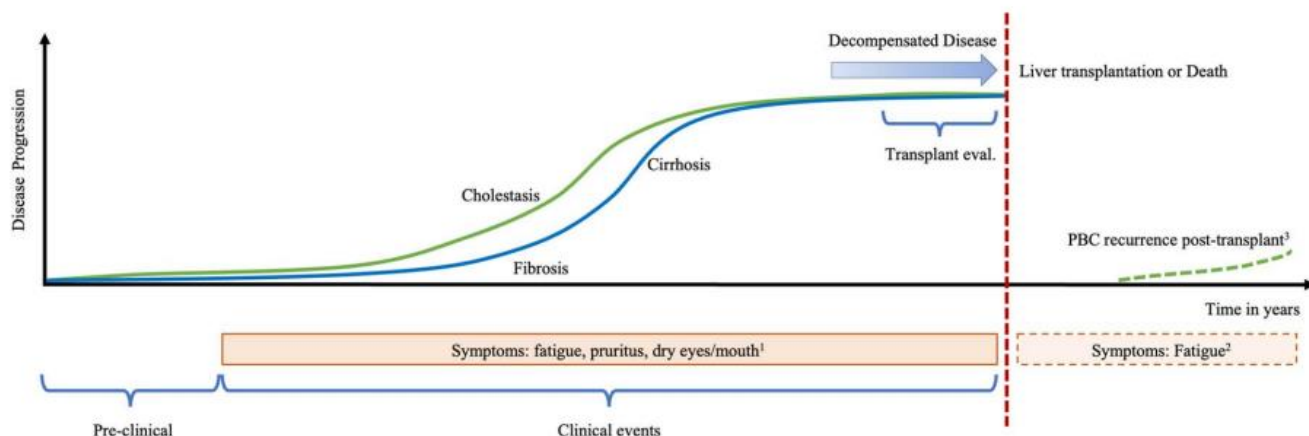
Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń oraz postawieniu wielu założeń powyższy wykres należy interpretować z dużą ostrożnością.

Naturalny przebieg choroby przedstawiono na rysunku poniżej.

¹³ M. Prince et al., Survival and Symptom Progression in a Geographically Based Cohort of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: Follow-up for Up to 28 Years, *Gastroenterology* (2002), 123 (4), P1044-1051. doi: 10.1053/gast.2002.36027.

¹⁴ C.F. Murillo Perez et al., Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase, *American Journal of Gastroenterology*, 115(7), 1066-1074. doi: 10.14309/ajg.0000000000000557.



Rysunek 1. Naturalny przebieg pierwotnego zapalenia dróg żółciowych

- 1 - Objawy nie korelują ze stadium choroby i mogą wystąpić w dowolnym momencie.
- 2 - Zmęczenie może utrzymywać się po przeszczepie wątroby.
- 3 - Częstość występowania PBC po przeszczepie jest bardzo zróżnicowana w różnych badaniach (9%-61%).

Źródło: Trivella 2023.

Zgodnie z Trivella 2023 większość pacjentów z PBC jest diagnozowana w okresie bezobjawowym. U większości nieleczonych osób postęp choroby wątroby jest nieunikniony, a zwłóknienie i marskość wątroby są konsekwencją procesów zapalnych i cholestatycznych. Łączna częstość występowania poważnych nienowotworowych powikłań wątrobowych wynosi 15% po 15 latach obserwacji. PBC nawraca u 20%-40% pacjentów po przeszczepie. Objawy nie korelują ze stopniem cholestazy lub zwłóknienia, chociaż pacjenci z cięższą chorobą mają tendencję do odczuwania większej liczby objawów. Zmęczenie może nie ustąpić całkowicie po przeszczepie, nawet w przypadku braku nawrotu choroby.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) to rzadka, przewlekła, autoimmunologiczna choroba cholestatyczna wątroby, charakteryzująca się limfocytarnym zapaleniem dróg żółciowych. PBC często postępuje do zwłóknienia, marskości wątroby, schyłkowej niewydolności narządu, a w przypadku, gdy nie zostanie przeprowadzony przeszczep wątroby – do śmierci.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jako terapię pierwszego rzutu w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych. Jako zalecaną terapię w drugiej linii leczenia wskazują kwas obetycholowy (EASL 2017, AASLD 2021, BSG/UK-PBC 2018 oraz Hirschfield 2021). Należy jednak podkreślić, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu EMA produktu leczniczego Ocalvia (kwas obetycholowy) zostało wycofane w 2024 r. Ponadto, dokumenty w terapii drugiego rzutu rekomendują także leki stosowane *off-label* tj. fibraty (PTG-E 2018, EASL 2017, AASLD 2021 i Hirschfield 2021), a także udział w badaniach klinicznych. Wytyczne uwzględniają również terapie stosowane w leczeniu objawów choroby tj. świądu (m.in. cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson, nalmefen, sertralina), przewlekłego zmęczenia, suchości błon śluzowych czy osteoporozy. Ponadto, wytyczne kliniczne zalecają rozważenie przeszczepu wątroby w przypadku wystąpienia m.in.: powikłań marskości wątroby czy ciężkiego świądu opornego na leczenie, z kwalifikacją do przeszczepu odbywającą się zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Należy zaznaczyć, że odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych powstały przed rejestracją produktu leczniczego Iqirvo.

Produkt leczniczy Iqirvo oraz substancja czynna elafibranor nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Zidentyfikowano natomiast 3 substancje czynne: kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy oraz cholestyramina, które oceniano w analizowanym wskazaniu. W przypadku cholestyraminy, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości rekomendowali objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina m.in. we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby. W 2015 r. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione dowody naukowe uznał, że nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Prousan (kwas ursodeoksycholowy). Zaznaczono, że wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Prousan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby, a wnioskowanie opiera się na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej. Następnie w 2022 r. Prezes Agencji, mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz oraz ich niepewności i ograniczenia, nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy).

Aktualnie w Polsce, we wskazaniu: pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3), refundowana jest jedna substancja czynna tj. kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Mając jednak na uwadze docelową populację dla ocenianej w niniejszym raporcie technologii, refundowana technologia nie może stanowić komparatora dla leku Iqirvo. Dnia 31.07.2024 r. na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych został opublikowany komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia¹⁵ dotyczący technologii lekowej Ocalvia (kwas obetycholowy). Stanowi on zalecenie cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych. Pozwolenie na dopuszczenie produktu Ocaliva do obrotu zostało cofnięte decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej z dnia 30 sierpnia 2024 r.¹⁶ Fenofibrat nie jest obecnie refundowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Jednak ze względu na uwzględnienie go w wytycznych klinicznych oraz relatywnie niski koszt, Analitycy Agencji przyjęli fenofibrat jako najlepszy dostępny w warunkach polskich komparator dla ocenianej technologii.

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/ocaliva-kwas-obetycholowy-zalecenie-cofniecia-pozwolenia-na-dopuszczenie-do-obrotu-produktu-leczniczego-w-unii-europejskiej-z-powodu-niepotwierdzonych-korzyści-klinicznych> [dostęp: 22.10.2024].

¹⁶ Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf [dostęp: 21.02.2025].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z AWA Ocaliva¹⁷ pochodzących z NFZ (baza SWIAD oraz LEK). Dane z baz zostały połączone za pomocą id pacjenta oraz roku realizacji świadczenia i realizacji recepty.

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie K74.3 Pierwotne zapalenie dróg żółciowych wyniosła kolejno ok. 3,5 tys. w 2017 r., 3,8 tys. w 2018 r., 4,3 tys. w 2019 r. oraz 4,1 tys. w 2020 r.

Tabela 4. Liczebność dorosłych pacjentów, u których rozpoznano K74.3 (kod ICD-10 główny lub współistniejący) w latach 2017-2020 – dane NFZ

Rok	2017	2018	2019	2020	SUMA
Liczba pacjentów	3 448	3 837	4 265	4 126	7 334

Źródło: AWA Ocaliva
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AWA/OT.4231.20.2022_Ocaliva_15092022_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.10.2024].

Tabela 5. Liczebność dorosłych pacjentów, u których rozpoznano K74.3 (kod ICD-10 główny lub współistniejący) i u których zrealizowano receptę na kwas ursodeoksycholowy refundowany w ramach grupy limitowej 245.0* w latach 2017-2020 – dane NFZ

Rok	2017	2018	2019	2020	SUMA
Liczba pacjentów	2 785	3 198	3 635	3 521	5 952

*Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991203924; 05909990414741; 05909991314675; 05909990798223; 05909991325794; 05909991325770.

Źródło: AWA Ocaliva
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AWA/OT.4231.20.2022_Ocaliva_15092022_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.10.2024].

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji Kowdley 2024 do 40% pacjentów wykazuje niewystarczającą odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, a u 3% do 5% pacjentów występują niedopuszczalne zdarzenia niepożądane (średnia 4%). Do oszacowania liczby dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA wykorzystano dane zamieszczone w Tabeli 5 oraz ww. założenia.

Tabela 6. Oszacowana liczba dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA

Rok	2017	2018	2019	2020	ŚREDNIA
Liczba pacjentów*	1 225	1 407	1 599	1 549	1 445

*przybliżenie do jedności

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Szacowana populacja w pierwszym roku: 1 450 (1 230–1 600; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 1 450 (1 230 – 1 600) osobo-lat. W ChPL nie umieszczono informacji na temat czasu trwania leczenia a krótki okres obserwacji w badaniu klinicznym nie pozwala na określenie średniego czasu ekspozycji na lek w warunkach rzeczywistych. Biorąc jednak pod uwagę

¹⁷ AWA Ocaliva
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AWA/OT.4231.20.2022_Ocaliva_15092022_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.10.2024].

przewlekły charakter choroby można przyjąć, że pacjenci będą przyjmować ocenianą technologię w trybie ciągłym. W związku z powyższym, w przypadku objęcia refundacją leku Iqirvo, należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Jak wskazano w AWA Ocalvia dane NFZ wykazują szereg ograniczeń, w tym m.in.:

- kod K74.3 sprawozdawany jest u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów stosujących kwas ursodeoksycholowy tj. 12-16% w latach 2017-2020,
- spośród chorób wątroby (kod ICD-10: K70–K77) najczęściej sprawozdawanym kodem głównym był K76 „Inne choroby wątroby”, w latach 2017-2021 kod ten sprawozdano u ok. 13-16% pacjentów, u których zrefundowano UDCA. Należy zaznaczyć, że współwystępowanie innych chorób wątroby stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego.

Ponadto przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na założony odsetek pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA oraz tych, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Co więcej założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji elafibranor przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov*, zawężając wskazanie do pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, odnaleziono 5 badań klinicznych dotyczących stosowania elafibranoru. Jedno z badań (NCT06447168) było badaniem obserwacyjnym, jedno stanowiło badanie fazy II (NCT03124108), a pozostałe były badaniami fazy III (NCT04526665, NCT06016842 i NCT06383403). Badanie NCT04526665 stanowi badanie rejestracyjne dla leku Iqirvo i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Wśród wyników wyszukiwania zidentyfikowano także badanie wspomagające (NCT03124108) oraz trwające badanie fazy III (NCT06016842) dotyczące długoterminowych wyników klinicznych u pacjentów z PBC. Dwa badania kliniczne były prowadzone w ośrodkach badawczych w Polsce (NCT06016842 i NCT06383403).

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Iqirvo (elafibranor) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.10.2024 roku, a zaktualizowano dnia 28.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategia 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 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	elafibranor	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych 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 <i>in vitro</i>
------	---	---

5.3 Opis badań

Do analizy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, oba porównujące elafibranor z placebo (NCT04526665 oraz NCT03124108). Badanie NCT03124108 stanowi badanie wspomagające fazy II, nie zostało więc opisane w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<u>Interwencyjne</u> GFT505B-316-1 ELATIVE (NCT04526665) Kowdley 2024 <u>Źródło finansowania:</u> IPSEN Pharma	- fazy III, - wielośrodkowe, - randomizowane (2:1), - podwójnie zaślepienie, - kontrolowane placebo, - prowadzone w grupach równoległych, - hipoteza: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: od 52 do 104 tygodni. Projekt badania obejmował 52-tygodniowy okres podwójnego zaślepienia (określany jako wspólny okres DB [ang. <i>double-blind</i>]), który został ukończony przez wszystkich uczestników, a następnie zmienny okres DB, w którym uczestnicy kontynuowali otrzymywanie elafibranoru lub placebo do momentu, gdy ostatni uczestnik ukończył wizytę w 52. tygodniu lub uczestnik otrzymał 104 tygodnie leczenia, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Po okresie podwójnie zaślepionym, następował okres otwarty LTE (ang. <i>long-term extension</i>) trwający 4-5 lat oraz 4-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa (po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku).	Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA. <u>Liczba pacjentów:</u> 161 Interwencja: 108 Komparator: 53 <u>Średnia wieku [lata]:</u> Interwencja: 57,5 Komparator: 56,4 <u>Płeć:</u> Interwencja: • Mężczyźni [%]: 6 • Kobiety [%]: 94 Komparator: • Mężczyźni [%]: 2 • Kobiety [%]: 98 <u>Rasa biała [%]:</u> Interwencja: 94 Komparator: 87 <u>Równoczesne stosowanie UCDA [%]:</u> Interwencja: 94 Komparator: 96	<u>Interwencja: elafibranor</u> Elafibranor 80 mg na dobę p.o. przez 52 tygodnie DB ze zmienną fazą DB od 0 do 52 tygodni i otwartym okresem przedłużenia (ang. <i>open-label extension</i>, OLE) od 4 do 5 lat. <u>Komparator: placebo</u> Tabletki placebo odpowiadające dawce 80 mg elafibranoru.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź w zakresie cholestazy w 52. tygodniu. Odpowiedź złożona w zakresie cholestazy zdefiniowana jest jako ALP < 1,67 × GGN, TB ≤ GGN i zmniejszenie aktywności ALP ≥ 15%. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Odsetek pacjentów z normalizacją ALP w 52. tygodniu. • Zmiana w zakresie świądu od wartości wyjściowej do 52. tygodnia oraz do 24. tygodnia. • Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane na podstawie: · poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), zdarzeń niepożądanych (AE), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI), badań fizykalnych, parametrów życiowych, wywiadu medycznego, elektrokardiogramu (EKG), · badań chemicznych i hematologicznych, · markerów wątrobowych, · biomarkerów nerkowych (w tym badanie moczu), · innych biochemicznych markerów bezpieczeństwa.

*M/K – liczba mężczyzn/liczba kobiet; p.o. – *per os* – doustnie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665?term=NCT04526665&rank=1&tab=results> [dostęp: 24.10.2024] i protokołu badania https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/65/NCT04526665/Prot_000.pdf [dostęp: 11.10.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 9. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Iqirvo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 75 lat włącznie podczas pierwszej wizyty przesiewowej (ang. <i>screening visit</i> , SV).	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i>, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania <i>Dzieci i młodzież</i> Stosowanie elafibanoru u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu PBC.
Rozpoznanie PBC potwierdzone występowanie co najmniej dwóch z trzech poniższych kryteriów diagnostycznych: a) Historia podwyższonych poziomów ALP przez ≥ 6 miesięcy przed randomizacją. b) Dodatnie miano przeciwciał przeciwmitochondriarnych (ang. <i>anti-mitochondrial antibodies</i>, AMA) ($>1:40$ w badaniu immunofluorescencyjnym lub M2-dodatnie w teście immunoenzymatycznym [ELISA]) lub dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ang. <i>antinuclear antibodies</i>, ANA) swoistych dla PBC. c) Biopsja wątroby potwierdzająca PBC.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i>, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.
ALP $\geq 1,67 \times$ górna granica normy (GGN).	Brak odniesienia w ChPL.
Bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>, TB) $\leq 2 \times$ GGN. Aby zapewnić włączenie odpowiedniej liczby pacjentów ze znacznym ryzykiem długoterminowych wyników klinicznych lub umiarkowanym stadium choroby, około 10% randomizowanych pacjentów będzie umiarkowanie zaawansowanych według kryteriów rotterdamkich (TB $>$ GGN lub albumina $<$ dolnej granicy normy [DGN]), a około 20% będzie miało TB $>$ $0,6 \times$ GGN (pacjenci z ryzykiem progresji).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> (...) Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elafibanoru u pacjentów z PBC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <i>Zdarzenia związane z wątrobą</i> U pacjentów przyjmujących elafibanor obserwowano podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, w tym podwyższoną aktywność aminotransferaz i podwyższone stężenie bilirubiny. Ocenę kliniczną czynności wątroby wraz z badaniami laboratoryjnymi należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia elafibanorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości parametrów czynnościowych wątroby i (lub) zaburzeń czynności wątroby zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibanorem.

