



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Kayfanda (odewiksybat)**
we wskazaniu
leczenie świądu u chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10 Q44.7)
Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.6.2025

Data ukończenia: 19.11.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (IPSEN POLAND sp. z o. o.).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: IPSEN POLAND sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Mirum Pharmaceuticals International B.V., IPSEN POLAND sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Mirum Pharmaceuticals International B.V., IPSEN POLAND sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALGS	zespół Alagille'a (Alagille syndrome)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CDA-AMC (wcześniej CADTH)	Canada's Drug Agency (wcześniej: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBAT	inhibitor transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ileal bile acid transporter)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
µg / mcg	mikrogram
MD	różnica średnich (mean difference)
MRX	maraliksibat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
ODV	odewiksybat – wnioskowana technologia lekowa
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PFIC	postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (progressive familial intrahepatic cholestasis)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

QoL	jakość życia
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SoC	leczenie standardowe/terapia standardowa (standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
UCZ	urzędowa cena zbytu
UDCA	kwas ursodeoksycholowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	22
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	23
4.2. Główne narzędzia zastosowane do pomiaru punktów końcowych	25
4.2.1. Narzędzie PRUCISION	25
4.2.2. Kwestionariusz CXS	25
4.2.3. Kwestionariusze dot. oceny jakości życia	25
4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.3.1. Wyniki analizy skuteczności ODV vs PLC	26
4.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ODV vs PLC	33
4.3.3. Wyniki fazy przedłużonej – badanie ASSERT-EXT	34
4.3.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ODV vs MRX: porównanie pośrednie	35
5. Ocena analizy ekonomicznej	40
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2. Wyniki analizy progowej	42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	42
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	43
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	44
6. Ocena analizy wpływu na budżet	45
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	45
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	45
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	45

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	46
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	48
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	48
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	49
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	50
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	53
10.	Źródła	54
11.	Załączniki.....	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z 25.08.2025
Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię PLR.4500.1022.2025.22.DWI / PLR.4500.1023.2025.22.DWI /
wniosku wraz z analizami PLR.4500.1024.2025.21.DWI / PLR.4500.1025.2025.21.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kayfanda (odewiksybat), 200 µg, 30 kapsulek twardych, GTIN 03582180003288;
 - Kayfanda (odewiksybat), 400 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003295;
 - Kayfanda (odewiksybat), 600 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003301;
 - Kayfanda (odewiksybat), 1200 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003318.
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku ≥6 m.ż., w ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10 Q44.7)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca: 1292.0, Odewiksybat

Proponowana cena zbytu netto:

[Redacted area]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

Wnioskodawca:

IPSEN POLAND sp. z o. o.
ul. Chmielna 73
00-801 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Kayfanda (odewiksybat), we wskazaniu: leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku ≥ 6 miesięcy życia (m.ż.), w ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10 Q44.7)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme) [REDACTED] Kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa prawidłowe. Analitycy Agencji zaznaczają, że [REDACTED]

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Kayfanda (odewiksybat) [zł]

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS	kaps. twarde 200 µg	10 209,78	11 026,56	11 688,16	11 688,16	bezpłatnie	0
	kaps. twarde 400 µg	20 419,56	22 053,12	23 376,31	23 376,31	bezpłatnie	0
	kaps. twarde 600 µg	30 629,34	33 079,69	35 064,47	35 064,47	bezpłatnie	0
	kaps. twarde 1200 µg	61 258,68	66 159,37	68 319,37	68 319,37	bezpłatnie	0
z RSS	kaps. twarde 200 µg						
	kaps. twarde 400 µg*						
	kaps. twarde 600 µg						
	kaps. twarde 1200 µg						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

* propozycja RSS uzupełniona w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych

Problem zdrowotny

Zespół Alagille'a (ALGS, ang. Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyżyłkowych przewodów żółciowych. Przewlekły świąd skóry jest jednym z najbardziej uciążliwych objawów, znacznie obniżającym jakość życia pacjentów, w tym niemowląt i małych dzieci. Leczenie obejmuje zarówno metody farmakologiczne (np. kwas ursodeoksycholowy – UDCA, rifampicyna, cholestyramina), jak i nefarmakologiczne, a w przypadkach opornych rozważa się zabiegi chirurgiczne lub przeszczep wątroby. Nowoczesne terapie, takie jak selektywne inhibitory transportera kwasów żółciowych (IBAT), wykazują obiecujące wyniki w redukcji świądu u dzieci od 3. miesiąca życia i są przedmiotem intensywnych badań klinicznych.

Częstość występowania ALGS szacowana jest na 1:30 000 do 1:50 000 żywych urodzeń. W Polsce brak jest dokładnych danych epidemiologicznych, a mając na uwadze proporcje populacyjne, szacuje się, że choroba ta może dotyczyć kilkudziesięciu do kilkuset dzieci w skali kraju. ALGS częściej występuje u osób z mutacją w genie JAG1 (ok. 90% przypadków) lub rzadziej NOTCH2.

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby wątroby i wad układu sercowo-naczyniowego. W starszym wieku częściej ujawniają się choroby nerek i malformacje naczyniowe, częściej też występują udary mózgu.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne dla wnioskowanego leku Kayfanda (odewiksybat, ODV) stanowią obecnie przeciwsłupowe leczenie standardowe (SoC) oraz refundowany od 1 lipca 2025 r. inhibitor IBAT – maraliksytat (MRX) w programie lekowym B.175.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie prof. Jarosława Reguły – Konsultanta Krajowego w dz. gastroenterologii oraz prof. Mieczysławy Czerwionki-Szaflarskiej – Konsultant Krajowej w dz. gastroenterologii dziecięcej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Czerwionka-Szaflarska odniosła się jedynie do treści programu lekowego uznając jego zasadność i podkreślając, że decydującym dla ALGS parametrem jest pomiar stężenia kwasów żółciowych.

Prof. Reguła podkreśla natomiast, że wnioskowana technologia powinna być refundowana mając na uwadze, że ALGS to choroba ultrarzadka a stosowane obecnie leczenie standardowe (UDCA/ryfampicyna) często jest nieskuteczne. Konsultant zaznacza, że jedyną opcją terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu są inhibitory IBAT (jak ODV). Chociaż alternatywną technologią wobec leczenia świądu dla chorych z ALGS może być też skomplikowana i kosztowna procedura przeszczepienia wątroby.

Zgodnie z oszacowaniami Konsultanta, pacjenci we wnioskowanym wskazaniu stanowią ok. 30-50 chorych, natomiast ODV mógłby być stosowany u ok. 15-25 z nich. Grupą chorych, u jakiej terapia ODV nie znajdzie zastosowania, są pacjenci z ALGS bez objawów cholestazy i świądu, jednak odsetek takich pacjentów jest bardzo mały.

Konsultant wskazuje też, że klinicznie istotne punkty końcowe dla określenia skuteczności terapii ODV to obniżenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi oraz zmniejszenie nasilenia świądu skóry.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki dla porównania ODV vs PLC w RCT ASSERT

W RCT ASSERT do grupy badanej włączono 35 pacjentów, natomiast do grupy PLC 17. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana nasilenia drapania ocenianego przez obserwatora/opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO. Uzyskana średnia zmiana wyniku, obserwowana po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej wyniosła -1,7 pkt w grupie ODV+SoC oraz -0,8 pkt. w grupie PLC+SoC, co przekłada się na **istotnie statystycznie większy efekt leczenia odewiksybatem dodanym do leczenia standardowego w porównaniu do komparatora (MD = -0,9 (95% CI: -1,4; -0,3); p = 0,0024).**

Spadek średniego nasilenia świądu ocenianego przez pacjenta za pomocą narzędzia PRUCISION PRO zaobserwowano w obu grupach, średnia zmiana wyniosła -1,4 pkt. w grupie interwencji oraz -1,6 pkt. w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

W badaniu ASSERT oceniano także klinicznie istotną redukcję nasilenia drapania wg opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO względem wartości wyjściowej. Po 6 miesiącach leczenia **istotną klinicznie redukcję nasilenia drapania, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt. odnotowano u 54% chorych w grupie ODV+SoC oraz u 18% pacjentów w grupie PLC+SoC, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem.**

W grupie ODV+SoC, po 6 miesiącach leczenia stężenie kwasów żółciowych w surowicy zmniejszyło się do wartości równej średnio 149 $\mu\text{mol/l}$, średnia zmiana wyniosła -90 $\mu\text{mol/l}$. Z kolei, w grupie PLC+SoC po tym czasie nastąpił niewielki wzrost średniego stężenia kwasów żółciowych, do wartości 271 $\mu\text{mol/l}$, średnia zmiana to 22 $\mu\text{mol/l}$. **Przekładało się to na istotną statystycznie przewagę odewiksybatu dodanego do leczenia standardowego nad placebo z leczeniem standardowym w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, tj. redukcji stężenia kwasów żółciowych w surowicy, MD = -113 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -179; -47).**

Zaburzenia snu są jednymi z objawów występujących w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby u pacjentów pediatrycznych. Wyjściowo w obu grupach chorych obserwowano stosunkowo duże nasilenie trudności ze snem. Po 6 miesiącach leczenia ODV+SoC lub PLC+SoC, zaobserwowano poprawę w zakresie większości parametrów dotyczących zaburzenia snu oceniane przez opiekuna. W grupie interwencji odnotowano wyraźniejszą redukcję w zakresie: odsetka dni, w których pacjent spał z opiekunem, wymagał pomocy przy zasypianiu, wymagał uspokojenia. **Dla każdego z wymienionych parametrów, obserwowane różnice na korzyść ocenianej interwencji (ODV+SoC) osiągnęły istotność statystyczną.**

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana występowania żółtaków oceniana za pomocą skali CXS. Po 24 tygodniach leczenia u 27 chorych (77%) w grupie interwencji oraz u 14 pacjentów (82%) w grupie kontrolnej nie zaobserwowano widocznych zmian w zakresie występowania żółtaków. Pewną poprawę w zakresie występowania żółtaków zaobserwowano u 7 chorych (20%) leczonych ODV+SoC oraz u 2 pacjentów (12%) otrzymujących PLC+SoC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (ODV+SoC) dla tego parametru. U dwóch pacjentów odnotowano pogorszenie w zakresie występowania żółtaków, jeden chory z grupy badanej i jeden w grupie kontrolnej.

W badaniu ASSERT, jakość życia leczonych pacjentów oceniano według kwestionariuszy PedsQL, GIC i GIS. Po 24 tygodniach leczenia, w obu grupach odnotowano poprawę ogólnej jakości życia wg skali PedsQL, średnia wielkość zmiany była zbliżona w obu grupach, nieistotna statystycznie i wyniosła 13,5 pkt. w grupie ODV+SoC oraz 10,7 pkt. w grupie PLC+SoC.

Wyniki fazy przedłużonej – badanie ASSERT-EXT

Do badania włączano pacjentów z badania ASSERT, którzy ukończyli zaplanowane 24-tygodniowe leczenie. W ASSERT-EXT, pacjenci z grupy interwencji (ODV+SoC) kontynuowali dotychczas stosowane leczenie a chorzy z grupy kontrolnej (PLC+SoC) rozpoczynali aktywne leczenie ODV w dawce 120 µg/kg dziennie (tj. grupa PLC/ODV +SoC).

W obu analizowanych grupach chorych odnotowano istotną redukcję nasilenia drapania, utrzymującą się w całym ocenianym okresie obserwacji, obejmującym do 96 tygodni leczenia ODV (+SoC) oraz do 72 tygodni terapii dla grupy PLC/ODV +SoC. W analizie końcowej, średnia zmiana wyniku punktowego wyniosła kolejno -2,2 pkt oraz -1,7 pkt. W obu grupach chorych, redukcja stężenia kwasów żółciowych była widoczna już na wczesnym etapie leczenia ODV+SoC, ten efekt utrzymywał się w całym analizowanym okresie obserwacji. W grupie ODV +SoC, po blisko 2-letniej terapii, średnia zmiana stężenia wyniosła -124 µmol/l a w grupie PLC/ODV +SoC, w analizie prowadzonej po 18 miesiącach leczenia było to -139 µmol/l. Ponadto, w obu grupach chorych zaobserwowano poprawę w zakresie zaburzeń snu ocenianych według narzędzia PRUCISION ObsRO, w tym zmniejszenie średniej liczby dni, w których chorzy wymagali pomocy przy zasypianiu lub uspokojenia.

W grupie ODV+SoC, po 93-96 tygodniach terapii istotna klinicznie poprawa w zakresie drapania ocenianego przez opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO, definiowana jako zmniejszenie wyniku o $\geq 1,0$ pkt. wystąpiła u 93,5% chorych, a redukcję wyniku o $\geq 1,5$ pkt. odnotowano u 74,2% pacjentów. Z kolei, w grupie PLC/ODV +SoC, gdzie maksymalny czas terapii ODV+SoC to 72 tygodnie, spadek wyniku dla oceny nasilenia drapania o $\geq 1,0$ pkt odnotowano u 76,9% pacjentów, a zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt u 53,8% chorych.

Wyniki dla porównania ODV vs MRX wg nieopublikowanych MAIC wnioskodawcy

Ograniczenia analizy

W ramach porównania ze standardem leczenia (SoC) i PLC, uwzględniono jedno RCT ASSERT a wyniki tego porównania zostały oparte na 24 tyg. obserwacji i niewielkiej liczebności populacji (choroba rzadka), natomiast samo badanie wiąże się z ograniczeniami (np. subiektywność pierwszorzędnego punktu końcowego). Długoterminowe wyniki dotyczą jedynie analizy samej terapii ODV z uwzględnieniem leczenia standardowego i są oparte o dane pochodzące z doniesień konferencyjnych oraz dokumentu EMA (EPAR Kayfanda).

W ramach porównania z aktualnie refundowanym maraliksibatem (MRX), przedstawiono wyniki nieopublikowanych porównań pośrednich metodą MAIC. Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z ww. komparatorem.

Badania wtórne (przeglądy systematyczne) odnoszące się do wnioskowanej technologii były krytycznie niskiej jakości i uwzględniały głównie wyniki ww. RCT ASSERT lub badania jednoramiennego II fazy A4250-003.

Nie odnaleziono też danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD), które mogłyby potwierdzić skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dla porównania ODV vs PLC w RCT ASSERT

W zakresie analizy bezpieczeństwa w RCT ASSERT co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano u 74% pacjentów leczonych ODV+SoC oraz u 71% chorych otrzymujących PLC+SoC. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania TEAEs ogółem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 14% pacjentów w grupie interwencji (5/35) oraz u 12% chorych w grupie kontrolnej (2/17). Najczęstszym TEAEs odnotowanym wśród chorych leczonych odewiksybatem dodanym do leczenia standardowego była biegunka (29%, n=10). W grupie kontrolnej takie zdarzenie wystąpiło u jednego chorego (6%). Ponadto, do najczęstszych TEAEs obserwowanych wśród pacjentów leczonych ODV+SoC lub PLC+SoC należały: gorączka (23% vs 24%), choroba COVID-19 (14% vs 24%) i ból brzucha (11% vs 6%).

Wyniki fazy przedłużonej – badanie ASSERT-EXT

W zakresie bezpieczeństwa, przy wydłużeniu czasu terapii ODV+SoC utrzymywała się dobra tolerancja leczenia, a większość obserwowanych TEAEs nadal stanowiły zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. W obu grupach, podczas leczenia ODV+SoC najczęściej występowały biegunka, gorączka, choroba COVID-19, ból brzucha i zakażenia górnych dróg oddechowych. Pośród całej ocenianej populacji wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,0% chorych, dowolne TRAEs u 26% chorych, najczęściej była to biegunka. TEAEs 3 stopnia stwierdzono u 24,0% osób, a SAEs u 22,0% pacjentów.

Wyniki dla porównania ODV vs MRX wg nieopublikowanych MAIC wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ODV+SoC w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 8,72 mln zł bez RSS i [REDACTED] z RSS. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ODV+SoC w miejsce MRX+SoC jest droższe o 201 tys. zł bez RSS i o [REDACTED] po uwzględnieniu RSS.

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem na dzień złożenia wniosku, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby, długość horyzontu czasowego czy użyteczności stanów zdrowia. [REDACTED]

[REDAKCYJNA] Dodatkowo analitycy Agencji zmienili dwuletni horyzont CMA na horyzont dożywotni (100-letni), tak aby analiza obejmowała pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2026 roku do 31 grudnia 2027 roku. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDAKCYJNA]

Zgodnie z wynikami analizy wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej terapii [REDAKCYJNA]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowa w dz. gastroenterologii dziecięcej, prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, proponuje usunięcie z podpunktu 5 kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, zapisu dot. stężenia bilirubiny bezpośredniej, wskazując, że decydującym dla ALGS parametrem jest stężenie kwasów żółciowych

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla przedmiotowego wskazania odnaleziono trzy pozytywne lub warunkowo pozytywne rekomendacje francuską HAS 2025, niderlandzką ZN 2025 oraz kanadyjską CDA-AMC 2025 (dotyczącą zawierającego odeiksybat produktu Bylvay). W rekomendacjach tych wskazuje się na zasadność refundacji odewiksybatu z uwagi na wykazaną korzyść kliniczną lub jego równoważność kliniczną z maraliksibatem, zwracając równocześnie uwagę na niepewność danych uzyskanych w dotychczas przeprowadzonych badaniach oraz konieczność zawężenia kryteriów kwalifikacji do leczenia i monitorowania jego skuteczności. CDA-AMC uzależnia decyzję pozytywną od obniżenia ceny odewiksybatu do osiągnięcia zrównania kosztów refundacji maraliksibatu.