Dostępne co najmniej 4 wartości w numerycznej skali oceny najgorszego swędzenia PBC (ang. <i>PBC Worst Itch Numeric Rating Scale</i>) w każdym z 7-dniowych przedziałów w ciągu 14 dni przed randomizacją, co daje łącznie co najmniej 8 wartości w NRS najgorszego swędzenia PBC w ciągu ostatnich 14 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
UDCA przez co najmniej 12 miesięcy (stabilna dawka ≥ 3 miesiące) przed badaniem przesiewowym lub nietolerancja leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej UDCA (brak UDCA przez ≥ 3 miesiące) przed badaniem przesiewowym (na standardowe dawkowanie w danym kraju).	Brak odniesienia w ChPL.
Osoby przyjmujące kolchicynę muszą stosować stabilną dawkę przez ≥ 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Leki stosowane w leczeniu świądu (np. cholestyramina, ryfampina, naltrekson lub sertralina) muszą być przyjmowane w stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci przyjmujący statyny lub ezetymib muszą stosować stabilną dawkę przez ≥ 2 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety uczestniczące w tym badaniu nie mogą być w wieku rozrodczym lub muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję przez cały czas trwania badania i przez 1 miesiąc po ostatnim przyjęciu leku: - Kobiety niebędące w wieku rozrodczym: zaprzestanie miesiączkowania przez co najmniej 12 miesięcy z powodu niewydolności jajników lub sterylizacji chirurgicznej, takiej jak obustronne wycięcie jajników lub histerektomia. - Wysoce skuteczna antykoncepcja obejmuje: a) skojarzoną (zawierającą estrogen i progestagen) antykoncepcję hormonalną związaną z hamowaniem owulacji, doustną, dopochwową lub transdermalną; b) antykoncepcję hormonalną zawierającą wyłącznie progestagen, związaną z hamowaniem owulacji, doustną, do wstrzykiwań lub do implantacji; c) wkładkę wewnątrzmaciczną (IUD); d) wewnątrzmaciczny system uwalniania hormonów (IUS); e) obustronne zamknięcie jajowodów, f) partnera po wazektomii; g) abstynencję seksualną, jeśli jest wymagana przez lokalne przepisy IRB/IEC i/lub uznana za odpowiednią przez prawo krajowe (wiarygodność abstynencji seksualnej należy ocenić w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i zwyczajowego stylu życia pacjenta).	4.3 Przeciwwskazania (...) Stwierdzona lub podejrzewana ciąża oraz nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Toksyczność dla zarodka i płodu</u> W oparciu o dane uzyskane w badaniach na zwierzętach podejrzewa się, że elafibranor podawany kobietom w okresie ciąży powoduje wady wrodzone oraz zmniejsza przeżycie płodu. W związku z tym elafibranor jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży lub u których przypuszcza się, że mogą być w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Należy o tym poinformować kobiety w wieku rozrodczym. 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja</u> Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki elafibranoru. U pacjentek w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem należy potwierdzić lub upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży. <u>Ciąża</u> (...) Stosowanie elafibranoru jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę należy przerwać leczenie elafibranorem.
W przypadku pacjentów, którzy wyrażą zgodę na pobranie próbek do biopsji wątroby oraz pacjentów, u których wykonanie biopsji wątroby jest bezpieczne i praktyczne oraz wyrażą zgodę na jej wykonanie: 1 biopsja wątroby w okresie badań przesiewowych (jeśli nie jest dostępna historyczna biopsja wykonana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym); 1 biopsja wątroby po 52 tygodniach leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci muszą wyrazić pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu i zgodzić się na przestrzeganie protokołu badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	

Historia lub obecność innych współistniejących chorób wątroby, w tym: a) dodatnie przeciwciała przeciwko immunoglobulinie M (IgM) wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) lub dodatni antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub dodatni kwas rybonukleinowy (RNA) wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (testowany w przypadku znanego wyleczonego zakażenia HCV lub dodatniego HCV Ab podczas badań przesiewowych); b) pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC); c) alkoholowa choroba wątroby (ALD); d) autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) lub jeśli jest leczone z powodu nakładania się PBC z AIH, lub jeśli istnieje podejrzenie i dowody na nakładanie się cech AIH, których nie można wyjaśnić jedynie niewystarczającą odpowiedzią na UDCA; e) niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH); f) Zespół Gilberta (wykluczenie ze względu na możliwość interpretacji poziomu bilirubiny); g) znany niedobór alfa-1 antytrypsyny.	Brak odniesienia w ChPL.
Klinicznie istotna dekompensacja wątroby, w tym: a) Przeszczep wątroby w wywiadzie, aktualne umieszczenie na liście oczekującej na przeszczep wątroby, aktualna punktacja w skali <i>Model for End-Stage Liver Disease-Sodium</i> (MELD-Na) ≥ 12 związana z zaburzeniami czynności wątroby; b) Pacjenci z marskością wątroby/powikłaniami nadciśnienia wrotnego, w tym ze znanymi żylakami przełyku, wodobrzuszem, krwawieniami z żylaków w wywiadzie lub związanymi z nimi interwencjami (np. założenie opasek na żylaki lub przeszsyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe [ang. <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunts</i>, TIPS]) oraz encefalopatią wątrobową, samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej w wywiadzie lub obecnością raka wątrobowokomórkowego c) Zespół wątrobowo-nerkowy (typu I lub II).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> (...) Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elafibranoru u pacjentów z PBC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).
Stany chorobowe, które mogą powodować niezwiązany z wątrobą wzrost ALP (np. choroba Pageta) lub które mogą skrócić oczekiwaną długość życia do < 2 lat, w tym znane nowotwory.	Brak odniesienia w ChPL.
Pozytywny wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) typu 1 lub 2 podczas badania przesiewowego lub świadomość pacjenta o pozytywnym wyniku testu na HIV.	Brak odniesienia w ChPL.
Dowody na jakiegokolwiek inne niestabilne lub nieleczone klinicznie istotne choroby immunologiczne, endokrynologiczne, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, neurologiczne lub psychiatryczne oceniane przez badacza; inne klinicznie istotne schorzenia, które nie są dobrze kontrolowane.	Brak odniesienia w ChPL.
Nadużywanie alkoholu, zdefiniowane jako spożywanie ponad 30 g lub 20 g czystego alkoholu dziennie odpowiednio przez mężczyzn lub kobiety lub nadużywanie innych substancji w ciągu 1 roku przed SV.	Brak odniesienia w ChPL.
W przypadku pacjentek: stwierdzona ciąża lub dodatni wynik testu ciążowego z surowicy, lub karmienie piersią.	4.3 Przeciwwskazania (...) Stwierdzona lub podejrzewana ciąża oraz nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Toksyczność dla zarodka i płodu</u> W oparciu o dane uzyskane w badaniach na zwierzętach podejrzewa się, że elafibranor podawany kobietom w okresie ciąży powoduje wady wrodzone oraz zmniejsza przeżycie płodu. W związku z tym elafibranor jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży lub u których

	przypuszcza się, że mogą być w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Należy o tym poinformować kobiety w wieku rozrodczym. 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja</u> Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki elafibranoru. U pacjentek w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem należy potwierdzić lub upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży. <u>Ciąża</u> (...) Stosowanie elafibranoru jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę należy przerwać leczenie elafibranorem. <u>Karmienie piersią</u> (...) Elafibranoru nie należy stosować w okresie karmienia piersią oraz przez co najmniej 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki tego leku.
Podawanie następujących leków jest zabronione: a) 2 miesiące przed badaniem przesiewowym: fibraty i glitazony; b) 3 miesiące przed badaniem przesiewowym: azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan, pentoksyfilina, budesonid i inne ogólnoustrojowe kortykosteroidy (wyłącznie podawane pozajelitowo i doustnie); leki potencjalnie hepatotoksyczne (w tym α-metylodopa, kwas walproinowy, izoniazyd lub nitrofurantoina); c) 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym: przeciwciała lub immunoterapia skierowana przeciw interleukinom (IL) lub innym cytokinom lub chemokinom; d) W przypadku pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na OCA, OCA należy odstawić 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, którzy obecnie uczestniczą, planują uczestniczyć lub uczestniczyli w badaniu leku lub wyrobu medycznego zawierającego substancję czynną w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy, przed badaniem przesiewowym; w przypadku pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na seladelpar, należy go odstawić na 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na elafibranor.	Brak odniesienia w ChPL.
Wartość aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) > 5 × GGN podczas SV.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Zdarzenia związane z wątrobą</u> U pacjentów przyjmujących elafibranor obserwowano podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, w tym podwyższoną aktywność aminotransferaz i podwyższone stężenie bilirubiny. Ocenę kliniczną czynności wątroby wraz z badaniami laboratoryjnymi należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości parametrów czynnościowych wątroby i (lub) zaburzeń czynności wątroby zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibranorem.
W przypadku pacjentów z wartościami aminotransferaz (ang. <i>aminotransferase</i> , AT) lub BT > GGN w badaniu przesiewowym, zmienność AT lub TB > 40%.	Brak odniesienia w ChPL.
Albumina < 3,0 g/dL podczas SV.	Brak odniesienia w ChPL.

Cieężko zaawansowani pacjenci według kryteriów rotterdamskich (TB > GGN i albumina < DGN).	Brak odniesienia w ChPL.
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i> , INR) > 1,3 z powodu zmienionej czynności wątroby podczas SV.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> (...) Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności elafibranoru u pacjentów z PBC z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).
Wartość fosfokinazy kreatynowej CPK > 2 × GGN podczas SV.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i uszkodzenie mięśni</u> U pacjentów przyjmujących elafibranor obserwowano podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (ang. <i>creatinine phosphokinase</i> , CPK) we krwi. Aktywność CPK należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. U pacjentów rozpoczynających leczenie elafibranorem, zwłaszcza tych przyjmujących jednocześnie inhibitory reduktazy HMG-CoA, można rozważyć okresowe pomiary aktywności CPK. W przypadku zaobserwowania podwyższonej aktywności CPK lub wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia mięśni o niewyjaśnionej przyczynie, zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibranorem.
Stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 mg/dL podczas SV.	Brak odniesienia w ChPL.
Istotna choroba nerek, w tym zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek (definiowana jako pacjenci z markerami uszkodzenia nerek lub szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m ²) obliczonym na podstawie MDRD (ang. <i>modification of diet in renal disease</i>).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Liczba płytek krwi < 150 × 10 ³ /μL.	Brak odniesienia w ChPL.
Alfa-fetoproteina (AFP) > 20 ng/ml z 4-fazową tomografią komputerową wątroby (CT) lub rezonans magnetyczny (MRI) sugerujący obecność raka wątroby.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana nadwrażliwość na badany produkt lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tabletki elafibranoru lub placebo.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)
Niestabilność psychiczna lub niekompetencja, tak że ważność świadomej zgody lub zdolność do przestrzegania zasad badania jest niepewna.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Iqirvo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2024] i EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024] i protokołu badania https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/65/NCT04526665/Prot_000.pdf [dostęp: 11.10.2024].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. ChPL Iqirvo nie odnosi się do określonych wyników badań laboratoryjnych oraz metod diagnostycznych potwierdzających pierwotne zapalenie dróg żółciowych. Co więcej, w kryteriach wykluczenia z badania zawarta jest informacja o istotnej chorobie nerek, w tym zespole nerczycowym oraz przewlekłej chorobie nerek, z kolei w ChPL brak jest informacji o zaburzeniach czynności nerek. Ponadto, kryteria wykluczenia, które nie zostały uwzględnione w ChPL to m.in.: obecność innych, współistniejących chorób wątroby, nadużywanie alkoholu czy stosowanie leków określonych w kryteriach kwalifikacji jako zabronione.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 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 głównego badania rejestracyjnego ELATIVE.

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:

Badanie ELATIVE oceniono w oparciu o 5 domen, z czego dla wszystkich domen przypisano niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

UWAGI ANALITYKÓW:

Według Analityków komparator nie stanowił najlepszej dostępnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych klinicznych, u docelowej populacji pacjentów rekomenduje się zastosowanie kwasu obetycholowego lub fibratów (off-label). Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z komunikatem bezpieczeństwa wydanym przez URPL¹⁸ zaleca się cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ocaliva w Unii Europejskiej z powodu niepotwierdzonych korzyści klinicznych. Pozwolenie na dopuszczenie produktu Ocaliva do obrotu zostało cofnięte decyzją wykonawczą Komisji Europejskiej z dnia 30 sierpnia 2024 r.¹⁹ Z tego względu, Analitycy Agencji przyjęli fenofibrat jako najlepszy dostępny w warunkach polskich komparator dla ocenianej technologii.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie ELATIVE:

Wybrane punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
Przeżycie całkowite nie zostało oceniane w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa.
- Jakości życia:
 - Zmiana w zakresie świądu od wartości wyjściowej do 52. tygodnia oraz do 24. tygodnia oceniana z wykorzystaniem PBC WI-NRS u pacjentów z wynikiem ≥ 4 jako wartość wyjściowa (kluczowe drugorzędowe punkty końcowe).

¹⁸ <https://www.gov.pl/web/urpl/ocaliva-kwas-obetycholowy-zalecenie-cofniecia- pozwolenia-na-dopuszczenie-do-obrotu-produktu-leczniczego-w-unii-europejskiej-z-powodu-niepotwierdzonych-korzysci-klinicznych> [dostęp: 22.10.2024].

¹⁹ Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf [dostęp: 21.02.2025].