Należy podkreślić, że większość rozpatrywanych agencji zagranicznych nie prowadziła oceny zasadności refundacji odewiksybatu w przedmiotowym wskazaniu. Proces oceny wciąż trwa w brytyjskiej NICE, natomiast przedmiotem wniosku jest produkt Bylvay.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Kayfanda (odewiksybat), 200 µg, 30 kapsulek twardych, GTIN 03582180003288; - Kayfanda (odewiksybat), 400 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003295; - Kayfanda (odewiksybat), 600 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003301; - Kayfanda (odewiksybat), 1200 µg, 30 kaps. twardych, GTIN 03582180003318
Kod ATC	A05AX05 (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych)
Droga podania	doustna (zalecana dawka to 120 µg/kg masy ciała, raz na dobę rano)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Odewiksybat jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Odewiksybat działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa klirens kwasów żółciowych przez jelito grube, co prowadzi do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Stopień zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w surowicy nie koreluje z ogólnoustrojową farmakokinetyką.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>W ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”:</u> (...) wiek co najmniej 6 miesięcy w przypadku leczenia odewiksybatem; - stężenie kwasów żółciowych w surowicy powyżej (...) 40 µmol/l w przypadku leczenia odewiksybatem, w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu; - w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali Albireo ObsRO lub Whittington’a $\geq 2,0$ w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu – dotyczy leczenia odewiksybatem; - cholestaza: tj. stężenie bilirubiny bezpośredniej powyżej 1 mg/dl; - udokumentowany brak skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po minimum trzech miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji <u>muszą być spełnione łącznie</u>. W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania inhibitora IBAT u danego pacjenta z wykorzystaniem maraliksylu albo odewiksybatu. W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku z grupy IBAT, która skutkuje koniecznością zakończenia leczenia, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy IBAT. Brak skuteczności terapii w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni maraliksylu albo odewiksybatem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włączane są, po zweryfikowaniu ogólnego stanu zdrowia pacjenta umożliwiającego leczenie w programie, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci wyłączeni z programu w związku z ciążą lub karmieniem piersią, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach*: 19 września 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs); - Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny. - Dodatkowo w związku z dopuszczeniem do obrotu w wyjątkowych okolicznościach, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie na podstawie danych z rejestru chorób u pacjentów w wieku od 6 m.ż. z ALGS oraz przedłożyć wyniki takiego badania (roczne sprawozdania pośrednie); oraz corocznie dokonać aktualizacji w oparciu o wszelkie nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności odewiksybatu.
Status refundacyjny	Produkt leczniczy Kayfanda nie jest aktualnie refundowany w Polsce, natomiast produkt leczniczy z tą samą substancją czynną odewiksybatem (inna nazwa handlowa Bylvay) znajduje się w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego B.152.FM „Leczenie pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC) (ICD-10 K76.8)”, we wskazaniu leczenie postępującej rodzinnej

	cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy (grupa limitowa: 1292.0, Odewiksybat). Zgodnie z danymi MZ ¹ , lek Bylvay w ww. wskazaniu został uwzględniony w ramach listy technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) z 30.05.2022 r. (wcześniej wskazany przez AOTMiT w wykazie TLI z 25.02.2022 r.).
--	---

a) Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. EMA dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść ChPL/ulotki zostanie zaktualizowana.

Źródło: ChPL Kayfanda, Program lekowy

3.2. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Guideline Central (<https://www.guidelinecentral.com/guidelines/>);
- European Association for the Study of the Liver, EASL (<https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/>);
- National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (<https://ptg-e.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (<https://ptghizd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (<http://www.pasl.pl/>);
- Medline (via Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations, treatment.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.09.2025 r. Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne europejskie i amerykańskie, z ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
polskie opracowanie wytycznych EASL 2025 (Polska /Europa)	<i>Zalecenia w formie opracowania wytycznych EASL 2024 dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cholestatycznych chorobach wątroby</i> <u>Leczenie świądu u dzieci:</u> • pierwszego rzutu: ◦ kwas urodeoksycholowy (UDCA), ◦ ryfampicyna, ◦ inhibitory IBAT (u pacjentów z zespołem Alagille’a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową). • drugiego rzutu: ◦ cholestyramina, ◦ leki antyhistaminowe, ◦ sertralina, ◦ antagoniści receptorów opioidowych (naltrekson), ◦ chaperony (4-PB). • uporczywy świąd: ◦ chirurgiczne przerwanie jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych, ◦ przeszczepienie wątroby. Świąd jest objawem, który znacząco obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin. Jego leczenie stanowi duże wyzwanie. Do leków pierwszego rzutu należą kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i ryfampicyna. U pacjentów z zespołem Alagille’a i postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) należy rozważyć włączenie inhibitorów transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter inhibitors, IBAT). Cholestyramina, leki antyhistaminowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i antagonistów receptorów opioidowych zaliczono do leków o niewielkiej skuteczności. <u>Zespół Alagille’a (AGS):</u>

¹ MZ. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> (dostęp 23.09.2025)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Nie zaleca się wykonywania biopsji wątroby w celu określania rokowania lub ustalenia postępowania u pacjentów z zespołem Alagille’a. Jeżeli to możliwe, u pacjentów z zespołem Alagille’a należy włączyć inhibitory IBAT. Skuteczność tych leków (maraliksiyat i odewiksybat) w redukcji świądu i obniżaniu stężenia kwasów żółciowych w surowicy poprzez przerwanie jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych została potwierdzona odpowiednio w badaniach ICONIC i ASSERT. U pacjentów z zespołem Alagille’a stwierdza się podwyższone stężenie cholesterolu, triglicerydów i fosfolipidów w surowicy, jak również podwyższone stężenie lipoprotein cholesterolu o bardzo niskiej i niskiej gęstości. Nieaterogenna lipoproteina X stanowi znaczną część lipidów w osoczu pacjentów, z tego powodu leczenie statynami nie jest zalecane.
EASL 2024 (Europa)	<i>Zalecenia ogólne w zakresie leczenia świądu w populacji pediatrycznej i wśród osób dorosłych:</i> • w przypadku populacji pediatrycznej można zastosować leczenie konwencjonalne, tj ryfampicynę w 1. linii leczenia, inhibitory IBAT (do których należy m.in. odewiksybat) rekomendowane w przypadku ALGS i PFIC, kwas UDCA (który nie jest powszechnie uznawany za leczenie pierwszego rzutu z powodu braku dowodów, jednak ze względu na niski profil ryzyka często wykorzystuje się jako jedną z pierwszych opcji w leczeniu świądu cholestatycznego); • w przypadku osób dorosłych można zastosować leczenie konwencjonalne w postaci fibratów (bezafibrat, fenofibrat), UDCA, ryfampicyny czy inhibitorów IBAT (w przypadku ALGS i PFIC); • leczenie zachowawcze stosowane zarówno u dzieci, jak i dorosłych to emolienty, utrzymywanie krótkich paznokci i higieny osobistej, unikanie gorących kąpeli i wysokich temperatur, unikanie wełny i innych tkanin nasilających świąd; • biopsja wątroby nie wnosi wartości prognostycznej i nie powinna być wykonywana rutynowo; • przeczep wątroby pozostaje kluczowym elementem leczenia w ciężkich przypadkach, chociaż inhibitory IBAT mogą opóźnić jego konieczność. Szczegółowe informacje znajdują się na rysunku poniżej. Dodatkowo zalecenia odpowiadają na pytanie, czy inhibitory IBAT są przydatnym uzupełnieniem standardowego leczenia w celu zmniejszenia świądu związanego z cholestazą u pacjentów z ALGS: • inhibitory IBAT (tj. maraliksiyat i odewiksybat) powinny być oferowane pacjentom z ALGS i cholestatycznym świądem, gdy są dostępne (LoE 2, silna rekomendacja, silny konsensus). Mając na uwadze wyniki badań ICONIC i ASSERT wykazano skuteczność inhibitorów IBAT w redukcji świądu i stężenia kwasów żółciowych oraz poprawie jakości życia. • statyny nie są zalecane w leczeniu hiperlipidemii ani żółtaków w przebiegu ALGS (LoE 4, silna rekomendacja, silny konsensus). Leczenie świądu Populacja pediatryczna Leczenie standardowe: 1. UDCA 2. ryfampicyna (1. linia leczenia) 3. inhibitory IBAT (w ALGS i PFIC) Leki rzadziej stosowane: 1. cholestyramina 2. leczenie przeciwhistaminowe 3. SSRI (sertralina) 4. antagonisty opioidowy (naltrekson) 5. chaperony (4-PB) Populacja dorosłych Leczenie zachowawcze: • emolienty do skóry • krótkie paznokcie • prawidłowa higiena • unikanie gorących kąpeli czy wysokich temperatur • unikanie wełny/innych tkanin, które nasilają świąd Leczenie standardowe: 1. fibraty (1. linia leczenia: bezafibrat, fenofibrat) 2. UDCA 3. ryfampicyna 4. inhibitory IBAT (w ALGS i PFIC) Leki rzadziej stosowane: 1. cholestyramina 2. SSRI (sertralina) 3. antagonisty opioidowy (naltrekson) 4. chaperony (4-PB) Świąd cholestatyczny epizodyczny: • możliwe leczenie: MARS / plazmafereza Świąd cholestatyczny przewlekły: • mechaniczne/chirurgiczne przerwanie EHC • przeszczep wątroby Rys. Algorytm postępowania w leczeniu świądu wg EASL 2024 ALGS, zespół Alagille’a; EHC, krążenie wątrobowo-jelitowe; IBAT, inhibitory transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym; MARS (ang. Molecular Adsorbent Recirculating System), pozaustrojowa metoda wspomagania wątroby, polegająca na dializie albuminowej; PFIC, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; SSRI, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; UDCA, kwas ursodeoksycholowy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Siła i jakość dowodów/rekomendacji:</u> Poziom dowodów (LoE) wg Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM): Poziom 1 (LoE 1): przeglądy systematyczne (SR) RCT (najwyższa jakość, małe ryzyko zmiany wnioskowania); Poziom 2 (LoE 2): RCT lub badania obserwacyjne z dużym efektem; SR gorszej jakości; Poziom 3 (LoE 3): badania kohortowe, follow-up, ramiona kontrolne RCT; Poziom 4 (LoE 4): serie przypadków, case-control; Poziom 5 (LoE 5): opinia ekspertów Siła rekomendacji: silna – formułowana jako „shall/should/is recommended” albo „shall not/should not”; słaba/otwarta – formułowana jako „can/may/is suggested” albo „may not/is not suggested”. Siła konsensusu: Każde zalecenie było oceniane w panelu i zatwierdzane metodą konsensusu. W danym dokumencie silny konsensus określano jako $\geq 95\%$ zgodności panelu.
NORD 2024 (USA)	Dany dokument nie jest nie jest opracowaniem typu wytyczne praktyki klinicznej, stanowi natomiast opisy choroby i jej leczenia przygotowywany przez Medical Advisory Boards we współpracy z ekspertami klinicznymi. NORD podaje, że treść jest regularnie aktualizowana na podstawie przeglądu literatury i opinii ekspertów, ale nie przeprowadza formalnego procesu opracowywania wytycznych (jak np. EASL czy NICE). Treść tego dokumentu została przedstawiona poglądowo w niniejszej AWA, mając na uwadze, że publikacje NORD stanowią kompendium choroby rzadkiej, jaką jest m.in. ALGS. - Leczenie ALGS powinno być nakierowane na specyficzne objawy, występujące u pacjenta. - U pacjentów z zespołem złego wchłaniania podstawą terapii powinna być suplementacja witamin i składników odżywczych. - U chorych z chorobą cholestatyczną wątroby, stosuje się UDCA, poprawiający przepływ żółci, co może prowadzić do zmniejszenia nasilenia niektórych objawów: świądu i żółtaków. Jednak, świąd występujący w przebiegu ALGS często jest oporny na stosowane leczenie. - W 2021 r. maraliksibat (Livmarli) został dopuszczony przez FDA w leczeniu świądu u pacjentów z ALGS. W 2023 r. odewiksybat (Bylvay) został dopuszczany przez FDA w następującym wskazaniu: leczenie świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku >12 miesięcy. - Do dodatkowych leków, stosowanych w leczeniu świądu należą: leki przeciwhistaminowe, ryfampicyna, cholestyramina i naltrekson. - Rekomendowane jest także utrzymywanie odpowiedniego stopnia nawilżenia skóry. - U pacjentów z podwyższonym stężeniem cholesterolu lub z żółtakami wskazane może być także stosowanie cholestyraminy. - Niektóre noworodki i dzieci z ALGS, nieodpowiadające na leczenie farmakologiczne i dietetyczne, mogą być leczone zabiegowo za pomocą procedury częściowego odprowadzenia żółci. - W ciężkich przypadkach ALGS (np. pacjenci z marskością wątroby lub niewydolnością wątroby, lub pacjenci, u których inne terapie były nieskuteczne), wymagane może być przeszczepienie wątroby. - Inne powikłania zespołu Alagille’a (związane z nieprawidłowościami serca, naczyń krwionośnych oraz nerek) powinny być leczone zgodnie ze standardami postępowania.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- przeciwswiądowe leczenie standardowe (SoC), obejmujące co najmniej stosowanie UDCA i/lub ryfampicyny - maraliksibat (MRX)	TAK	Wnioskodawca wskazuje, że mając na uwadze aktualne wytyczne praktyki klinicznej, badanie ASSERT oraz opinię eksperta klinicznego, potencjalnym komparatorem dla ocenianego produktu leczniczego jest najlepsze leczenie standardowe (SoC), rozumiane jako opisana w wytycznych terapia stosowana we wskazaniach pozarejestacyjnych. Zaznacza też, że we wnioskowanym wskazaniu stosowany jest szereg zróżnicowanych strategii terapeutycznych, dostosowanych do objawów klinicznych i wieku pacjenta, gdzie najczęściej zaleca się UDCA i/lub ryfampicynę.	Wybór SoC prawidłowy zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym na dzień złożenia wniosku, tj. 30 kwietnia 2025 r. Jednak od 1 lipca 2025 r. finansowany jest również inny inhibitor IBAT, mianowicie maraliksibat (lek Livmarli) w leczeniu chorych z zespołem Alagille’a powyżej 2 m.ż. w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wnioskodawca w wyniku prośby AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych do przedłożonych analiz, uzupełnił informacje o ww. komparator (dot. analizy klinicznej i ekonomicznej).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- wiek ≥ 6 m.ż. - potwierdzone rozpoznanie ALGS na podstawie cech klinicznych tj. minimum 3 z 5 cech klinicznych (2 z 5 w przypadku pokrewieństwa z osobą z rozpoznaną mutacją) – w przypadkach wątpliwych klinicznie, konieczne jest potwierdzenie rozpoznania badaniem genetycznym (obecność mutacji w genie JAG1 lub NOTCH2) - niepowodzenie leczenia za pomocą UDCA i/lub ryfampicyny, definiowane jako utrzymujący się świąd o znacznym nasileniu ≥ 2 mierzony skalą Whittington'a lub ObsRO pomimo wcześniejszego leczenia przez co najmniej 3 miesiące; lub stwierdzenie nietolerancji bądź nieakceptowalnej toksyczności - stężenie kwasów żółciowych w surowicy powyżej wartości 40 $\mu\text{mol/l}$	- wiek < 6 miesięcy - cholestaza (podwyższone stężenie kwasów żółciowych) i świąd występujące w przebiegu innych niż ALGS jednostek chorobowych (np. PFIC) - obecność przeciwwskazań do stosowania leków zgodnie z aktualną ChPL Dopuszczano włączenie badań, w których populacja docelowa stanowiła tylko podgrupę wyróżnioną w populacji ogólnej badania.	-
Interwencja	odewiksybat (ODV) stosowany w dawkowaniu wg ChPL Kayfanda	ODV w dawkowaniu niezgodnym z aktualną ChPL Kayfanda	-
Komparatory	najlepsze przeciwświądowe leczenie standardowe (SoC), obejmujące co najmniej stosowanie UDCA i/lub ryfampicyny (+/- placebo celem zaślepienia badanego leku)	komparatory nie stanowiące rzeczywistej praktyki klinicznej (np. inne inhibitory IBAT)	Mając na uwadze aktualną sytuację refundacyjną w przedmiotowym wskazaniu, uzasadnione jest uwzględnienie komparatora w postaci innego refundowanego inhibitora IBAT tj. maraliksibatu (Livmarli). Lek ten od 1 lipca 2025 r. finansowany jest w leczeniu chorych z zespołem Alagille'a powyżej 2 m.ż. w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wnioskodawca w wyniku prośby AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych do przedłożonych analiz, uzupełnił informacje o ww. komparator.
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - nasilenie drapania ocenianego przez obserwatora/opiekuna, nasilenie świądu ocenianego przez pacjenta, parametry snu - parametry biochemiczne cholestazy: stężenie kwasów	- farmakokinetyka i farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym,	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	żółciowych, parametry czynności wątroby (ALT, AST, GGTP, bilirubina całkowita) ○ występowanie żółtaków ○ jakość życia • profil bezpieczeństwa	nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)	
Typ badań	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (kliniczne – w tym pragmatyczne/postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • raporty HTA i przeglądy systematyczne	• badania wczesnej I fazy • badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	-
Inne kryteria	• publikacje w języku polskim lub angielskim • bez ograniczeń czasowych	• inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla odewiksybatu (ODV) w zakresie leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille’a (ALGS) ≥ 6 miesięcy życia, do analizy klinicznej włączono:

- badanie **RCT ASSERT** (Ovchinsky 2024) dot. skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa odewiksybatu (ODV, N=35) vs placebo (PLC; N=17) w leczeniu świądu u chorych z zespołem Alagille’a (ALGS);
 - wraz z jego przedłużeniem **ASSERT EXT** (abstrakt konferencyjny Ovchinsky 2024a, Ovchinsky 2024b, EPAR Kayfanda) dot. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia ODV w ww. populacji (N=50, data odcięcia danych dla analizy końcowej zgodnie z EPAR Kayfanda: 07.02.2024 r.);
- jednoramienne badanie kliniczne II fazy **A4250-003** (NCT02630875, Baumann 2021) dot. oceny odewiksybatu w połączeniu z leczeniem standardowym (ODV+SoC) w leczeniu pacjentów pediatrycznych ze świądem cholestatycznym oraz ustalenia odpowiedniego dawkowania ww. leku (N=24, ale tylko 6 pacjentów z ALGS);
 - z przerw. analityków Agencji: badanie to zostało dokładnie opisane przez wnioskodawcę w AKL, rozdz. 6. Mając na uwadze niewielką liczebność populacji będącej przedmiotem wniosku, odstąpiono od szczegółowego opisanego jego wyników w niniejszej AWA. Badanie to posłużyło jednak do ustalenia skutecznej dawki leku na etapie projektowania RCT ASSERT, celem jak najlepszego wykorzystania potencjału ODV, gdzie ostatecznie wybrano dawkę 120 µg/kg dziennie jako występującą mniej więcej w połowie zakresu skutecznych i dobrze tolerowanych dawek: od 30 do 200 µg/kg;
- trzy przeglądy systematyczne krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR 2 (Muntaha 2022; Imran 2025; Bufler 2025):
 - **przegląd z metaanalizą Muntaha 2022** dot. przedstawienia najnowszych dowodów naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów transportera kwasów żółciowych (IBAT) stosowanych w leczeniu pacjentów z ALGS (w przeglądzie tym, w zakresie wnioskowanej terapii uwzględniono jedynie dane z jednoramiennego badania A4250-003);

- **przegląd z metaanalizą Imran 2025** dot. podsumowania informacji o skuteczności i bezpieczeństwie IBAT stosowanych w leczeniu pacjentów pediatrycznych z wrodzonymi cholestatycznymi chorobami wątroby, na podstawie badań RCT (w przeglądzie tym, w zakresie wnioskowanej terapii uwzględniono wyniki pochodzące z RCT ASSERT);
- **przegląd Bufler 2025** dot. opisu epidemiologii ALGS i obciążeń związanych z chorobą oraz podsumowania informacji w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z ALGS (w przeglądzie tym, w zakresie wnioskowanej terapii uwzględniono wyniki pochodzące z RCT ASSERT oraz jego przedłużenia ASSERT EXT [do 48 tyg. leczenia]).

Przeglądy te pomimo krytycznie niskiej jakości wskazywały, że mając na uwadze potencjał inhibitorów IBAT do modyfikacji przebiegu ALGS oraz ich zdolność do zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych i poprawy jakości życia leczonych chorych, **w przyszłości, aktualnie dostępne IBAT jak maraliksiyat czy odewiksybat, powinny zostać standardem w długoterminowym leczeniu pacjentów z ALGS.** Szczegółowy opis został przedstawiony w AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.

Ponadto, w związku z prośbą Agencji w zakresie uwzględnienia aktualnie refundowanego komparatora (od 1 lipca 2025 r.) jakim jest maraliksiyat (MRX), wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki

Analitycy Agencji przeprowadzili również wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*odevixibat*, *Kayfanda*) i wnioskowanego wskazania (*Alagille syndrome*, *ALGS*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 5 listopada 2025 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Nie odnaleziono też badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) wnioskowanej terapii.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT ASSERT (NCT04674761, Ovchinsky 2024) oraz jego przedłużenie ASSERT EXT (NCT05035030; EPAR Kayfanda 2024 oraz abstr. konferencyjne) <u>Źródło finansowania:</u> Albireo Pharma, spółka Ipsen	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, kontrolowane placebo Liczba ośrodków: 21 ośrodków (w 10 krajach: Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Malezja, Niderlandy, Polska, Turcja, Wielka Brytania, USA). Randomizacja: tak, 2:1 Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 2 Okres obserwacji (OB): • RCT ASSERT: 26.02.2021 - 09.09.2022 r.; 24 tyg. leczenia (Ovchinsky 2024) • ASSERT EXT: przedłużenie badania do 72 tyg. obserwacji (analiza końcowa z datą odcięcia 07.02.2024 r.; EPAR Kayfanda 2024, ab. konf. Ovchinsky 2024a i poster Ovchinsky 2024b)	Grupa interwencji: • odewiksybat (ODV), doustnie, raz dziennie rano, 120 µg/kg/dzień (n=35); Grupa kontrolna: • placebo (PLC) o wyglądzie i dawkowaniu identycznym do ocenianej interwencji (n=17) Zarówno w grupie interwencji, jak i kontrolnej <u>pacjenci otrzymywali równoległe leczenie standardowe (SoC)^a</u> Mediana ekspozycji na leczenie: do 24 tyg. w analizie głównej, następnie do 72 tyg. w analizie przedłużonej tylko dla terapii ODV Utracone obserwacje: brak	Kryteria włączenia: • pacjenci bez ograniczeń wiekowych (do badania nie zakwalifikowano jednak żadnych chorych ≥18 lat), z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu Alagille’a (ALGS); • świad o znacznym nasileniu w historii (średnie nasilenie drapania/świadu ≥2 wg PRUCISION ObsRO lub PRO w ciągu 14 dni przed randomizacją; wymagane było odnotowanie wyników co najmniej 4 spośród 7 zakładanych pomiarów; wynik przedstawiano jako średnią arytmetyczną z pomiarów z danego tygodnia). • podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy (powinno przekraczać GGN adekwatną do wieku pacjenta); • pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu; • gotowość opiekunów lub pacjentów w wieku ≥8 lat do stosowania urządzenia eDiary (elektroniczny dzienniczek), zgodnie z wymaganiami badania; • aktywni seksualnie pacjenci muszą stosować wiarygodne metody antykoncepcji z odsetkiem niepowodzeń ≤1% przez cały okres trwania badania i do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Kryteria wykluczenia, m.in.: • inne choroby wątroby aktualnie lub w historii (m.in. PFIC, tj. postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową); • inne choroby/stany zakłócające wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków przez przewód pokarmowy, obecnie lub w historii; • przewlekła biegunka (>3 miesiące); • niedawne zakażenia wymagające hospitalizacji lub parenteralnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego; • potwierdzone zakażenie HIV w przeszłości lub inne aktywne, klinicznie istotne zakażenie przewlekłe; • choroba nowotworowa obecna w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkami; • przewlekła choroba nerek z upośledzeniem ich czynności; • leczenie chirurgiczne z przerwaniem ciągłości krążenia jelitowo-wątrobowego w ciągu 6 mies. przed skryningiem; • przeszczep wątroby w historii / planowane jego przeprowadzenie w 6 mies. od randomizacji;	Pierwszorzędowy: • zmiana nasilenia drapania (świadu) ocenianego przez obserwatora/opiekuna wg PRUCISION ObsRO, po 6 mies.^b względem wartości wyjściowej Pozostałe (kluczowe): • zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy, po 6 mies. (średnia z tygodni 20-24) względem wartości wyjściowej; • zmiana nasilenia świadu ocenianego przez pacjenta wg PRUCISION PRO; • odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia drapania^c ocenianego przez opiekuna wg PRUCISION ObsRO; • zmiana w zakresie parametrów opisujących zaburzenia snu wg PRUCISION ObsRO i PRUCISION PRO; • kliniczna ocena zmian w zakresie występowania żółtaków, wg badacza, wg skali CXS; • zmiana jakości życia wg PedsQL, po 24 tyg., względem wartości wyjściowej; • zmiana jakości życia wg pacjenta, opiekuna i badacza, wg skali GIS i GIC, po 4, 12, i 24 tyg., względem wartości wyjściowej; • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, AEs).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• zdekompensowana choroba wątroby aktualnie lub w historii klinicznie istotne wodobrzusze, krwotok z żyłaków i/lub encefalopatia; • INR >1,4; • ALT >10 x GGN podczas skryningu lub ALT >15 x GGN w ciągu ostatnich 6 mies.; • bilirubina całkowita >15 x GGN podczas skryningu; • niekontrolowany, opomy na leczenie świąd występujący w przebiegu choroby innej niż ALGS; • ciąża / kamienie piersią / planowanie ciąży w okresie 24 tyg. po randomizacji; • uzależnienie od alkoholu lub jego nadużywanie; • stosowanie kwasów żółciowych lub żywic jonowymiennych i leków spowalniających motorykę przewodu pokarmowego.	