- Zmiana w zakresie jakości życia od wartości wyjściowej do 52. tygodnia z wykorzystaniem: kwestionariusza EQ-5D-5L, PROMYS (ang. *Patient Reported Outcome Measurement Information System*) dotyczący zmęczenia (formularz skrócony 7a) oraz skali zaburzeń snu Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS).
- Zmiana od stanu wyjściowego do 52. tygodnia w zgłaszanych przez pacjentów za pomocą kwestionariusza PBC-40 (ang. *primary biliary cirrhosis-40*).
- Zmiana od stanu wyjściowego do 52. tygodnia w skali swędzenia 5D (ang. *5D-itch scale*).
- Wyleczenia: brak.
- Zastępczych punktów końcowych (wybrane):
 - Odpowiedź w zakresie cholestazy w 52. tygodniu. zdefiniowana jako $ALP < 1,67 \times GGN$, $TB \leq GGN$ i zmniejszenie aktywności $ALP \geq 15\%$ (pierwszorzędowy punkt końcowy).
 - Odsetek pacjentów z normalizacją ALP w 52. tygodniu (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy).
 - Zmiana poziomów fosfatazy alkalicznej od wartości wyjściowej po 4, 13, 26, 39 i 52 tygodniach.
 - Ocena ryzyka PBC w 52. tygodniu przy użyciu narzędzia UK PBC²⁰ oraz GLOBE²¹.
- Bezpieczeństwa:

Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane były na podstawie:

 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), zdarzeń niepożądanych (AE), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI), badań fizykalnych, parametrów życiowych, wywiadu medycznego, elektrokardiogramu (EKG),
 - badań chemicznych i hematologicznych,
 - markerów wątrobowych,
 - biomarkerów nerkowych (w tym badanie moczu),
 - innych biochemicznych markerów bezpieczeństwa.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Iqirvo (brak danych z otwartego okresu badania).
- Do badania włączono jedynie 8 pacjentów z nietolerancją UDCA (6 do ramienia interwencji i 2 do ramienia komparatora);

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (analiza dot. skuteczności klinicznej badanego leku przeprowadzona została wśród pacjentów do 52. tygodniach leczenia, co przy przewlekłej chorobie jaką jest PBC jest okresem krótkim);
- brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia całkowitego;
- zgodnie z protokołem badania, przeżycie bez transplantacji wątroby estymowano z wykorzystaniem dwóch narzędzi – *UK-PBC score* oraz *GLOBE score*, z czego pierwsze narzędzie, zgodnie z oficjalną stroną internetową²², należy wykorzystywać wpisując pomiary laboratoryjne pacjentów po 12 miesiącach stosowania UDCA z kolei skala GLOBE jest międzynarodowym i zwalidowanym narzędziem oceny ryzyka, zdolnym do dokładnej stratyfikacji pacjentów z PBC do wysokiego i niskiego ryzyka²³. Należy jednak zaznaczyć, że narzędzia te nie zostały zwalidowane w grupie chorych leczonych elafibranorem;
- zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LSMD) do prezentacji wyników wiąże się z pewnymi ograniczeniami:
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji.
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD,

²⁰ <https://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/> [dostęp: 03.12.2024].

²¹ <https://www.globalpbc.com/globe> [dostęp: 03.12.2024].

²² <https://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/> [dostęp: 03.12.2024].

²³ <https://www.globalpbc.com/globe> [dostęp: 03.12.2024].

ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne.

- Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.
- populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ze względu na liczne ograniczenia, w tym m.in. nieznany wpływ ocenianej technologii na przeżycie oraz brak dowodów na poprawę jakości życia pacjentów, analitycy Agencji odstąpili od szacowania korzyści zdrowotnych w dłuższym horyzoncie czasowym.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Iqirvo (elafibranor) u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż według analityków, komparator nie stanowił najlepszej dostępnej dla docelowej populacji opcji leczenia.

Ze względu na liczne ograniczenia, w tym m.in. wątpliwy wpływ ocenianej technologii na przeżycie oraz brak dowodów na poprawę jakości życia pacjentów, analitycy Agencji odstąpili od szacowania korzyści zdrowotnych w dłuższym horyzoncie czasowym. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

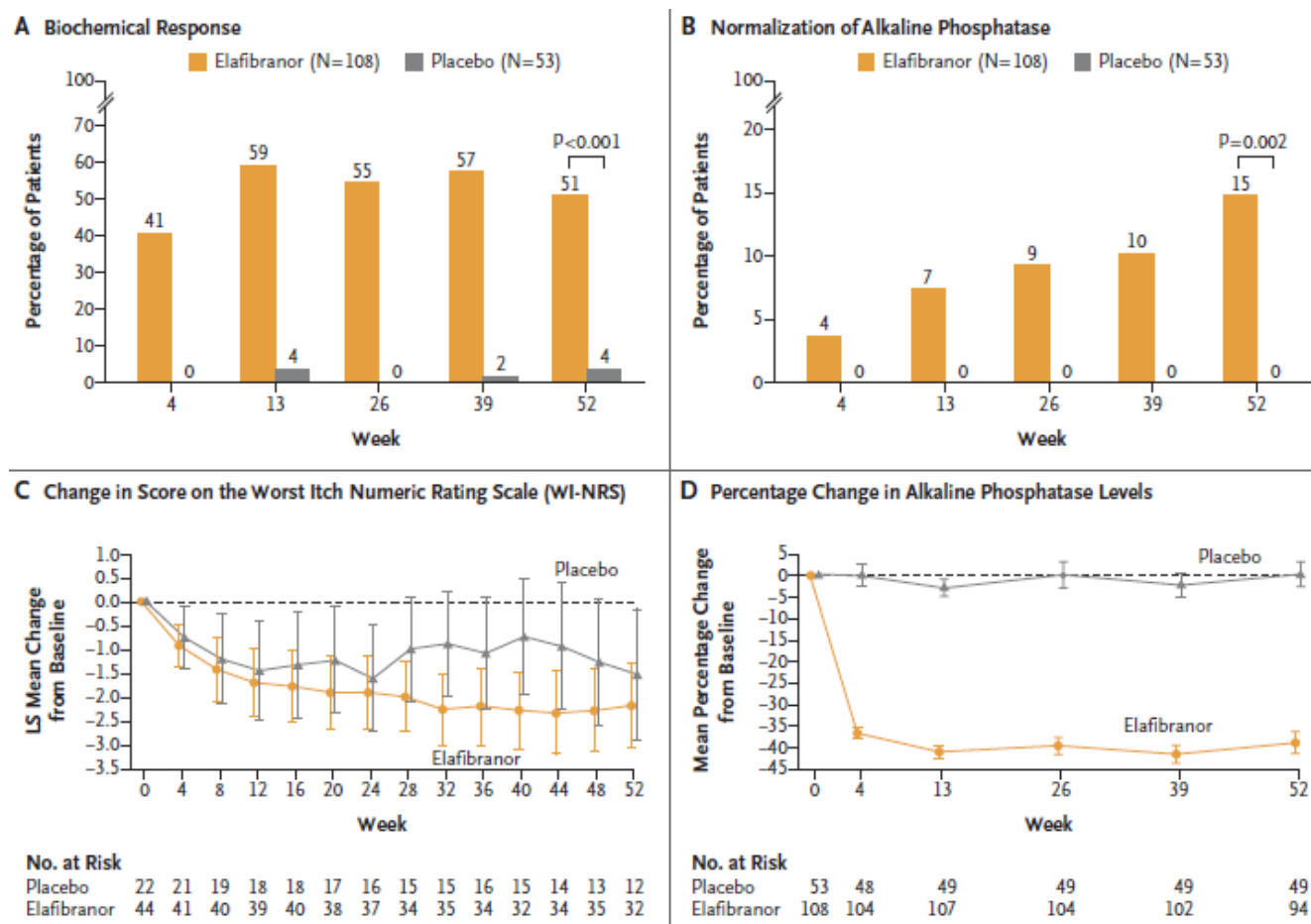
6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badanie GFT505B-216-1 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Iqirvo, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych głównego badania rejestracyjnego ocenianej w niniejszym raporcie technologii oraz podsumowanie wyników dotyczących skuteczności dla badania fazy II.

Odpowiedź w zakresie cholestazy w 52. tygodniu.

W 52. tygodniu, odpowiedź w zakresie cholestazy zaobserwowano u większego odsetka pacjentów w ramieniu elafibranoru niż w ramieniu porównawczym (50,9% vs. 3,8%) z istotną statystycznie różnicą wynoszącą 47 p.p. (95% CI: 32,0; 56,9; $p < 0,001$). Odpowiedź na elafibranor pojawiła się w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymywała się przez 52 tygodnie (Rysunek 2A). Wyniki analiz wrażliwości były zgodne z wynikami analizy pierwotnej dla populacji ITT. Iloraz szans (elafibranor vs. placebo) był istotny statystycznie na korzyść elafibranoru (OR=37,6 [95% CI: 7,6; 302,2]; $p < 0,0001$).



Rysunek 2. Wykresy przedstawiające (A) odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie cholestazy (pierwszorzędowy punkt końcowy) (B) odsetek pacjentów z normalizacją poziomu fosfatazy alkalicznej od 4. do 52. tygodnia (C) średnią zmianę obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (ang. *LS Mean Change*) od wartości wyjściowej u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem w czasie (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), w zakresie skali WI-NRS (D) średnią procentową zmianę poziomów fosfatazy alkalicznej od wartości wyjściowej w czasie (drugorzędowy punkt końcowy).

Źródło: Kowdley 2024.

Odsetek pacjentów z normalizacją ALP w 52. tygodniu.

Normalizacja poziomu fosfatazy alkalicznej w 52. tygodniu wystąpiła u 14,8% pacjentów w grupie elafibranoru i u 0% pacjentów w grupie placebo (Rysunek 2B), co stanowi różnicę 14,8 p.p. (95% CI: 6,1; 22,7; $p = 0,002$). OR był istotny statystycznie na korzyść elafibranoru (OR = ∞ [95% CI: 2,8; ∞ ; $p < 0,0019$).

UWAGI ANALITYKÓW:

OR równy nieskończoności jest trudny do interpretacji w praktyce klinicznej, ponieważ wskazuje na skrajną sytuację, w której w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie i nie można obliczyć dokładnego ryzyka. W takich przypadkach konieczne jest ostrożne interpretowanie wyników i rozważenie zastosowania innych metod statystycznych.

Zmiana w zakresie świądu od wartości wyjściowej do 52. tygodnia oraz do 24. tygodnia.

Kwestionariusz PBC WI-NRS jest prostym narzędziem do oceny nasilenia świądu wśród pacjentów. Zawiera prośbę o ocenę pacjenta, w skali od 0 do 10, najgorszy poziom odczuwanego swędzenia w ciągu ostatnich 24 godzin lub w ciągu ostatniego tygodnia, gdzie 0 oznacza brak swędzenia, a 10 najgorsze swędzenie, jakie można sobie wyobrazić.

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem, średnia zmiana wyniku WI-NRS obliczona metodą najmniejszych kwadratów nie różniła się statystycznie istotnie między grupą leczoną elafibranorem a grupą placebo od wartości wyjściowej do 52. tygodnia (-1,93 vs. -1,15; różnica = -0,78 [95% CI: -1,99; 0,42; $p = 0,1970$]) oraz od wartości wyjściowej do 24. tygodnia (-1,60 vs. -1,26; różnica = -0,34 [95% CI: -1,49; 0,80; $p = 0,5522$]) (Rysunek 2C).

Inne drugorzędowe punkty końcowe

W 52. tygodniu mediana zmiany wyniku UK-PBC w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -0,29 (-0,60; 0,06) dla uczestników otrzymujących elafibranor i 0,09 (-0,32; 0,42) dla placebo. W 52. tygodniu 5-, 10- i 15-letnie wskaźniki przeżycia wzrosły z 99,19%, 97,32% i 95,07% na początku badania do odpowiednio: 99,46%, 98,19% i 96,65% w grupie elafibranoru, w porównaniu ze zmianą z 99,26%, 97,55% i 95,49% na początku badania do 99,2%, 97,35% i 95,12% w grupie placebo. W przypadku wyniku uzyskanego przy użyciu narzędzia GLOBE, w 52. tygodniu mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -0,40 (-0,63; -0,08) dla elafibranoru i 0,09 (-0,17; 0,28) dla placebo. W oparciu o wynik GLOBE, mediana szacowanych wskaźników przeżycia bez przeszczepu po 5, 10 i 15 latach wzrosła z 96,63%, 91,19% i 84,77% na początku badania do 97,78%, 94,12% i 89,71% w 52. tygodniu w grupie elafibranoru, w porównaniu ze zmianą z 97,03%, 92,21% i 86,47% na początku badania do 97,19%, 92,62% i 87,15% w 52. tygodniu w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę dodatkowe analizy związane ze świądem (wynik w skali WI-NRS oraz skali 5-D *Itch Score*, trwała poprawa, pogorszenie świądu) niektóre wyniki wskazywały na pogorszenie świądu w wyniku leczenia elafibranorem.

Kwestionariusze dotyczące zmęczenia i jakości życia albo nie wykazały klinicznie istotnej różnicy, albo kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie było oczywiste.

Informacje histologiczne (wyniki biopsji) były dostępne dla ograniczonej liczby pacjentów (35,4%). Zmiany w skali zwłóknienia (Nakanuma²⁴) nie wykazały istotnych różnic między grupami leczonymi po 52 tygodniach leczenia.

Wyniki w zakresie biomarkerów związanych ze stanem zapalnym (haptoglobulina i fibrynogen) lub odpowiedzią immunologiczną (IgM i IgG) nie wykazały istotnych klinicznie zmian. Również w przypadku nieinwazyjnych biomarkerów zwłóknienia wątroby nie wykazano znaczących różnic. Dodatkowa analiza parametrów związanych z lipidami oraz parametrów związanych z kwasami żółciowymi nie wykazała żadnego klinicznie istotnego wpływu.

²⁴ Y. Nakanuma et al., *Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement*, Pathology International 2010; 60: 167–174.

Tabela 10. Zmiany od wartości wyjściowej do tygodnia 52. w wynikach badań laboratoryjnych i nieinwazyjnych markerach fibrozy

Zmienna	Elafibranor (N=108)		Placebo (N=53)		Różnica (95% CI)
	Liczba pacjentów z dostępnymi danymi, n (%)	Zmiana od wartości wyjściowej* (95% CI)	Liczba pacjentów z dostępnymi danymi, n (%)	Zmiana od wartości wyjściowej* (95% CI)	
Fosfataza alkaliczna (U/L)	94 (87)	-117,0 (-134,4; -99,6)	47 (89)	-5,3 (-30,4; 19,7)	-111,7 (-142,0; -81,3)
Bilirubina całkowita (μmol/L)	93 (86)	-0,1 (-1,0; 0,7)	47 (89)	1,1 (-0,1; 2,4)	-1,3 (-2,8; 0,2)
Albumina (g/L)	94 (87)	0,7 (0,1; 1,2)	47 (89)	-0,9 (-1,7; -0,1)	1,6 (0,7; 2,6)
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)	95 (88)	0,04 (0,01; 0,06)	46 (87)	0,02 (-0,02; 0,06)	0,01 (-0,03; 0,06)
γ-glutamylotransferaza (U/L)	94 (87)	-47,6 (-67,5; -27,7)	47 (89)	-17,4 (-46,3; 11,5)	-30,2 (-65,1; 4,8)
Aminotransferaza alaninowa (U/L)	94 (87)	-9,3 (-13,4; -5,1)	47 (89)	-5,4 (-11,4; 0,5)	-3,8 (-11,0; 3,4)
Aminotransferaza asparaginianowa (U/L)	94 (87)	-1,3 (-5,1; 2,5)	47 (89)	-3,2 (-8,6; 2,2)	1,9 (-4,6; 8,5)
IgG (g/L)	95 (88)	-0,4 (-0,7; -0,1)	46 (87)	0,3 (-0,1; 0,8)	-0,7 (-1,2; -0,2)
IgM (g/L)	95 (88)	-0,6 (-0,7; -0,4)	46 (87)	0,03 (-0,2; 0,3)	-0,6 (-0,9; -0,3)
7-α-hydroksy-4-cholesten-3-on (μg/ml)	61 (56)	-7,2 (-10,1; -4,2)	30 (57)	-2,0 (-6,2; 2,3)	-5,2 (-10,3; -0,1)
Czynnik wzrostu fibroblastów-19 (pg/ml)	73 (68)	-22,8 (-70,8; 25,2)	36 (68)	64,2 (-4,3; 132,6)	-87,0 (-170,4; -3,5)
Zwiększenie zwłóknienia wątroby**	89 (82)	0,1 (-0,1; 0,2)	44 (83)	0,2 (0,0; 0,3)	-0,1 (-0,3; 0,1)

*zmiana od wartości wyjściowej wyrażona jako różnica najmniejszych kwadratów (ang. *LS Mean Change*).

**Wynik zwiększenia zwłóknienia wątroby obliczono na podstawie trzech markerów zwłóknienia wątroby (kwas hialuronowy, peptyd aminokońcowy prokolagenu typu III i tkankowy inhibitor macierzejowej metaloproteiny-1. Wynik zwłóknienia wątroby poniżej 7,7 wskazuje na zwłóknienie łagodne lub jego brak.

Źródło: Kowdley 2024.

Badanie GFT505B-216-1 – podsumowanie wyników dot. skuteczności

Po 12 tygodniach stężenie ALP zmniejszyło się o 48,3% w grupie elafibranoru 80 mg (p <0,001 w porównaniu z placebo) i o 40,6% w grupie elafibranoru 120 mg (p <0,001) w porównaniu ze wzrostem o 3,2% w grupie placebo. Złożony punkt końcowy (ALP ≤1,67-krotności GGN, spadek ALP >15% i bilirubiny całkowitej poniżej GGN) został osiągnięty u 67% pacjentów w grupie elafibranoru 80 mg i 79% pacjentów w grupie elafibranoru 120 mg, w porównaniu z 6,7% pacjentów w grupie placebo. Poziomy γ-glutamylotransferazy zmniejszyły się o 37,0% w grupie elafibranoru 80 mg (p <0,001) i 40,0% w grupie elafibranoru 120 mg (p <0,01) w porównaniu z brakiem zmian (+0,2%) w grupie placebo. Poziomy markerów choroby, takich jak m.in. IgM czy białko C-reaktywne o wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*) również zostały obniżone przez elafibranor, a różnice w wynikach pomiędzy ramionami leczonymi elafibranorem a placebo były istotne statystycznie.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Przedstawiona w EPAR Iqirvo analiza bezpieczeństwa obejmuje dane z okresu podwójnego zaślepienia głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii oraz badania wspomagającego fazy II. Dane dotyczące całego otwartego okresu przedłużenia nie są dostępne, ponieważ faza OLE wciąż trwa. Przedstawiono jedynie zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa w 4-miesięcznym punkcie odcięcia fazy OLE.

W przypadku badania ELATIVE, w momencie odcięcia danych, gdy wszyscy uczestnicy badania zakończyli okres leczenia z podwójnie ślepą próbą, średni czas trwania ekspozycji na elafibranor 80 mg i placebo wynosił odpowiednio: 66,2 i 62,2 tygodnia, co odpowiada 137,2 i 63,2 osobolatom ekspozycji. W badaniu wspomagającym fazy II średnia całkowita ekspozycja na leczenie w grupie elafibranoru 80 mg, elafibranoru 120 mg i placebo wyniosła odpowiednio: 85,7 dnia, 85,1 dnia i 85,1 dnia. Analizy obejmowały wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w badaniach GFT505B-316-1 i GFT505B-216-1 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w badaniach: GFT505B-316-1 i GFT505B-216-1

	Badanie GFT505B-316-1		Badanie GFT505B-216-1		
	Elafibranor N=108	Placebo N=53	Elafibranor 80 mg N=15	Elafibranor 120 mg N=15	Placebo N=15
TEAEs, n(%)	104 (96,3)	48 (90,6)	12 (80,0)	13 (86,7)	12 (80,0)
TESAEs, n(%)	11 (10,2)	7 (13,2)	0	2 (13,3)	0
TR TEAEs, n(%)	42 (38,9)	21 (39,6)	2 (13,3)	5 (33,3)	1 (6,7)
TR TESAEs, n(%)	3 (2,8)	1 (1,9)	0	1 (6,7)	0
TESAEs prowadzące do śmierci, n(%)	2 (1,9)	0	-	-	-
TR TESAEs prowadzące do śmierci, n(%)	0	0	-	-	-
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, n(%)	11 (10,2)	5 (9,4)	0	1 (6,7)	0
TR TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, n(%)	9 (8,3)	4 (7,5)	-	-	-
TESAEs prowadzące do przerwania leczenia, n(%)	3 (2,8)	1 (1,9)	-	-	-
TR TESAEs prowadzące do przerwania leczenia, n(%)	2 (1,9)	1 (1,9)	-	-	-
Zgon, n(%)	-	-	0	0	0

Źródło: EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024], s.106-108.

Zdarzenia niepożądane

W głównym badaniu rejestracyjnym najczęstsze TEAE obejmowały:

- w ramieniu interwencji: COVID-19 (28,7%), świąd (20,4%), nieprawidłowy przyrost masy ciała (19,4%) oraz zakażenia układu moczowego, wymioty, biegunka i nudności (po 11,1% każde);
- w ramieniu komparatora: COVID-19 (37,7%), świąd (26,4%), nieprawidłowy przyrost masy ciała (18,9%) oraz zakażenia układu moczowego (18,9%), ból pleców (11,3%), zmęczenie (13,2%) i ból głowy (11,3%).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentów leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w grupie przyjmującej placebo (>5 p.p.) obejmowały: wymioty (11,1% vs. 1,9%), nudności (11,1% vs. 5,7%) oraz zaparcia (8,3% vs. 1,9%). Uczestnicy badania leczenia elafibranorem doświadczyli z kolei mniejszej liczby TEAEs (>5 p.p) takich jak: COVID-19 (28,7% vs. 37,7%), zakażenia układu moczowego (11,1% vs. 18,9%), ból pleców (3,7% vs. 11,3%), świąd (20,4% vs. 26,4%), ból (zero pacjentów vs. 7,5%).

Ponadto, u pacjentów leczonych elafibranorem TR TEAE, które wystąpiło najczęściej był świąd (8,3% w porównaniu z 11,3% w ramieniu placebo). Jedynym TEAE uznanym za związane z badanym lekiem, które wystąpiło u ≥5% uczestników badania i z większą częstością niż w ramieniu porównawczym były nudności (7,4% w ramieniu interwencji vs. 1,9% w ramieniu placebo).

Tabela 12. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniach: GFT505B-316-1 i GFT505B-216-1

SOC	Badanie GFT505B-316-1		Badanie GFT505B-216-1		
	Elafibranor N=108	Placebo N=53	Elafibranor 80 mg N=15	Elafibranor 120 mg N=15	Placebo N=15
Infekcje i infestacje, n(%)	68 (63,0)	31 (58,5)	6 (40,0)	3 (20,0)	3 (20,0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n(%)	55 (50,9)	16 (30,2)	1 (6,7)	8 (53,3)	5 (33,3)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, n(%)	34 (31,5)	17 (32,1)	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n(%)	33 (30,6)	20 (37,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	3 (20,0)

SOC	Badanie GFT505B-316-1		Badanie GFT505B-216-1		
	Elafibranor N=108	Placebo N=53	Elafibranor 80 mg N=15	Elafibranor 120 mg N=15	Placebo N=15
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, n(%)	33 (30,6)	12 (22,6)	-	-	-
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych, n(%)	29 (26,9)	9 (17,0)	-	-	-
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania, n(%)	26 (24,1)	13 (24,5)	4 (26,7)	4 (26,7)	0
Zaburzenia układu nerwowego, n(%)	24 (22,2)	15 (28,3)	6 (40,0)	3 (20,0)	2 (13,3)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne, n(%)	21 (19,4)	9 (17,0)	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia, n(%)	14 (13,0)	6 (11,3)	-	-	-
Zaburzenia nerek i układu moczowego, n(%)	12 (11,1)	1 (1,9)	-	-	-

Źródło: EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024], s.108-111.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

TESAEs w głównym badaniu rejestracyjnym zgłoszono u 11 (10,2%) pacjentów w ramieniu interwencji i 7 (13,2%) pacjentów w ramieniu placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszone u więcej niż jednego uczestnika leczonego elafibranorem obejmowały: ostre uszkodzenie nerek (2,8%) i złamanie biodra (1,9%). U 3 (2,8%) uczestników w ramieniu interwencji i 1 (1,9%) uczestnika w ramieniu porównawczym wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które uznano za związane z badanym lekiem. W grupie leczonej elafibranorem zareportowane TR TESAEs obejmowały: umiarkowane i ciężkie wodobrzusze, umiarkowane ostre uszkodzenie nerek i ciężką rabdomiolizę (1 pacjent), umiarkowaną chorobę Leśniowskiego-Crohna i ciężką nagłą utratę słuchu (1 pacjent) oraz umiarkowane drżenie i łagodny parkinsonizm (1 pacjent). U uczestnika otrzymującego placebo powiązanym z leczeniem poważnym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia była ciężka zaćma.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniu GFT505B-216-1 zgłoszono u 2 (13,3%) pacjentów leczonych elafibranorem w dawce 120 mg/dzień. Jeden uczestnik badania doświadczył autoimmunologicznego zapalenia wątroby (prawdopodobnie związanego z leczeniem), a drugi udaru niedokrwinnego i udaru pozabiegowego (oba niezwiązane z leczeniem), które doprowadziły do przerwania leczenia.

Zgony

W badaniu fazy III (GFT505B-316-1), w grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Zdarzenia te obejmowały zespół dysfunkcji wielonarządowej u jednego uczestnika oraz posocznicę żółciową i ostre uszkodzenie nerek u drugiego pacjenta. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z badanym leczeniem. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.

W badaniu fazy II (GFT505B-216-1), w żadnej grupie nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które zakończyłyby się zgonem.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Predefiniowane zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI), w tym m.in. uszkodzenia wątroby, nerek, czy mięśni, obserwowano częściej u pacjentów leczonych elafibranorem (29,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (26,4%). Większy odsetek pacjentów doświadczył AESI w grupie elafibranoru niż w grupie placebo w przypadku m.in.: podwyższenia CPK (3,7% vs. brak), uszkodzenia nerek (2,8% vs. 1,9%) czy zdarzeń sercowo-naczyniowych (1,9% vs. brak).

UWAGI ANALITYKÓW:

Należy zaznaczyć, że podwyższony poziom CPK może świadczyć o zagrożeniu rabdomiolizą²⁵.

²⁵ J. Prygiel, A. Potulska-Chromik, A. Kostera-Pruszczyk, Rabdomioliza – przyczyny, obraz kliniczny i postępowanie, Neurol Dziec 2017, 26(53), 55-61. DOI: 10.20966/chn.2017.53.411.

Przerwanie leczenia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W przypadku badania ELATIVE jedenastu (10,2%) uczestników w ramieniu elafibranoru i 5 (9,4%) pacjentów w ramieniu porównawczym doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które doprowadziły do przerwania leczenia. Jedynym zdarzeniem związanym z przerwaniem leczenia, które wystąpiło u więcej niż jednego uczestnika w grupie elafibranoru, było zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi (4 pacjentów; 3,7%).

W badaniu fazy II, w grupie pacjentów leczonych elafibranorem w dawce 120 mg/dzień, u jednego uczestnika zareportowano TESAЕ (udar niedokrwienny i udar po zabiegu) w ciągu 24 godzin od pierwszego zastosowania badanego leku.

Aktualizacja danych z otwartego okresu przedłużenia

W momencie odcięcia danych (02.10.2023 r.) 153 uczestników otrzymało co najmniej jedną dawkę elafibranoru, w tym 108 uczestników, którzy otrzymali elafibranor w okresie podwójnie ślepej próby i 45 uczestników, którzy otrzymali placebo w okresie podwójnie ślepej próby i elafibranor w długoterminowym okresie przedłużenia. Łączny czas ekspozycji pacjentów wzrósł z 137,4 lat (N=108) w okresie podwójnie ślepej próby w początkowym punkcie odcięcia danych do 202,3 lat (N=153) w 4-miesięcznym punkcie odcięcia aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa (skumulowane okresy podwójnie ślepej próby i długotrwałego przedłużenia).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w 4-miesięcznym okresie aktualizacji bezpieczeństwa były infekcje i infestacje (66,7%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (52,8%).

Tabela 13. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu GFT505B-316-1, data odcięcia: 02.10.2023 r

	Badanie GFT505B-316-1, data odcięcia: 02.10.2023 r		
	Elafibranor 80 mg DB → Elafibranor 80 mg LTE N=108	Placebo DB → Elafibranor 80 mg LTE N=45	Łącznie elafibranor 80 mg (N= 153)
TEAEs, n(%)	104 (96,3)	20 (44,4)	124 (81,0)
TESAEs, n(%)	12 (11,1)	2 (4,4)	14 (9,2)
TR TEAEs, n(%)	43 (39,8)	5 (11,1)	48 (31,4)
TR TESAEs, n(%)	3 (2,8)	0	3 (2,0)
TESAEs prowadzące do śmierci, n(%)	2 (1,9)	0	2 (1,3)

Źródło: EPAR Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.10.2024], s.114-115.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem elafibranoru (n = 108), które wystąpiły u ponad 10% uczestników i z większą częstością niż w grupie placebo (n = 53; różnica > 1%) były ból brzucha (11,1% w porównaniu z 5,7%), biegunka (11,1% w porównaniu z 9,4%), nudności (11,1% w porównaniu z 5,7%) i wymioty (11,1% w porównaniu z 1,9%). Objawy te nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i ustępowały w ciągu kilku dni do kilku tygodni bez konieczności modyfikacji dawki ani zastosowania leczenia.

Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia był wzrost aktywności CPK we krwi (3,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 14. Zestawienie działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	

Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a Biegunka Nudności Wymioty	Zaparcie	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica żółciowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność CPK we krwi	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

a - w tym ból w nadbrzuszu i w podbrzuszu.

Źródło: ChPL Iqirvo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.10.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²⁶, na dzień 24.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Iqirvo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²⁷ na dzień 24.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Iqirvo. Zidentyfikowano 17 przypadków działań niepożądanych, z czego 2 dotyczyły ciężkich przypadków (w tym brak zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (8), w tym: nudności (2), ból brzucha (2) i zaparcia (2);
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (6), w tym: ból pleców (2) i bóle mięśni (2).

W bazie EudraVigilance²⁸ do dnia 24.01.2025 r. nie odnotowano żadnych przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Iqirvo.

W bazie VigiAccess²⁹ prowadzonej przez WHO, w dniu 24.01.2025 r. odnotowano 25 przypadków działań niepożądanych leku Iqirvo:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (9), w tym: ból brzucha (3) i zaparcia (2), nudności (2), biegunka (2);
- zaburzeń w wynikach badań (9), w tym: podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (3), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (2);
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (6), w tym: ból pleców (2) i bóle mięśni (2).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Przeżycie całkowite nie zostało oceniane w badaniu jako punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa. W grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.

Kwestionariusze dotyczące zmęczenia i jakości życia albo nie wykazały klinicznie istotnej różnicy, albo kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie było oczywiste. U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem, średnia zmiana wyniku WI-NRS obliczona metodą najmniejszych kwadratów nie różniła się statystycznie istotnie między grupą leczoną elafibranorem a grupą placebo od wartości wyjściowej zarówno do 52. tygodnia, jak i 24. tygodnia.

W 52. tygodniu, odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako złożony biochemiczny punkt końcowy, tj. ALP (fosfataza zasadowa) <1,67 x ULN i TB (bilirubina całkowita) ≤ULN oraz spadek ALP ≥15%, zaobserwowano u większego odsetka pacjentów w ramieniu elafibranoru niż w ramieniu porównawczym (50,9% vs. 3,8%) z istotną statystycznie różnicą wynoszącą 47 p.p. (95% CI: 32,0; 56,9; p<0,001). Normalizacja poziomu fosfatazy

²⁶ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 24.01.2025].

<https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 24.01.2025].

²⁷ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 24.01.2025].

²⁸ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 24.01.2025].