a) W momencie włączenia do badania, co najmniej jeden lek przeciwswiądowy otrzymywało 34/35 chorych (97%) w grupie interwencji oraz 100% z grupy kontrolnej. Spośród terapii przeciwswiądowych, najczęściej stosowano: UDCA (86% w grupie ODV i 94% w grupie PLC) i ryfampicynę (66% w grupie ODV oraz 71% pacjentów w grupie PLC). U blisko 1/3 pacjentów w każdej z grup stosowano wybrane leki przeciwhistaminowe. Pozostałe leki przeciwswiądowe otrzymało tylko kilku pacjentów (m.in. naltrekson).

b) Wynik dla 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia obliczano jako średnią z czterech tygodniowych wyników uzyskanych w 21-24 tyg. leczenia. Nasilenie drapania oceniane przez opiekuna 2x dziennie: rano i wieczorem przy wykorzystaniu dziennika elektronicznego (eDiary). Szczegółowe informacje nt. zastosowanego narzędzia – patrz rozdz. 4.2 niniejszej AWA.

c) W analizie głównej punkt odcięcia dla klinicznie istotnej poprawy definiowano jako zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt, a w analizie wrażliwości – jako zmniejszenie wyniku o ≥ 1 pkt.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 14.10.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii odewiksybatem (ODV) w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a ≥ 6 m.ż, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) i CENTRAL z datą odcięcia: 25 kwietnia 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych i abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań tj. RCT ASSERT, jednoramiennego badania klinicznego A4250-003 oraz przeglądów systematycznych Muntaha 2022; Imran 2025; Bufler 2025 zgodnie z rekomendowanymi narzędziami.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej otwartego RCT ASSERT wraz z przedłużeniem zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako niskie. Zarówno projekt badania, jak i jego przebieg oraz raportowanie są prawidłowe i przejrzyste, co potwierdza trafność wyników.

W przypadku badania A4250-003 zastosowano rekomendowaną skalę NICE, zgodnie z którą otrzymało 7 na 8 możliwych punktów. Jednego punktu nie przyznano ze względu na brak sformułowania, czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekwentny.

W przypadku uwzględnionych badań wtórnych, oceniono je przy pomocy narzędzia AMSTAR-2 jako krytycznie niskiej jakości.

Dokładną ocenę jakości ww. badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 14.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

Dla RCT ASSERT / ASSERT-EXT:

- kwalifikacja pacjentów do badania, tj. brak ograniczeń wiekowych, natomiast ostatecznie do analizy głównej zakwalifikowano tylko pacjentów w wieku 0,5-15,5 lat (pacjentów ≥ 18 lat planowano włączyć do odrębnej kohorty eksploracyjnej, której ostatecznie nie utworzono); mimo to EMA zarejestrowała lek w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z ALGS w wieku ≥ 6 miesięcy;
- w protokole badania zdefiniowano punkt końcowy „odsetek chorych osiągających klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia świądu ocenianego przez pacjenta za pomocą narzędzia PRUCISION PRO”, natomiast ze względu na niewielką liczbę dostępnych danych do wyznaczenia tej zmiany, odstąpiono od oceny tego punktu w badaniu;
- badanie to nie uwzględnia jednej z najczęściej stosowanych terapii przeciwświądowych, tj. cholestyraminy jako komparatora, mimo że jest ona wskazywana w wytycznych klinicznych dla leczenia świądu cholestatycznego w zespole Alagille'a; natomiast zakaz stosowania cholestyraminy wynika z jej interakcji z odewiksybatem w badaniu;
- niemal wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leczenie przeciwświądowe równolegle z ocenianą technologią, co oznacza, że skuteczność odewiksybatu była oceniana na tle aktywnego leczenia, a nie w jego całkowitym braku;
- część danych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych (np. wyniki długoterminowe z przedłużenia badania ASSERT-EXT);
- mała liczebność analizowanych grup/podgrup w badaniu ASSERT ogranicza wiarygodność i możliwość wyciągania jednoznacznych wniosków, natomiast trzeba mieć na uwadze, że wynika to z rzadkości występowania zespołu Alagille'a;
- w przedłużeniu badania ASSERT-EXT zastosowano subiektywne punkty końcowe, oceniane przez pacjentów lub ich opiekunów (np. nasilenie świądu, zaburzenia snu), a badanie to miało jednoramienny, otwarty charakter, więc uczestnicy byli świadomi stosowanej terapii, co niesie ryzyko błędów poznawczych i zakłóceń w ocenie skuteczności leczenia;

- część wyników z ASSERT-EXT przedstawiono wyłącznie graficznie, bez podania konkretnych wartości liczbowych (np. zmiany nasilenia świądu czy stężenia kwasów żółciowych dla 48-tyg. leczenia), brak danych liczbowych może ograniczać możliwość niezależnej oceny efektów leczenia i porównania ich z innymi interwencjami.

Szczegółowe ograniczenia dla pozostałych badań zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 12.

Komentarz analityków Agencji

Badanie ASSERT wraz z jego przedłużeniem ASSERT-EXT dostarcza istotnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa odewiksybatu (ODV) w populacji pediatrycznej z zespołem Alagille’a, ale jego wyniki należy interpretować z uwzględnieniem wymienionych poniżej ograniczeń:

- subiektywność pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany nasilenia drapania (świądu) ocenianego przez obserwatora/opiekuna wg PRUCISION ObsRO (takie narzędzia, mimo walidacji, są podatne na subiektywność i mogą być obciążone błędem obserwatora);
- brak pacjentów dorosłych pomimo że protokół dopuszczał ich rekrutację;
- krótki czas obserwacji – okres leczenia/obserwacji wynosił 24 tyg. dla porównania ODV vs placebo (brak danych długoterminowych dla tego porównania), natomiast badanie przedłużone dostarcza wyników dla skuteczności i bezpieczeństwa ODV bez grupy kontrolnej (do 72 tyg. obserwacji);
- mała liczebność próby – RCT ASSERT dotyczyło 52 pacjentów (ODV, n=35 oraz PLC, n=17), co jest liczbą typową dla badań nad chorobami rzadkimi, ale ogranicza moc statystyczną i możliwość wykrycia zdarzeń niepożądanych;
- wykluczenie pacjentów w najcięższym stanie klinicznym, z bardzo wysokimi parametrami wątrobowymi, co może wpływać na ograniczoną generalizację wyników na całą populację pacjentów z ALGS.
- duża heterogeniczność ocenianych grup pod względem wieku i płci pacjentów, tj. mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła ok. 6 lat dla grupy ODV+SoC oraz ok. 4 lat dla grupy PLC+SoC, pacjenci płci męskiej stanowili 60% grupy ODV+SoC oraz 35% w grupie kontrolnej.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo odewiksybatu w leczeniu świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a – badanie ASSERT. Jednak było to wieloośrodkowe badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, które zostało ocenione jako badanie bardzo dobrej jakości wg skali Jadada (5/5), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko błędu dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Okres obserwacji był stosunkowo długi (24 tygodnie) a kontynuacja stosowanego leczenia prowadzona w przebiegu elektywnego, otwartego badania długoterminowego (LTE) ASSERT-EXT pozwalała na wydłużenie obserwacji nawet do 96 tygodni. Dodatkowo, wsparcia wniosków z badania ASSERT dostarczyło również włączone do analizy klinicznej wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy – próba A4250-003. Ponadto należy podkreślić, że zespół Alagille’a należy do chorób rzadkich (Kod ORPHA 52).
- Odewiksybat (produkt leczniczy Kayfanda) jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej do leczenia świądu cholestatycznego u pacjentów z ALGS w wieku 6 miesięcy lub starszych. W obu badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej, w kryteriach selekcji nie uwzględniono dolnej granicy wieku włączanych pacjentów, jednak w obu przypadkach do badania nie został zakwalifikowany żaden chory młodszy od szóstego miesiąca życia. Należy zauważyć, że to brak danych dla pacjentów <6 miesiąca życia (chorzy nieuwzględnieni w analizowanych próbach oraz w innych badaniach prowadzonych przed dopuszczeniem leku do obrotu) skutkowało ograniczeniem wskazań rejestracyjnych do stosowania leku do pacjentów w wieku 6 miesięcy lub starszych”.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej uwzględniono jedno RCT ASSERT porównujące wnioskowaną technologię lekową (ODV) z placebo (PLC). Należy podkreślić, że wyniki tego porównania zostały oparte na 24 tyg. obserwacji i niewielkiej liczebności populacji (choroba rzadka) a samo badanie wiąże się z licznymi ograniczeniami. Długoterminowe wyniki dotyczą jedynie analizy samej terapii ODV z uwzględnieniem leczenia standardowego i są oparte o dane pochodzące z doniesień konferencyjnych oraz dokumentu EMA (EPAR Kayfanda).

Odnalezione przeglądy systematyczne opierają się o wyniki ww. badania oraz badania jednoramiennego II fazy A4250-003 w zakresie wnioskowanej technologii i potwierdzają zasadność wdrożenia terapii inhibitorami IBAT.

Nie odnaleziono danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD), które mogłyby potwierdzić skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

W związku z prośbą Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki nieopublikowanych porównań pośrednich [REDACTED] dla ODV i maraliksibatu (MRX). Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z ww. aktualnie refundowanym komparatorem. [REDACTED]

4.2. Główne narzędzia zastosowane do pomiaru punktów końcowych

4.2.1. Narzędzie PRUCISION

Nasilenie świądu oceniano za pomocą zwalidowanego narzędzia PRUCISION. Służy ono do oceny kluczowych objawów występujących w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby i jest dostępne w dwóch wersjach przeznaczonych dla obserwatorów/opiekunów (wersja ObsRO, ang. Observer-Reported Outcome) oraz pacjentów, którzy są w stanie samodzielnie raportować objawy (wersja samooceny PRO, ang. Patient-Reported Outcome). Są to komplementarne narzędzia oceny objawów, dostosowane do możliwości pacjenta. ObsRO jest bardziej rozwinięte pod względem walidacji i stosowane tam, gdzie pacjent nie może samodzielnie raportować objawów a wersja PRO daje bezpośredni wgląd w odczucia pacjenta, gdy jest to możliwe. Kwestionariusz obejmuje pytania nie tylko dot. świądu (opiekunowie oceniają drapanie jako widoczny objaw świądu), ale i zaburzeń snu oraz związanego z nimi zmęczenia. Zarówno wersja ObsRO, jak i PRO dotyczą zbieranych pomiarów 2 razy dziennie (rano i wieczorem), a wynik dot. nasilenia świądu/drapania, tj. wynik dzienny (ogólny) obliczany jest jako średnia arytmetyczna z uzyskanych w danym dniu pomiarów.

- dot. świądu/drapania:
 - skala obrazkowa 0-4, gdzie wyższy wynik świadczy o większym nasileniu objawów: 0 – brak drapania, 1 – niewielkie nasilenie drapania, 2 – umiarkowanie nasilone drapanie, 3 – znacznie nasilone drapanie, 4 – najgorsze możliwe drapanie;
- dot. zaburzenia snu i zmęczenia:
 - pytania rano dotyczyły trudności z zasypianiem, utrzymaniem snu, wybudzenia, porannego zmęczenia; a pytania wieczorem dotyczyły zmęczenia w ciągu dnia;
 - trudności z zasypianiem/utrzymaniem snu oceniano w skali 1-4, gdzie wyższy wynik oznaczał większe nasilenie zaburzeń: 1 – „niewielkie trudności”, 2 – „umiarkowane trudności”, 3 – „duże trudności”, 4 – „bardzo duże trudności”;
 - nasilenie zmęczenia oceniano w skali 0-4, gdzie 0 oznacza: „brak zmęczenia”, 1 – „niewielkie zmęczenie”, 2 – „umiarkowane zmęczenie”, 3 – „duże zmęczenie”, 4 – „bardzo duże zmęczenie”.

4.2.2. Kwestionariusz CXS

Kwestionariusz Clinician Xanthoma Scale (CXS) jest przeznaczony dla lekarzy klinicystów celem klinicznej oceny rozległości występowania żółtaków, czyli złogów cholesterolu w skórze, które są charakterystyczne m.in. dla zespołu Alagille'a (ALGS) oraz ich wpływu na funkcjonowanie chorego. Występowanie żółtaków oceniano wg 5-stopniowej skali (od 0 do 4):

- 0 – brak dowodów na obecność żółtaków,
- 1 – mniej niż 20 rozproszonych żółtaków, które nie zakłócają ani nie ograniczają aktywności,
- 2 – więcej niż 20 żółtaków, które nie zakłócają ani nie ograniczają aktywności,
- 3 – duża liczba żółtaków powodujących zniekształcenie twarzy/kończyn z powodu znacznych rozmiarów/liczby,
- 4 – żółtaki zakłócające funkcjonowanie (np. ruch rękoma lub zdolność chodu) z powodu znacznych rozmiarów/liczby.

4.2.3. Kwestionariusze dot. oceny jakości życia

Kwestionariusz PedsQL

Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL, wersja 4.0) to narzędzie przeznaczone do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), które może być wykorzystywane zarówno u zdrowych dzieci i młodzieży, jak i u tych, u których obecne są różnorodne schorzenia ostre lub przewlekłe. Kwestionariusz jest dostępny w kilku wersjach, dopasowanych dla różnych grup wiekowych pacjentów (5-7 lat, 8-12 lat i 13-18 lat), a także w formie kwestionariuszy zastępczych, wypełnianych przez ich opiekunów (dla pacjentów od 2 r.ż.).

Kwestionariusz składa się z 23 pytań dotyczących kluczowych aspektów wpływających na HRQoL badanych. Dla każdego pytania zastosowana jest 5-stopniowa skala odpowiedzi, tj. 0 – nigdy, 1 – prawie nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – prawie zawsze. Odpowiedzi następnie są przekształcane na skalę 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (np. 0 = 100, czyli najlepsza jakość życia; 4 = 0, czyli najgorsza jakość życia). Wyniki

można analizować całościowo (średnia ze wszystkich pozycji), dla każdej domeny osobno (4 domeny: funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne i funkcjonowanie w szkole) oraz jako sumaryczne wskaźniki.

Kwestionariusze GIS i GIC

Kwestionariusz oceny ogólnego odczucia zmiany (Global Impression of Change, GIC), dostępny w 3 wersjach dla pacjentów ≥ 8 r.ż. (PGIC), opiekunów (CGIC) i klinicystów/badaczy (CaGIC), służy do oceny zmiany obserwowanej po rozpoczęciu leczenia w zakresie wybranych objawów chorobowych: świąd (PGIC), drapanie (CaGIC, CGIC) i zaburzenia snu (PGIC, CaGIC, CGIC). Ocena prowadzona jest według 7-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, 2 – umiarkowaną poprawę, 3 – niewielką poprawę, 4 – brak zmiany, 5 – niewielkie pogorszenie, 6 – umiarkowane pogorszenie i 7 – bardzo duże pogorszenie.

Kwestionariusz ogólnej oceny nasilenia objawów (Global Impression of Symptoms, GIS) jest również dostępny w 3 wersjach i służy do oceny ciężkości świądu, drapania oraz zaburzeń snu na przestrzeni ostatniego tygodnia. Oceniany jest według 5-stopniowej skali, gdzie 1 to brak objawów, a 5 – ich bardzo duże nasilenie. Wśród możliwych odpowiedzi są: brak objawów, niewielkie nasilenie, umiarkowane, poważne i bardzo poważne nasilenie objawów.

4.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W danym rozdziale AWA przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii lekowej, tj. odewiksybatu (ODV wraz ze standardowym leczeniem – SoC) w leczeniu świądu u chorych z zespołem Alagille’a na podstawie RCT ASSERT względem placebo (PLC wraz z SoC) oraz wyniki porównań pośrednich wnioskodawcy dla ODV+SoC względem innego inhibitora IBAT, tj. maraliksibatu (MRX+SoC).