²⁹ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 24.01.2025].

alkalicznej w 52. tygodniu wystąpiła u 14,8% pacjentów w grupie elafibranoru i u 0% pacjentów w grupie placebo, co stanowi różnicę 14,8 p.p. (95% CI: 6,1; 22,7; p = 0,002).

Wyniki w zakresie biomarkerów związanych ze stanem zapalnym (haptoglobulina i fibrynogen) lub odpowiedzią immunologiczną (IgM i IgG) nie wykazały istotnych klinicznie zmian. Również w przypadku nieinwazyjnych biomarkerów zwłóknienia wątroby nie wykazano znaczących różnic. Dodatkowa analiza parametrów związanych z lipidami oraz parametrów związanych z kwasami żółciowymi nie wykazała żadnego klinicznie istotnego wpływu.

Zgodnie z EPAR Iqirvo, przedstawione dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach pierwszorzędnego punktu końcowego (odpowiedź w zakresie cholestazy; złożony punkt końcowy), który, choć nie został zwalidowany, jest pośrednią miarą efektu stosowaną w PBC. Zaznaczono jednocześnie, że rzeczywiste znaczenie kliniczne takiego punktu końcowego i wartość predykcyjna korzyści klinicznych wynikających ze stosowania elafibranoru pozostają do wykazania. Z tego względu podmiot odpowiedzialny zaproponował przeprowadzenie i przedstawienie końcowych wyników randomizowanego, prowadzonego w grupach równoległych, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, dwuramiennego badania fazy III (ELFIDENCE; NCT06016842) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa elafibranoru w perspektywie długoterminowej. Podkreślono także, że leczenie elafibranorem nie miało wpływu na TB (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: -0,12 µmol/l vs. 1,14 µmol/l w grupie placebo). Ograniczony wpływ leczenia na TB (będący czynnikiem prognostycznym progresji PBC) budzi wątpliwości co do skuteczności klinicznej elafibranoru. Nie zaobserwowano także spójnego efektu klinicznego w przypadku leczenia objawowego (świąd, zmęczenie i jakość życia). Dodatkowo, dane dotyczące odpowiedzi biochemicznej w przypadku monoterapii ocenianej w niniejszym raporcie technologii są skąpe, ze względu na niewielką liczbę pacjentów (z czego jedynie dla 4 z 6 pacjentów dostępne są dane na koniec badania).

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

W głównym badaniu rejestracyjnym zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u ok. 96% pacjentów leczonych elafibranorem i ok. 91% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęstsze TEAE obejmowały:

- w ramieniu interwencji: COVID-19 (28,7%), świąd (20,4%), nieprawidłowy przyrost masy ciała (19,4%) oraz zakażenia układu moczowego, wymioty, biegunka i nudności (po 11,1% każde);
- w ramieniu placebo: COVID-19 (37,7%), świąd (26,4%), nieprawidłowy przyrost masy ciała (18,9%) oraz zakażenia układu moczowego (18,9%), ból pleców (11,3%), zmęczenie (13,2%) i ból głowy (11,3%).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia, które wystąpiły z większą częstością u pacjentów leczonych ocenianą w niniejszym raporcie interwencją niż w grupie przyjmującej placebo (>5 p.p.) obejmowały: wymioty (11,1% vs. 1,9%), nudności (11,1% vs. 5,7%) oraz zaparcia (8,3% vs. 1,9%). Uczestnicy badania leczenia elafibranorem doświadczyli z kolei mniejszej liczby TEAEs (>5 p.p) takich jak: COVID-19 (28,7% vs. 37,7%), zakażenia układu moczowego (11,1% vs. 18,9%), ból pleców (3,7% vs. 11,3%), świąd (20,4% vs. 26,4%), ból (zero pacjentów vs. 7,5%). TESAEs zgłoszono u 11 (10,2%) pacjentów w ramieniu interwencji i 7 (13,2%) pacjentów w ramieniu placebo. W grupie leczonej elafibranorem zareportowane TR TEAEs obejmowały: umiarkowane i ciężkie wodobrzusze, umiarkowane ostre uszkodzenie nerek i ciężką rhabdomiolizę (1 pacjent), umiarkowaną chorobę Leśniowskiego-Crohna i ciężką nagłą utratę słuchu (1 pacjent) oraz umiarkowane drżenie i łagodny parkinsonizm (1 pacjent). Zdarzenia niepożądane o specjalnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) obserwowano częściej u pacjentów leczonych elafibranorem (29,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (26,4%). Ponadto, w grupie otrzymującej elafibranor odnotowano dwa zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z badanym leczeniem. W ramieniu placebo nie odnotowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia w badaniu wspomagającym fazy II (GFT505B-216-1) zgłoszono u 2 (13,3%) pacjentów leczonych elafibranorem w dawce 120 mg/dzień. W żadnej grupie nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które zakończyłyby się zgonem.

Profil zgłaszanych w bazie FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych, który został przedstawiony w badaniu rejestracyjnym.

UWAGI ANALITYKÓW:

Warto zaznaczyć, że dane literaturowe wskazują, że zniszczenie mięśni szkieletowych, powodujące ostrą rhabdomiolizę, było niepokojącym skutkiem ubocznym stosowania fibratów^{30, 31}. Z tego względu niezbędne jest określenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa elafibranoru.

³⁰ A.S.V. Prasad, Biochemistry and Molecular Biology of Mechanisms of Action of Fibrates – An Overview, International Journal of Biochemistry Research & Review 26(2): 1-12, 2019; Article no.IJBCRR.49521. DOI: 10.9734/IJBCRR/2019/v26i230094.

³¹ J. Wu et al. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: Review of 76 published cases and a new case report. Review Eur J Clin Pharmacol; 2009.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

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

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Iqirvo, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych [redacted] [redacted] Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 13.01.2025 r. wynoszącego 1 [redacted] za [redacted] PLN (Tabela nr 007/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-13).

Ze względu na fakt, że jako komparator w badaniu przyjęto placebo, odstąpiono od obliczania kosztów komparatora.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 15. Dane wejściowe - oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 [redacted] [PLN]	[redacted]	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	80	ChPL Iqirvo
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Iqirvo
Liczba cykli terapii	365	ChPL Iqirvo
Cena za mg [PLN]	[redacted]	[redacted]

7.2.3. Wyniki

Tabela 16. Oszacowanie kosztów rocznych terapii ocenianą technologią

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
A	B	C	D	E= BxCxD	F	G=ExF
elafibranor	80	1	365	29 200	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Oszacowanie rocznych kosztów terapii ocenianą technologią

Wariant	Koszt terapii [PLN]
Minimalny (-20% ceny Iqirvo)	
Średni	
Maksymalny (+20% ceny Iqirvo)	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych klinicznych, u docelowej populacji pacjentów rekomenduje się zastosowanie kwasu obetycholowego lub fibratów (off-label). Ponadto, mechanizmy działania fibratów i elafibranoru są podobne. Fenofibrat jest aktualnie refundowany w Polsce w innym wskazaniu. Z tego względu, zdecydowano się na zestawienie kosztów terapii ocenianą w niniejszym raporcie interwencją (elafibranor) oraz kosztów leczenia fenofibratem.

Założenia do oszacowania kosztów terapii fenofibratem:

- Ze względu na fakt, że fibraty w analizowanym wskazaniu stosowane są off-label, dawkowanie fenofibratu przyjęto zgodnie z maksymalną, stosowaną w leczeniu PBC, dawką odnaniezoną w wyniku wyszukiwania trwających/zakończonych badań klinicznych na stronie clinicaltrials.gov.
- Podobnie jak w przypadku elafibranoru, fenofibrat można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z UDCA. Z tego względu, do oszacowań uwzględniono jedynie koszt fenofibratu, zakładając, że UDCA nie będzie stanowił kosztu różnicującego.
- Koszt jednostkowy do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.³², zakładając refundowanie fenofibratu, z poziomem odpłatności bezpłatnie.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt substancji czynnej, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów terapii elafibranorem i fenofibratem

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
A	B	C	D	E= BxCxD	F	G=ExF
Oceniana technologia						
elafibranor	80	1	365	29 200		
Przyjęty komparator						
fenofibrat	200	1	365	73 000	0,003	219,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia fenofibratem wynosi około 220 PLN. Z kolei oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem elafibranoru wynosi ok. PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji koszty zastosowania rekomendowanego przez wytyczne leczenia.

7.3. Model farmakoeconomiczny

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Iqirvo (elafibranor) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA)

³² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 21.01.2024].

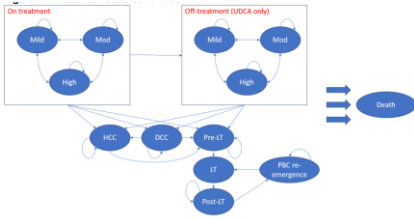
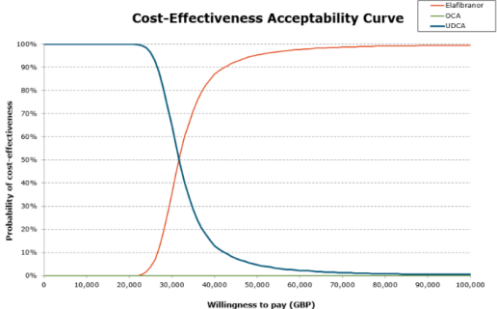
u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.10.2024 roku, a zaktualizowano dnia 24.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Iqirvo*, *elafibranor*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- 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>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku *Iqirvo* (Tabela 19).

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024 Wielka Brytania Link [dostęp: 28.01.2025]	Populacja: dorośli pacjenci z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Typ analizy: analiza kosztów-efektywności. Struktura modelu Markowa składająca się z 10 stanów zdrowia, które podzielone są na dwa komponenty: biomarker PBC oraz choroby wątroby (struktura modelu została przedstawiona na schemacie poniżej).  Dyskontowanie: 3,5%. Horyzont: dożywotni. Perspektywa analizy: brytyjski NHS i PSS (ang. <i>Personal Social Services</i>).	elafibranor vs. OCA oraz elafibranor vs. UDCA	Analiza podstawowa Efekty zdrowotne: • elafibranor: efekt zdrowotny utajniony; OCA: 7,558 QALY; UDCA: 6,383 QALY. Koszty całkowite: • elafibranor: koszt utajniony; OCA: 203 726 (~1 022 868 PLN*); UDCA: 104 283 GBP (~523 584 PLN*). ICER: • elafibranor vs. OCA: dominujący; elafibranor vs. UDCA: 31 762 GBP/QALY (~159 471 PLN*/QALY). Probabilistyczna analiza wrażliwości: Prawdopodobieństwo, że efektywności kosztowej w zależności od progu przedstawia wykres poniżej.  Analiza scenariuszowa Przedstawiono szereg analiz wrażliwości z zastosowaniem różnych scenariuszy, w których ICER dla elafibranoru vs. UDCA wyniósł od 30 749 GBP/QALY (~154 385 PLN*/QALY) do 34 306 GBP/QALY (~172 244 PLN*/QALY). Z kolei w nieutajnionych wynikach dotyczących elafibranoru vs. OCA ICER był dominujący.

* Zgodnie z kursem NBP (Tabela nr 018/A/NBP/2025 z dnia 2025-01-28) wynoszącym 1,00 GBP = 5,0208 PLN; <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 28.01.2025].
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

Analiza NICE dotyczyła porównania elafibranoru z kwasem obeticholowym oraz kwasem ursodeoksycholowym. Dane dotyczące efektów zdrowotnych oraz kosztów dla elafibranoru są utajnione. W scenariuszu podstawowym ICER dla elafibranoru wyniósł 31 762 GBP/QALY (~159 471 PLN/QALY) w porównaniu z UDCA oraz jest dominujący w stosunku do OCA. We wszystkich analizach scenariuszy, ICER dla elafibranoru w porównaniu z UDCA pozostawał poniżej 35 000 GBP/QALY (~175 728 PLN/QALY). Wyniki PSA potwierdziły wyniki analizy deterministycznej i ukazały, że elafibranor jest opłacalny w porównaniu do OCA (po jego cenie katalogowej) przy wszystkich progach gotowości do zapłaty. Wykazano również, że elafibranor jest opłacalny w porównaniu z UDCA przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym ok. 30 000 GBP (~150 624 PLN) za QALY. Komitet podkreślił wysoką niepewność związaną z modelem firmy i długoterminowymi wynikami dla elafibranoru. Zauważył jednak, że najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej były poniżej akceptowalnego przez komisję ICER, nawet po uwzględnieniu wszystkich niepewności. W związku z powyższym, komisja zaleciła elafibranor jako opcję leczenia PBC.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Iqirvo (elafibranor) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA, 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>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2024 r., i zaktualizowano dnia 24.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Iqirvo*, *elafibranor*. Szczegóły wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024 Wielka Brytania Link [dostęp: 24.01.2025]	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.	pozytywna	Elafibranor jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu PBC u dorosłych: • z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA; • u których występuje nietolerancja na UDCA. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna na terapię inne niż kwas obeticholowy, ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie oraz ze względu na fakt, że może nasilać swędzenie u niektórych osób. Wyniki badań klinicznych wskazują, że po 1 roku, większy odsetek chorych przyjmujących elafibranor wykazuje prawidłowe wyniki niektórych testów czynnościowych wątroby niż osoby przyjmujące placebo. Elafibranor nie był bezpośrednio porównywany z OCA. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że więcej osób przyjmujących elafibranor ma prawidłowe wyniki niektórych testów czynności wątroby po 1 roku niż osoby przyjmujące OCA. Wyniki są niepewne.
Healthcare Improvement Scotland, HIS, 2024, Szkocja Link [dostęp: 24.01.2025]	Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u osób dorosłych, które nie tolerują UDCA.	W trakcie.	<u>Przewidywana data publikacji:</u> do potwierdzenia.
All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, AWTTTC, 2024, Walia Link [dostęp: 24.01.2025]	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na kwas ursodeoksycholowy (UDCA).	Wykluczono ze względu na ocenę NICE.	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSC ze względu na ocenę NICE ID6331: Elafibranor w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych.
Canada Drug Agency, CADTH, 2025, Kanada Link [dostęp: 24.01.2025]	Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u osób dorosłych, które nie tolerują UDCA.	W trakcie.	<u>Przewidywana data publikacji:</u> do potwierdzenia.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA, 2025, Niemcy Link Link [dostęp: 24.01.2025]	Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u osób dorosłych, które nie tolerują UDCA.	W trakcie.	<u>Przewidywana data podjęcia decyzji:</u> początek kwietnia 2025 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

Odnaleziono informacje o 3 trwających ocenach: w Kandzie (CADTH), w Szkocji (HIS) i Niemczech (IQWiG; G-BA) oraz jedną pozytywną rekomendację w Wielkiej Brytanii (NICE). Walijski AWTTTC wykluczył produkt leczniczy z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

National Institute for Health and Care Excellence wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna na nowe terapie w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych klinicznych, u docelowej populacji pacjentów rekomenduje się zastosowanie kwasu obeticholowego lub fibratów (*off-label*). Ponadto, mechanizmy działania fibratów i elafibranoru są podobne. Fenofibrat jest aktualnie refundowany w Polsce w innym wskazaniu. Z tego względu, zdecydowano się na zestawienie kosztów terapii ocenianą w niniejszym raporcie interwencją (elafibranor) oraz kosztów leczenia fenofibratem. Należy jednak zaznaczyć, że nie ma dostępnych dowodów na wyższość ani równość pomiędzy technologiami w leczeniu pacjentów z PBC. Z tego względu wskazane byłoby przeprowadzenie badania *head-to-head* z zastosowaniem obu substancji czynnych.

Oszacowany roczny koszt leczenia fenofibratem wynosi około 220 PLN. Z kolei oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem elafibranoru wynosi ok. [REDACTED] PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji [REDACTED] koszty zastosowania rekomendowanego przez wytyczne leczenia.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Analiza *National Institute for Health and Care Excellence* dotyczyła porównania elafibranoru z kwasem obeticholowym oraz kwasem ursodeoksycholowym. Dane dotyczące efektów zdrowotnych oraz kosztów dla elafibranoru są utajnione. W scenariuszu podstawowym ICER dla elafibranoru wyniósł 31 762 GBP/QALY (~159 471 PLN/QALY) w porównaniu z UDCA oraz jest dominujący w stosunku do OCA. We wszystkich analizach scenariuszy, ICER dla elafibranoru w porównaniu z UDCA pozostawał poniżej 35 000 GBP/QALY (~175 728 PLN/QALY). Wyniki PSA potwierdziły wyniki analizy deterministycznej i ukazały, że elafibranor jest opłacalny w porównaniu do OCA (po jego cenie katalogowej) przy wszystkich progach gotowości do zapłaty. Wykazano również, że elafibranor jest opłacalny w porównaniu z UDCA przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym ok. 30 000 GBP (~150 624 PLN) za QALY. Komitet podkreślił wysoką niepewność związaną z modelem firmy i długoterminowymi wynikami dla elafibranoru. Zauważył jednak, że najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej były poniżej akceptowalnego przez komisję ICER, nawet po uwzględnieniu wszystkich niepewności. W związku z powyższym, komisja zaleciła elafibranor jako opcję leczenia PBC.

Ponadto, odnaleziono informacje o 3 trwających ocenach refundacyjnych: w Kandzie (CADTH), w Szkocji (HIS) i Niemczech (IQWiG; G-BA) oraz jedną pozytywną rekomendację w Wielkiej Brytanii (NICE). Walijski AWTTTC wykluczył produkt leczniczy z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

NICE wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna na nowe terapie w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Komparator nie stanowił najlepszej dostępnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (analiza dot. skuteczności klinicznej badanego leku przeprowadzona została wśród pacjentów do 52. tygodniach leczenia, co przy przewlekłej chorobie jaką jest PBC jest okresem krótkim);
- Przeżycie całkowite nie zostało oceniane jako odrębny punkt końcowy. Zgony zostały odnotowane w ramach oceny bezpieczeństwa.
- Zgodnie z protokołem badania, przeżycie bez transplantacji wątroby estymowano z wykorzystaniem dwóch narzędzi – *UK-PBC score* oraz *GLOBE score*, z czego pierwsze narzędzie, zgodnie z oficjalną stroną internetową³³, należy wykorzystywać wpisując pomiary laboratoryjne pacjentów po 12 miesiącach stosowania UDCA z kolei skala *GLOBE* jest międzynarodowym i zwalidowanym narzędziem oceny ryzyka, zdolnym do dokładnej stratyfikacji pacjentów z PBC do wysokiego i niskiego ryzyka³⁴. Należy jednak zaznaczyć, że narzędzia te nie zostały zwalidowane w grupie chorych leczonych elafibranorem;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Według analityków Agencji, komparator nie stanowił najlepszej dostępnej dla docelowej populacji opcji leczenia.

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

- Główne badanie rejestracyjne nie było prowadzone w ośrodkach badawczych w Polsce.
- Rasa biała stanowiła 94% i 87% populacji odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na liczne ograniczenia, w tym m.in. nieznany wpływ ocenianej technologii na przeżycie oraz brak dowodów na poprawę jakości życia pacjentów, analitycy Agencji odstępili od szacowania korzyści zdrowotnych w dłuższym horyzoncie czasowym.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Oszacowany roczny koszt terapii lekiem Iqirvo na jednego pacjenta wyniósł ok. [] PLN.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (zastosowanie placebo jako komparatora, krótki czas obserwacji w badaniu) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

³³ <https://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/> [dostęp: 03.12.2024].

³⁴ <https://www.globalpbc.com/globe> [dostęp: 03.12.2024].

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

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Odsetek zgonów po 6., 12. i 24. miesiącach leczenia.
- Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych po 52. tygodniach.
- Odpowiedź w zakresie cholestazy w 52. tygodniu. zdefiniowana jako $ALP < 1,67 \times GGN$, $TB \leq GGN$ i zmniejszenie aktywności ALP $\geq 15\%$.
- Odsetek pacjentów z normalizacją ALP w 52. tygodniu.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Brak zgonów po 6., 12. i 24. miesiącach leczenia.
- Odsetek pacjentów, którzy musieli zaprzestać stosowanie terapii z powodu wystąpienia poważnych lub nieakceptowalnych działań niepożądanych po 52. tygodniach: poniżej 9%.
- Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w zakresie cholestazy w 52. tygodniu: nie mniej niż 50,5%.
- Odsetek pacjentów z normalizacją ALP w 52. tygodniu: nie mniej niż 14,5%.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Kowdley 2024** KV. Kowdlet et al., Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis, N Engl J Med 2024;390:795-805. DOI: 10.1056/NEJMoa2306185.
- Schattenberg 2021** J.M. Schattenberg et al., A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA, Journal of Hepatology 2021 vol. 74, 1344–1354. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.013.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD 2018** KD. Lindor et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology, Vol. 69, No. 1, 2019.
https://journals.lww.com/hep/fulltext/2019/01000/primary_biliary_cholangitis_2018_practice.32.aspx
- AASLD 2021** KD. Lindor et al., Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology. 2022;75:1012–1013.
https://journals.lww.com/hep/fulltext/2022/04000/primary_biliary_cholangitis_2021_practice.24.aspx
- AWTTC 2024** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/elafibranor/>
- BSG_UKPBC 2018** GM. Hirschfield et al., The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines, Gut 2018;0:1–27. doi:10.1136/gutjnl-2017-315259.
<https://gut.bmj.com/content/67/9/1568.long>
- EASL 2017** EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis, Journal of Hepatology 2017 vol. 67, 145–172.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827817301861?via%3Dihub>
- Hirschfield 2021** GM. Hirschfield et al., A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 15:8, 929-939, DOI: 10.1080/17474124.2021.1945919.
<https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17474124.2021.1945919?needAccess=true>
- HIS 2024** <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elafibranor-iqirvo-full-smc2714/>
- NICE 2024** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11378>
- PTG-E 2018** M. Hartleb i in., Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania sekcji hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), 2/2018
<https://ptg-e.org.pl/wytyczne/choroby-cholestatyczne-u-doroslych-wytyczne-postepowania-sekcji-hepatologicznej-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-2018/>

Pozostałe publikacje

- AWA Ocalvia** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AWA/OT.4231.20.2022_Ocaliva_15092022_BIP_REO_PTR.pdf
- Bezafibrate DrugBank** <https://go.drugbank.com/drugs/DB01393>
- ChPL Iqirvo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Iqirvo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf
- clinicaltrials** <https://clinicaltrials.gov/>
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665?term=NCT04526665&rank=1&tab=results>
- EPAR Iqirvo** European Public Assessment Report Iqirvo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance
<https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html>
- FAERS** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard
<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
- Fenofibrate DrugBank** <https://go.drugbank.com/drugs/DB01039>
- GBD** <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>
- Iqirvo Drugs.com** <https://www.drugs.com/price-guide/iqirvo>
- Komunikat URPL Ocalvia** <https://www.gov.pl/web/urpl/ocaliva-kwas-obetycholowy-zalecenie-cofniecia-pozwolenia-na-dopuszczenie-do-obrotu-produktu-leczniczego-w-unii-europejskiej-z-powodu-niepotwierdzonych-korzysci-klinicznych>
- Li 2022** Y. Lin, Y. Wang, P.-f. Li, PPARα: An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases, Front. Endocrinol 2022. 13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911.
- mp PBC** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.6>
- Murillo Perez 2020** C.F. Murillo Perez et al., Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase, American Journal of Gastroenterology, 2020, 115(7), 1066-1074. doi: 10.14309/ajg.0000000000000557.

NBP	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
NCT03124108	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03124108?intr=Elafibranor&cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis%20%5C(PBC%5C)&rank=1
NCT04526665	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665?intr=Elafibranor&cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis%20%5C(PBC%5C)&rank=4
NCT06016842	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016842?intr=Elafibranor&cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis%20%5C(PBC%5C)&rank=2
NCT06383403	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383403?intr=Elafibranor&cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis%20%5C(PBC%5C)&rank=3
NCT06447168	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447168?intr=Elafibranor&cond=Primary%20Biliary%20Cholangitis%20%5C(PBC%5C)&rank=5
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r
Ocalvia Revocation	Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf
Prased 2019	A.S.V. Prasad, Biochemistry and Molecular Biology of Mechanisms of Action of Fibrates – An Overview, International Journal of Biochemistry Research & Review 26(2): 1-12, 2019; Article no.IJBCRR.49521. DOI: 10.9734/IJBCRR/2019/v26i230094.
Prince 2002	M. Prince et al., Survival and Symptom Progression in a Geographically Based Cohort of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: Follow-up for Up to 28 Years, Gastroenterology (2002), 123 (4), P1044-1051. doi: 10.1053/gast.2002.36027.
Protokół badania	https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/65/NCT04526665/Prot_000.pdf
Prygiel 2017	J. Prygiel, A. Potulska-Chromik, A. Kostera-Pruszczyk, Rabbdomioliza – przyczyny, obraz kliniczny i postępowanie, Neurol Dziec 2017, 26(53), 55-61. DOI: 10.20966/chn.2017.53.411.
RPA 13 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: Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 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 cholegenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-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 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/REK/RP_13_2018_cholestyraminum.pdf
RPA 4 2025	Rekomendacja nr 4/2025 z dnia 13 stycznia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-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: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/REK/2025%2001%2013%20BP%20Rekomendacja%20nr%204_2025%20cholestyramina%20BIP.pdf
RPA 48 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 we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; 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 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/REK/2021_07_06_BP_rekomendacja_nr_48_2021_cholestyraminum.pdf
RPA 75 2015	Rekomendacja nr 75/2015 z dnia 25 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum, kapsułki, 250 mg, 90 kaps. we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/REK/RP_75_2015_Prousan.pdf

RPA 95 2022	Rekomendacja nr 95/2022 z dnia 29 września 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/REK/2022%2009%2029%20BP%20RP%20nr%2095_2022%20Ocaliva%20publikacja%20BIP_REOPTR.pdf
SRP 126 2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2015 z dnia 21 września 2015 roku w sprawie oceny leku Proursan (kwas ursodeoksycholowy), EAN 5909991203924, we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/SRP/U_28_306_150921_stanowisko_126_Proursan_w_ref.pdf
SRP 14 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 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/SRP/U_4_28_180122_stanowisko_14_cholestyraminu_m_import_docelowy.pdf
SRP 3 2025	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w wielu wskazaniach https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/SRP/U_3_20250107_s_3_cholestyramina_import_zacz.pdf
SRP 48 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 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/SRP/U_18_112_26042021_s_48_cholestyraminum_import.pdf
SRP 92 2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2022 z dnia 26 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/SRP/U_38_254_26092022_s_92_Ocaliva_acidum_ob_eticholicum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
Starzyk 2015	K. Starzyk, B. Wożakowska-Kapłon, Objawy mięśniowe w przebiegu stosowania statyn — fakty, mity, rzeczywistość i stanowiska ekspertów, Folia Cardiologica 2015, 10(5), 354–360.
Trivella 2023	J. Trivella, B.V. John, C. Levy, Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment, Hepatology Communications. 2023;7:e0179.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0
VigiAccess	WHO VigiAccess https://vigiaccess.org/
Wu 2009	J. Wu et al. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: Review of 76 published cases and a new case report. Review Eur J Clin Pharmacol; 2009.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Iqirvo is proposed to be indicated for the treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in patients unable to tolerate UDCA.

PBC is a rare, chronic, progressive autoimmune cholestatic liver disease characterised by lymphocytic cholangitis and associated with increased mortality [Hirschfield 2018]. In untreated patients or those with an inadequate response to UDCA, PBC commonly progresses to fibrosis, cirrhosis, liver failure and death unless a liver transplant is received.

Epidemiology

The estimated prevalence of PBC in North America, Europe, and the Asia-Pacific region varies from 1.91 to 40.2 per 100,000 persons and incidence varies from 0.23 to 5.31 per 100,000 persons, with the incidence of PBC increasing over time in North America and Europe [Lv 2021]. PBC predominantly affects women, with a female to male ratio of approximately 9:1, although lower ratios have been reported in some recent studies [Hirschfield 2021; Webb 2021; Marschall 2019; Yoshida 2018; Boonstra 2014]. PBC is typically diagnosed between 40 and 60 years of age, and global estimates suggest that 1 in 1,000 females aged >40 years are living with PBC [EASL 2017].

Aetiology and pathogenesis

PBC is currently considered an autoimmune disease although recently other factors in the pathogenesis of the disease are suggested. All in all, autoimmunity is an important component of the pathogenesis which is poorly understood.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Approximately 60% of patients with PBC are asymptomatic at the time of diagnosis, often having been referred to a hepatologist for abnormal liver tests, most elevated alkaline phosphatase (ALP) or gamma-glutamyl transferase (γGT) noted at the time of a routine health assessment. Patients may also be diagnosed during laboratory evaluations of non-liver autoimmune diseases (e.g. rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome, psoriasis) or investigation of elevated cholesterol or unresolved cholestasis postpartum. Most patients become symptomatic within 10 years of diagnosis [Kumagi 2008]. Initial presentation in symptomatic patients may include fatigue, pruritus, weight loss, right upper quadrant abdominal pain, and sometimes jaundice.

According to practice guidelines (EASL 2017; Lindor 2022; Lindor 2019), a diagnosis of PBC is based on the presence of at least two of three of the following diagnostic criteria: an elevated serum ALP level (>1.5 times the upper limit of normal (ULN)), histologic evidence of chronic nonsuppurative biliary ductal destruction (florid duct lesion), and presence of anti-mitochondrial antibodies (AMA) at a titre of 1:40 or greater [EASL 2017; Lindor 2022; Lindor 2019]. Liver biopsy is generally not required for diagnosis but can be useful in cases where the diagnosis is not clear, such as cases with negative AMA, or those with features suggestive of concurrent or alternative diagnoses such as autoimmune hepatitis or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

In early PBC, patients are usually asymptomatic despite underlying inflammatory injury of small bile ducts with cholangitis, and slight anomalies in serum liver biochemical tests; this phase may continue for decades [EASL 2017; Montano-Loza 2021]. An intermediate phase of PBC follows, where biochemical abnormalities and clinical symptoms of cholestasis may develop, while underlying lesions progress to ductopenia and liver fibrosis; this phase can continue for up to 10 years or more [Montano-Loza 2021]. In late stage PBC, patients may develop progressive jaundice, portal hypertension, and liver failure, sometimes deteriorating over the span of 2 to 4 years and progressing to liver-related death in the absence of liver transplant. Hepatocellular carcinoma also may develop in advanced stage PBC [EASL 2017; Montano-Loza 2021]. In patients with advanced PBC and jaundice, fat-soluble vitamin malabsorption may occur due to a decrease in biliary secretion of bile acids [Lindor 2019].

In PBC, ALP increases with disease progression, as does bilirubin in more advanced disease, and together are, in clinical practice, both associated with worse long-term clinical outcomes [Lammers 2014]. As PBC advances, ALT and AST may also be elevated due to hepatocellular damage secondary to cholestasis.

Nearly all patients with PBC will become symptomatic during the course of their disease. Pruritus and fatigue are the most frequent symptoms [EASL 2017; Lindor 2019]. Other common symptoms include sicca complex, abdominal pain, arthralgia, restless legs, sleeplessness, depression and cognitive dysfunction.

Pruritus affects up to 70% of patients with PBC and can contribute to substantial morbidity [EASL 2017; Lindor 2019]. Because pruritus follows the circadian rhythm and is often worse at night, patients with PBC may also suffer from diminished sleep quality, leading to increased fatigue and a negatively impacted QoL [Mayo 2023]. Pruritus may occur during early stages of the disease and may continue to persist even in patients with biochemical response or normalisation of ALP following treatment with UDCA.

Fatigue affects up to 80% of patients with PBC, and also negatively affects QoL. Fatigue often interferes with the patient's ability to perform activities of daily living and is characterised by diminished mental and physical capacity [Levy 2023]. While pruritus may improve with liver transplantation, fatigue may persist even after liver transplantation [Carbone 2013].

Management

The only approved medical therapies in the United States (US) and Europe for the treatment of PBC are UDCA, a hydrophilic, noncytotoxic bile acid [Hirschfield 2015; Shi 2006] and obeticholic acid (OCA, Ocaliva), a semi-synthetic analogue of the primary bile acid chenodeoxycholic acid, which selectively activates the nuclear hormone receptor farnesoid X receptor [Hirschfield 2015; UDCA SmPC; UDCA USPI; OCA SmPC; OCA USPI].

UDCA at a daily dose of 13 to 15 mg/kg/day is the only approved first-line therapy for the treatment of PBC [EASL 2017; Lindor 2019]. Treatment with UDCA has been shown to improve liver biomarkers of response, slow disease progression, and improve transplant-free survival [Corpechot 2011]. However, up to 40% of patients treated with UDCA have an inadequate response, and such patients remain at high risk of disease progression and have reduced transplant-free survival rates compared to those classified as UDCA responders. Despite ongoing therapy, 26% to 44% of patients with ALP $>1.67 \times \text{ULN}$ progress to liver transplant or death over 15 years [Lammers 2014; Murillo-Perez 2020]. Furthermore, treatment with UDCA has not demonstrated an effect on the onset or amelioration of symptoms, including pruritus or fatigue [Trivella 2023], and it is estimated that between 3% to 5% of patients with PBC are UDCA intolerant [Invernizzi 2017].

OCA is the only approved second-line therapy for the treatment of PBC [EASL 2017, Lindor 2019]. OCA was approved by the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) in 2016 for treatment of PBC in combination with UDCA in patients with an inadequate response to treatment with UDCA, or as monotherapy in patients who are unable to tolerate UDCA [OCA USPI; OCA SmPC]. However, the efficacy of OCA as second-line therapy is incomplete, with only up to 47% of patients treated with OCA, alone or in combination with UDCA, achieving biochemical response (ALP $<1.67 \times \text{ULN}$ and $\geq 15\%$ decrease from baseline and normal total bilirubin levels) compared to 10% treated with placebo, and only 4% achieving ALP normalisation [FDA OCA Review 2016; Nevens 2016]. Furthermore, use of OCA has also been shown to exacerbate pruritus. In a phase III study with OCA, events of severe pruritus were reported in 23% of patients in the OCA 10 mg arm, 19% of patients in the OCA 5 mg to 10 mg arm, and 7% of patients in the placebo arm, while treatment discontinuations due to pruritus occurred more often with OCA than with placebo [Nevens 2016; OCA USPI]. As a result, initiation of OCA at a starting dose of 10 mg once daily is not recommended due to the increased risk of pruritus, and patients with intolerable pruritus due to OCA may need additional management strategies such as bile acid binding resins, antihistamines, dose reduction, reduced dosing frequency, and/or temporary dose interruption [OCA USPI, OCA SmPC]. In addition, post marketing reports in patients treated with OCA [Eaton 2020; Roberts 2020] have restricted its use in patients with PBC and cirrhosis due to reported event of liver injury leading to hepatic decompensation and liver failure [OCA USPI; OCA SmPC].

Fibrates, which are commonly used for the treatment of dyslipidaemia, are used off-label for the treatment of chronic cholestatic diseases such as PBC. Bezafibrate is commonly used off label as a second-line therapy in Europe, while fenofibrate is the most frequently used fibrate in the US. In a randomised, double-blind, placebo-controlled study in 100 patients with PBC and an inadequate response to UDCA, 24 months of treatment with bezafibrate led to a complete biochemical response in 31% of the patients treated with bezafibrate compared to 0% treated with placebo ($p < 0.001$) [Corpechot 2018]. Less robust evidence exists to support the use of fenofibrate as a second-line therapy in PBC.

Currently approved therapies for the treatment of PBC have not demonstrated a beneficial effect on the most common symptoms experienced by patients with PBC, pruritus and fatigue. For pruritus, cholestyramine, rifampicin, naltrexone, and sertraline have been recommended in a stepwise approach according to established guidelines [EASL 2017, Lindor 2019]. In a small study of 21 days duration, off-label use of bezafibrate for cholestatic pruritus due to PBC, primary sclerosing cholangitis and secondary sclerosing cholangitis demonstrated greater reduction in moderate to severe pruritus compared to placebo [de Vries 2021], while evidence supporting an anti-pruritic effect for fenofibrate is less robust. For fatigue, despite the significant burden, no effective therapies have been described to date [Levy 2023].

Unmet medical need

Despite the availability of approved medical therapies for PBC, there is a unmet need for additional therapies given the large percentage of non-responders to UDCA at high risk of progression to end stage liver disease, and the limited therapies available to treat the symptoms of pruritus and fatigue that have a major impact on patient QoL.

According to the latest guidelines, those with an inadequate response after 12 months of first line therapy should be considered for second-line therapy due to the increased risk of progressive liver disease [EASL 2017; Lindor 2019]. However, a potential limitation of this step-up approach to patient management is that those at the highest risk of disease progression (i.e. those that do not respond to first-line therapy) wait the longest to receive effective treatment [Carbone 2018]. The early addition of second-line therapy in patients with an inadequate response to first-line therapy becomes especially important when trying to prevent progression of PBC [Liu 2023].

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: pierwotne zapalenie dróg żółciowych – wybrane fragmenty

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, PTG-E 2018 Polska Link	PIERWOTNE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH Leczenie W leczeniu PBC stosuje się przewlekłe UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę i jest to jedyna zarejestrowana farmakoterapia w tej chorobie. W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem czy bezafibratem. Rola kwasu obeticholowego, w świetle wyników prowadzonego w Europie badania klinicznego III fazy, wydaje się ograniczona zarówno u chorych we wczesnych fazach choroby i bez świądu skóry, jak i w stadium marskości wątroby. Nadal nie ma ustalonego postępowania u chorych nieodpowiadających w sposób zadawalający na terapię UDCA. Ostatnie badania wskazują, że bezafibrat lub kwas obeticholowy mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC. Schyłkowa niewydolność wątroby marskiej jest leczona przeszczepieniem wątroby. Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby Niewydolność wątroby marskiej (MELD > 15 punktów, Child-Pugh ≥ B7) z powikłaniami nadciśnienia wrotnego jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby, podobnie jak w przypadku innych przewlekłych chorób wątroby. W PBC należy jednak rozważać tę formę terapii także w sytuacji utrzymującej się hiperbilirubinemii > 3 mg/dl (50 µg/dl) i/lub uporczywego świądu skóry (po wyczerpaniu możliwych form leczenia). W czasie 10 lat po zabiegu ryzyko nawrotu PBC w narządzie przeszczepionym wynosi 15-25%. Zalecaną i bezpieczną formą terapii jest wtedy UDCA w dawce standardowej 13-15 mg/kg/dobę. Rekomendacje • Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i schyłkowej niewydolności wątroby. • Leczeniem pierwszej linii w PBC jest UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę. • Po 6-12 miesiącach stosowania UDCA u każdego chorego z PBC ocenia się odpowiedź na leczenie oraz ryzyko progresji choroby. • Przewlekła hiperbilirubinemia > 3 mg/dl oraz niewydolność wątroby z istotnym nadciśnieniem wrotnym nakazują rozważenie transplantacji wątroby. POZAWĄTROBOWE OBJAWY PRZEWLEKŁEJ CHOLESTAZY I METODY ICH LECZENIA Świąd skóry Rekomendacje • 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 nalmefen. 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. Przewlekłe zmęczenie Rekomendacje

	• Przed rozpoznaniem przewlekłego zmęczenia jako objawu cholestatycznej choroby wątroby należy wykluczyć niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, cukrzycę, zaburzenia snu, niepożądane działania stosowanych leków, depresję oraz hipoksemię. • Postępowanie z chorymi skarżącymi się na przewlekłe zmęczenie w warunkach braku skutecznej farmakoterapii opiera się na opracowaniu indywidualnej strategii radzenia sobie z tym problemem, czasem przy współudziale psychologa. • Przewlekłe zmęczenie nie ustępuje po trans-plantacji wątroby, dlatego nie stanowi niezależnego kryterium kwalifikacyjnego do tej metody leczenia. Zespół suchości błon śluzowych Rekomendacje • Zespół suchości obejmujący zapalenie spojówek, suchość śluzówek jamy ustnej, gardła i narządu rodneg u kobiet często pojawia się w przewlekłych chorobach cholestatycznych wątroby i może w sposób istotny upośledzać ja-kość życia. • Metodą leczenia są sztuczne łzy, preparaty nawilżające jamę ustną, a w suchości śluzówek na- rządu rodneg środki nawilżające oraz kremy zawierające estrogeny. Osteoporoza Rekomendacje • Pacjenci z cholestatycznymi chorobami wątroby, zwłaszcza z PBC, wymagają wstępnej oceny ryzyka osteoporozy. • Preferowaną metodą oceny gęstości kości jest technika podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego – DEXA. Badanie to należy wykonać w momencie rozpoznania PBC i powtarzać w odstępach 1-4 letnich w zależności od nasilenia cholestazy i obecności innych czynników ryzyka osteoporozy (papierosy, siedzący tryb życia, niska masa ciała). W przypadku T-score <-1,5 zaleca się włączenie leczenia farmakologicznego (bisfosfoniany). • U wszystkich pacjentów z cholestatyczną chorobą wątroby należy rozważyć profilaktyczną suplementację wapnia (przy braku kamicy nerkowej) i witaminy D3 pod kontrolą jej surowiczego stężenia. Hipowitaminozy Rekomendacje • W chorobach cholestatycznych wątroby może występować niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W przypadku klinicznego podejrzenia hipowitaminozy oraz u chorych z długotrwałą żółtaczką należy oznaczyć stężenia witamin w surowicy z intencją rozpoczęcia ich suplementacji. Hiperlipidemia Rekomendacje • Hipercholesterolemia często występuje w przewlekłych chorobach cholestatycznych wątroby, lecz jej obecność nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. • Chorzy z PBC z towarzyszącą hipercholesterolemią nie wymagają leczenia statynami, jeśli stężenie LDL-cholesterolu nie jest zwiększone i nie stwierdza się czynników ryzyka miażdżycy.
European Association for the Study of the Liver, EASL 2017 Europa Link	Treatment: Therapies to slow disease progression Recommendation 19. EASL recommends oral UDCA at 13–15 mg/kg/day as the first-line pharmacotherapy for all patients with PBC. UDCA is usually continued for life (I, 1). 20. In a phase III study, evidence of biochemical efficacy of oral OCA has been demonstrated in patients with ALP $[1.67 \times \text{ULN}]$ and/or bilirubin elevated $<2 \times \text{ULN}$. Oral OCA has been conditionally approved for patients with PBC in combination with UDCA for those with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in those intolerant to UDCA. EASL suggests considering its use in such patients (initial dose 5 mg; dose titration to 10 mg according to tolerability at six months) (I, 2). 21. Data from phase III randomised trials for budesonide (in non-cirrhotic patients), and bezafibrate, both in combination with UDCA, are not yet published; EASL suggests currently a recommendation for therapy cannot be made (II-2, 2). Management of symptoms and extrahepatic-hepatic manifestations Recommendations 26. EASL recommends the evaluation of all patients for the presence of symptoms, particularly pruritus, sicca complex and fatigue. Whilst end-stage liver disease is associated with progressive symptom burden, severity of symptoms does not necessarily correlate with stage of disease in PBC (III, 1). <u>Pruritus</u> 27. EASL recommends treating pruritus using a step wise approach. Patients with severe pruritus may have an aggressively ductopenic variant of PBC, with a poor prognosis. EASL recommends the referral of these patients to an expert centre (III, 1). 28. Given its favourable safety profile, EASL recommends cholestyramine as the first-line therapy for pruritus, despite its limitations. Attention should be paid to avoid interaction with other medications as a result of its anionic binding resin properties (II-2, 1). 29. EASL recommends rifampicin as a second-line therapy for pruritus, usually at a dose of 150 mg–300 mg daily. EASL recommends monitoring serum liver tests after initial use (at 6 and 12 weeks following drug initiation) and following dose increase, because of potential hepatotoxicity The agent should be stopped if toxicity is observed (II-2, 1). <u>Fatigue</u>

	30. EASL recommends seeking and treating associated and alternate causes of fatigue, particularly anaemia, hypothyroidism and sleep disturbance (III, 1). 31. EASL suggests advising patients with fatigue (which in some may be debilitating) on developing coping strategies, including the avoidance of social isolation, which can compound effects of fatigue (III, 2). <u>Sicca complex</u> 32. Sicca symptoms can be significant and reduce patient QoL; where appropriate EASL recommends considering patients for referral to expert clinicians (III, 1). <u>Miscellaneous</u> 33. EASL recommends referring patients with symptoms resistant to medical therapy for specialist management, regardless of disease severity (III, 1). Management of complications of liver disease Recommendations <u>Osteoporosis</u> 34. EASL recommends considering the risk for osteoporosis in all patients with PBC (III, 1). 35. As part of evaluating the risk of osteoporosis, EASL recommends considering the use of DEXA to assess bone mineral density at presentation and at follow-up where indicated (III, 1). 36. EASL suggests supplementing patients with PBC with calcium and vitamin D, according to local practice (III, 2). 37. Bisphosphonates are safe and effective treatments for patients with PBC and significantly elevated fracture risk from osteoporosis but EASL recommends caution when using them in patients with varices. EASL recommends therapy initiation following specific osteoporosis guidelines (II-2, 1). <u>Fat-soluble vitamin substitution</u> 38. Fat-soluble vitamin malabsorption can occur in patients with PBC, particularly those with prolonged jaundice. EASL suggests that supplementation should be considered on an individual basis (III, 2). <u>Hyperlipidaemia</u> 39. Hyperlipidemia is a feature of cholestasis, for which there is no substantial evidence to support an elevated cardiovascular risk in patients with PBC. In the subgroup of patients with PBC and metabolic syndrome (with high cholesterol, low HDL cholesterol and high LDL cholesterol levels), EASL suggests considering a pharmacologic approach with cholesterol-lowering agents on a case-by-case basis; treatment is not contraindicated (III, 2). <u>Varices</u> 40. EASL suggests that the Baveno-VI guidelines for screening and management of varices apply equally to patients with PBC (III, 2). <u>Liver transplantation</u> 42. EASL recommends considering patients for transplant assessment when they present with complications of cirrhosis, markers of disease severity (e.g. persistent elevated bilirubin values [50 mmol/L or 3 mg/dl] or MELD[15], or severe medically resistant pruritus. EASL recommends that listing for transplantation should follow local (usually national) guidelines (II-2, 1). 43. EASL suggests that in patients with proven or likely recurrent PBC post liver transplant, the use of UDCA is safe and can improve liver biochemistry (II-2, 2). Grade of evidence: I - Randomised controlled trials II-1 – Controlled trials without randomisation II-2 – Cohort or case-control analytic studies II-3 – Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments III – Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology Grade of recommendation 1 – Strong recommendation: Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost 2 – Weaker recommendation: Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption
American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD 2018 i 2021 USA Link Link	THERAPY FOR PBC Guidance Statements: • UDCA in a dose of 13 to 15 mg/kg/day orally is recommended for patients with PBC who have abnormal liver enzyme values regardless of histologic stage. • For patients requiring bile acid sequestrants, UDCA should be given at least 1 hour before or 4 hours after the bile acid sequestrant. • Biochemical response to UDCA should be evaluated at 12 months after treatment initiation to determine whether patients should be considered for second-line therapy. • Patients who are inadequate responders to UDCA (Table 1) should be considered for treatment with OCA, starting at 5 mg/day. • Fibrates can be considered as off-label alternatives for patients with PBC and inadequate response to UDCA. • Use of OCA and fibrates is discouraged in patients with decompensated liver disease (Child-Pugh-Turcotte B or C).

TABLE 1. Assessing Biochemical Response

Arranged by year	Response criteria
Rochester I ⁽⁷⁸⁾	ALP 2× ULN
Barcelona ⁽⁶⁰⁾	Reduction in ALP 40% from baseline or normalization of ALP
Paris I ⁽¹⁴⁹⁾	ALP 3× ULN; AST 2× ULN; and TB 1 mg/dL
Rotterdam ⁽¹⁵⁰⁾	TB <1× ULN and albumin >1× LLN
Toronto ⁽¹⁵¹⁾	ALP 1.67× ULN
Paris II ⁽¹⁵²⁾	ALP 1.5× ULN; AST 1.5× ULN; and TB 1 mg/dL
Rochester II ⁽⁷⁹⁾	ALP 2× ULN
Global ⁽⁷⁷⁾	ALP 2× ULN

MANAGEMENT OF SYMPTOMS

Guidance Statements:

- Anion-exchange resins should be used as initial therapy for patients with PBC who have pruritus.
- The following agents can be used for pruritus refractory to anion-exchange resins:
 - a. Rifampicin 150 to 300 mg twice daily.
 - b. Oral opiate antagonists such as naltrexone titrated to a dose of 50 mg daily
 - c. Sertraline 75 to 100 mg daily.
- Management of dry eyes can include the following:
 - a. Artificial tears should be used initially.
 - b. Pilocarpine or cevimeline can be used in patients for whom symptoms are refractory to artificial tears.
 - c. Cyclosporine or lifitegrast ophthalmic emulsion can be used in those whose disease is refractory to other agents, preferably under the supervision of an ophthalmologist.
- The following therapies should be used for xerostomia and dysphagia:
 - a. Over-the-counter saliva substitutes can be tried.
 - b. Pilocarpine or cevimeline can be used if patients remain symptomatic despite saliva substitutes.

Aktualizacja z 2021 r. względem wytycznych z 2018 r.:

- Fibrates can be considered as off-label alternatives for patients with PBC and inadequate response to ursodeoxycholic acid, although fibrates are discouraged in patients with decompensated liver disease.
- OCA is contraindicated in patients with advanced cirrhosis. This is defined as cirrhosis with current or prior evidence of liver decompensation (e.g., encephalopathy, coagulopathy) or portal hypertension (e.g., ascites, gastroesophageal varices, or persistent thrombocytopenia). Furthermore, we would recommend careful monitoring of any patient with cirrhosis, even if not advanced, receiving OCA.

The British Society of
Gastroenterology/UK-
PBC, 2018

Wielka Brytania

[Link](#)

RECOMMENDATION 18

We recommend that oral UDCA at 13–15 mg/kg/day is used as the first-line pharmacotherapy in all patients with PBC. If tolerated, treatment should usually be life-long. (Strong; High)

RECOMMENDATION 19

In patients with an inadequate response to UDCA (or UDCA intolerance) as defined by ALP >1.67 × ULN and/or elevated bilirubin <2 × ULN, the addition of OCA (initial dose 5 mg/day, titrating to 10 mg/day at 6 months if tolerated) has been associated with improvements in biochemical surrogates of disease activity reasonably likely to predict improved outcomes. We recommend, in keeping with the NICE evaluation of OCA, that the addition of OCA for patients with an inadequate response to UDCA, or intolerant of UDCA, is considered. We recommend dose adjustment in patients with advanced liver disease as per the drug label, and careful evaluation of potential benefits and risks, as well as monitoring, in patients with very advanced liver disease (Child Pugh A liver disease with portal hypertension; Child Pugh B and C liver disease). (Strong; Low)

RECOMMENDATION 20

We recommend all patients should be evaluated for the presence of symptoms, particularly fatigue and itch. Clinicians should recognise that the severity of symptoms does not correlate with stage of disease. (Strong; Moderate)

RECOMMENDATION 21

We recommend, given the safety profile of bile acid resins, that cholestyramine remains the first-line therapy for pruritus and should be taken separately to UDCA to avoid interaction. (Strong; Low)

RECOMMENDATION 22

We recommend that rifampicin can be a safe and effective secondline therapy for pruritus; prescribers must, however, evaluate the risks and benefits of use and ensure appropriate monitoring for side effects. (Strong; Moderate)

RECOMMENDATION 23

	We recommend that alternative causes of fatigue should be sought and treated. (Strong; Moderate) RECOMMENDATION 24 We suggest that patients with symptoms resistant to medical therapy should be referred for specialist management regardless of disease severity. (Weak; Moderate) RECOMMENDATION 25 We recommend that, in all patients with bilirubin >50 µmol/L (including those treated with UDCA) or evidence of decompensated liver disease, consideration should be made regarding suitability for liver transplantation through discussion with a hepatologist linked to a liver transplant programme. (Strong; High) RECOMMENDATION 26 We recommend that, in patients where cirrhosis is suspected, HCC surveillance should be carried out according to NICE guidelines. (Strong; Moderate) RECOMMENDATION 27 We recommend that patients with suspected portal hypertension should be screened for gastro-oesophageal varices according to BSG guidelines. (Strong; Moderate) RECOMMENDATION 28 We recommend that ascites and hepatic encephalopathy should be treated as in standard practice. (Strong; Moderate) RECOMMENDATION 29 We recommend that liver transplantation can be an effective treatment for advanced PBC and eligibility should be assessed in line with national guidelines. (Strong; Moderate) RECOMMENDATION 30 We recommend that pruritus refractory to all medical therapy can be an indication for liver transplantation in highly selected patients regardless of disease stage. (Strong; High) RECOMMENDATION 31 We recommend that fatigue is not an indication for liver transplantation in patients not meeting established UK liver transplant minimal listing criteria. (Strong; Moderate) RECOMMENDATION 32 We recommend that all patients with PBC should have a risk assessment for osteoporosis. Treatment and follow-up should be according to national guidelines. (Strong; High) Evidence levels: The recommendations are based on the GRADE classification system (Strong/Weak; quality of evidence: High/Moderate/Low/Very low). GRADE classifies recommendations as strong or weak. Strength of recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, quality of evidence, variability in values and preferences, and resource use. The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted. The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted. The higher the costs of an intervention—that is, the greater the resources consumed—the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted. Strong recommendations mean that most informed patients would choose the recommended management and that clinicians can structure their interactions with patients accordingly. Weak recommendations mean that patients' choices will vary according to their values and preferences, and clinicians must ensure that patients' care is in keeping with their values and preferences.
Hirschfield 2021 Konsensus ekspertów, Europa i Kanada Link	Initiating of first-line UDCA therapy - All patients diagnosed with PBC should be offered firstline therapy with oral UDCA in a weight-based manner at a dose of 13–15 mg/kg/day. UDCA should be continued for life if tolerated. UDCA has been shown to improve long-term clinical outcomes. Identifying patients who require second-line therapy and initiating second-line therapy - Since PBC is a heterogeneous disease and UDCA is not sufficiently beneficial for all patients. Patients with an insufficient response to UDCA are at higher risk of disease progression [1]. Therefore, these patients should be considered for second-line therapy. - Some patients may not tolerate UDCA despite reintroduction with reduced dose and slow uptitration. Such patients should also be offered alternative therapy, with recognition that OCA is also indicated as monotherapy for patients intolerant of UDCA. The use of OCA in Child-Pugh B and C liver disease is not likely to be beneficial where transplant is the best intervention if indicated. It is highly unlikely that the risk-benefit assessment would ever favor its use. Initiation of second-line therapy - OCA is currently the only licensed therapy for patients with PBC who are intolerant or inadequately responding to UDCA [4] (Figure 5). The EASL guidelines provide other options for second-line therapy including unlicensed therapies such as fibrates, which may also be considered for other reasons. Enrollment into clinical trials is a further option for patients to consider. - Symptoms, mainly pruritus, should be assessed and managed before initiating treatment with second-line therapy. OCA treatment may exacerbate preexisting pruritus; most patients, however, tolerate therapy well if pruritus is well controlled prior to starting treatment.

	• <i>The use of second-line therapies can be enhanced by consultation with expert PBC clinical centers. This offers the opportunity for individualized review of patient management, and guidance for treatment considerations, which continue to evolve based on clinical trial data, as well as case-series.</i>
--	--

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 22. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących elafibranor w leczeniu PBC

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT03124108: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor at Doses of 80 mg and 120mg After 12 Weeks of Treatment in Patients With Primary Biliary Cholangitis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid	II	Zakończone	druga	05.04.2017	31.10.2018	31.10.2018	45	Link	21.04.2017
bd	NCT06016842: A Phase III Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC)	III	Rekrutuje	druga	31.08.2023	05.2029	05.2030	- (szacowana liczba uczestników: 276)	Link	-
bd	NCT06383403: A Phase IIIb Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Effect of Elafibranor 80 mg on Normalisation of Alkaline Phosphatase in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid.	III	Rekrutuje	druga	09.07.2024	31.10.2026	31.10.2026	- (szacowana liczba uczestników: 72)	Link	-
bd	NCT04526665: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-label Long Term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg in Patients With Primary Biliary Cholangitis With Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid	III	Aktywne, nie rekrutuje	druga	24.09.2020	01.06.2023	01.12.2028	161	Link	05.09.2024

bd	NCT06447168: Prospective Non-interventional, Phase IV Multicentre Study to Assess the Effectiveness, Safety and Tolerability of Elafibranor 80 mg/Day in Participants With Primary Biliary Cholangitis Receiving Treatment in a Real-world Setting.	nd	Rekrutuje	nd	31.10.2024	15.07.2029	15.07.2029	- (szacowana liczba uczestników: 424)	Link	-
----	---	----	-----------	----	------------	------------	------------	---	----------------------	---

bd – brak danych; nd – nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 10.10.2024].

11.4. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Iqirvo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Iqirvo or elafibranor	117
#2	primary biliary cholangitis or biliary cirrhosis or biliary liver cirrhosis or primary biliary cholangitides or primary biliary cholangitides or chronic nonsuppurative destructive cholangitis or primary biliary cirrhosis or obstructive liver cirrhosis	21 231
#3	#1 and #2	29

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Iqirvo w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Iqirvo or elafibranor	38
#2	primary biliary cholangitis or biliary cirrhosis or biliary liver cirrhosis or primary biliary cholangitides or primary biliary cholangitides or chronic nonsuppurative destructive cholangitis or primary biliary cirrhosis or obstructive liver cirrhosis	2 099
#3	#1 and #2	19

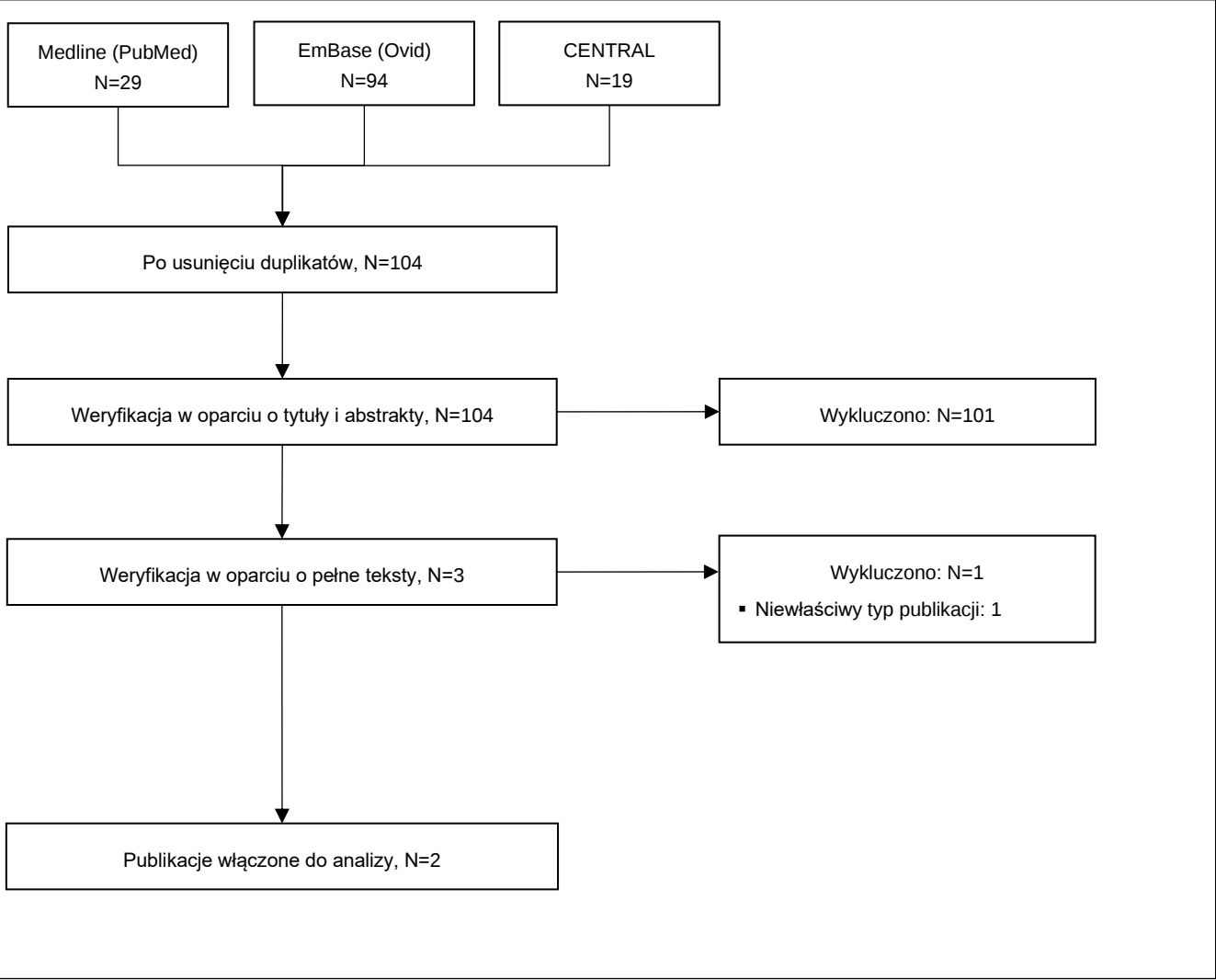
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Iqirvo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Iqirvo or elafibranor).af.	591
#2	(primary biliary cholangitis or biliary cirrhosis or biliary liver cirrhosis or primary biliary cholangitides or primary biliary cholangitides or chronic nonsuppurative destructive cholangitis or primary biliary cirrhosis or obstructive liver cirrhosis).af.	21 782
#3	1 and 2	94

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

11.5. Diagram selekcji publikacji



11.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Iqirvo (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 873 952
#2	(Iqirvo) OR (elafibranor)	117
#3	(#1) AND (#2)	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.7. Diagram selekcji HTA