4.3.1. Wyniki analizy skuteczności ODV vs PLC

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa odewiksybatu (ODV) w leczeniu świądu u chorych z zespołem Alagille’a na podstawie **RCT ASSERT** stanowiącego **porównanie bezpośrednie ww. technologii z placebo (PLC)**. Przedstawione poniżej dane pochodzą z publikacji głównej badania Ovchinsky 2024, gdzie zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji 24 tygodnie. Badanie LTE ASSERT-EXT w zakresie długoterminowej skuteczności do 72 tygodni obserwacji opracowano w oparciu o abstrakt konferencyjny Ovchinsky 2024a, poster Ovchinsky 2024b i dane EPAR.

Do grupy badanej włączono 35 pacjentów, a do grupy kontrolnej PLC 17. Badani otrzymywali ODV doustnie w dawce 120 $\mu\text{g/kg/dzień}$. W momencie włączenia do badania, co najmniej jeden lek przeciwświądowy otrzymywało 34 z 35 chorych (97%) w grupie interwencji oraz wszyscy pacjenci (N=17) z grupy kontrolnej. Spośród terapii przeciwświądowych, najczęściej stosowano: kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę. W związku z powyższym interwencją ocenianą w badaniu był odewiksybat dodany do standardowego leczenia przeciwświądowego (SoC, z ang. Standard of Care; dalej ODV+SoC) a komparatorem PLC+SoC.

Analizę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, zgodnie z grupą, do której zostali przydzieleni (FAS, ang. full analysis set).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana nasilenia świądu ocenianego przez obserwatora/opiekuna wg skali PRUCISION ObsRO względem wartości wyjściowej. Wśród pozostałych punktów końcowych analizowano zmianę stężenia kwasów żółciowych w surowicy, zmianę nasilenia świądu ocenianego przez pacjenta, odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia drapania, zmianę w zakresie parametrów opisujących zaburzenia snu, zmianę w zakresie występowania żółtaków, jakość życia wg PedsQL oraz profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji w RCT ASSERT

Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła ok. 6 lat dla grupy ODV+SoC oraz ok. 4 lat dla grupy PLC+SoC. Do obu analizowanych grup włączono najwięcej pacjentów w wieku od ≥ 2 do <12 lat (80% vs 65%). 60% grupy ODV+SoC oraz 35% w grupie kontrolnej stanowili pacjenci płci męskiej. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej zdecydowaną większość populacji stanowiły osoby rasy białej (86% vs 76%).

Nasilenie drapania oceniane przez opiekunów za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO w ciągu 14 dni przed randomizacją, wyniosło średnio 2,8 pkt. w grupie badanej oraz 3,0 pkt. w grupie kontrolnej.

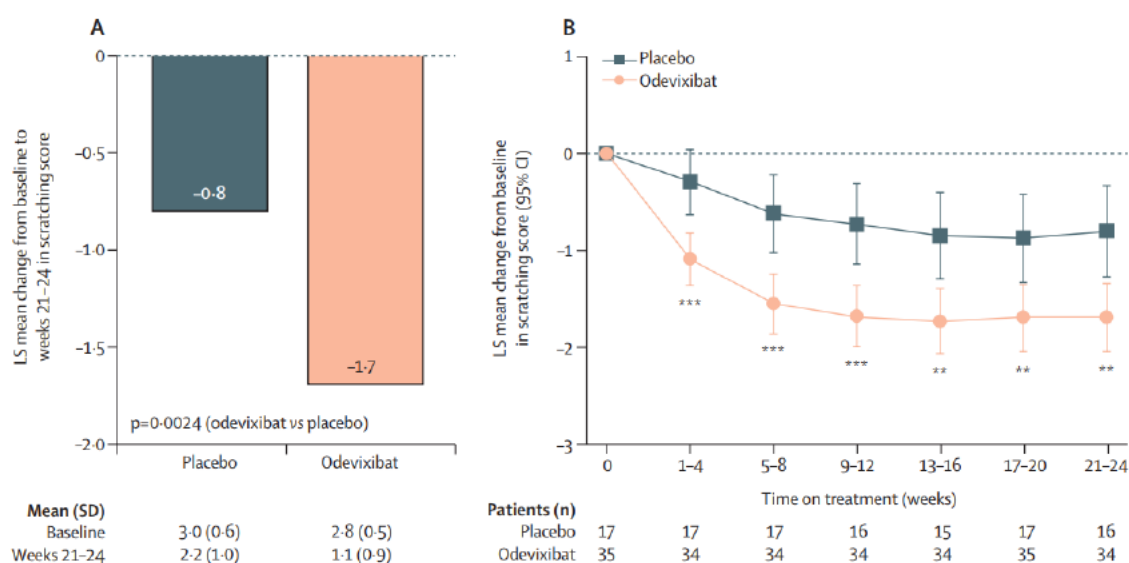
Skuteczność kliniczna w RCT ASSERT

Nasilenie świadu oceniane przez opiekuna wg PRUCISION ObsRO

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ASSERT była zmiana nasilenia drapania ocenianego przez obserwatora/opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO, obserwowana po 6 miesiącach leczenia (średnia z tygodni 21-24) względem wartości wyjściowej (ocena centralna).

Uzyskana średnia zmiana wyniku wyniosła -1,7 pkt w grupie ODV+SoC oraz -0,8 pkt. w grupie PLC+SoC, co przekłada się na istotnie statystycznie większy efekt leczenia odewiksybatem dodanym do leczenia standardowego w porównaniu do komparatora (MD = -0,9 (95% CI: -1,4; -0,3); p = 0,0024). Przy uwzględnieniu wyłącznie pomiarów porannych lub wieczornych, odnotowano bardzo zbliżone wyniki.

Dodatkowo analizowano skuteczność leczenia po 1-4 tygodni. Po pierwszym tygodniu leczenia nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany nasilenia drapania (MD = -0,4 (95% CI: -0,9, 0,1); p = 0,10). W kolejnych tygodniach, widoczny był większy efekt terapii ODV+SoC względem komparatora w odniesieniu do redukcji nasilenia drapania (MD = -0,8 (95% CI: -1,3, -0,3); p = 0,0034 po 2 tygodniach i MD = -1,0 (95% CI: -1,5, -0,5); p < 0,0001 po 4 tygodniach). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Nasilenie świadu oceniane przez opiekuna wg PRUCISION ObsRO

Wyniki z wykresu A odpowiadają ostatnim punktom danych na wykresie B. Porównanie wartości p dotyczy różnicy w średniej LS zmiany względem wartości wyjściowej między grupami w każdym punkcie czasowym; LS = średnia najmniejszych kwadratów (least-squares).

ObsRO = wynik raportowany przez obserwatora (observer-reported outcome). * p > 0,01 i ≤ 0,05; ** p > 0,001 i ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Nasilenie świadu oceniane przez opiekuna za pomocą PRUCISION ObsRO – średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej wg RCT ASSERT

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=35 średnia ¹ (95% CI)	PLC+SoC, N=17 średnia ¹ (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ²
analiza prowadzona po 6 miesiącach leczenia³			
zmiana nasilenia drapania [pkt]	-1,7 (-2,0; -1,3), n=34	-0,8 (-1,3; -0,3), n=16	-0,9 (-1,4; -0,3); p=0,0024
zmiana nasilenia drapania – pomiar poranny [pkt]	-1,7 (-2,1; -1,4), n=34	-0,8 (-1,3; -0,3), n=16	-0,9 (-1,5; -0,3); p=0,0026
zmiana nasilenia drapania – pomiar wieczorny [pkt]	-1,7 (-2,0; -1,3), n=34	-0,8 (-1,3; -0,3), n=16	-0,9 (-1,4; -0,3); p=0,0032
analizy dodatkowe, prowadzone na wczesnym etapie leczenia (po 1-4 tygodniach)			
zmiana nasilenia drapania po 1 tygodniu [pkt]	-0,6 (-0,9; -0,3), n=34	-0,2 (-0,6; 0,3), n=16	-0,4 (-0,9; 0,1); p=0,10
zmiana nasilenia drapania po 2 tygodniu [pkt]	-1,1 (-1,4; -0,8), n=34	-0,3 (-0,8; 0,1), n=16	-0,8 (-1,3; -0,3); p=0,0034

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=35 średnia ¹ (95% CI)	PLC+SoC, N=17 średnia ¹ (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ²
zmiana nasilenia drapania po 3 tygodniu [pkt]	-1,3 (-1,7, -1,0), n=34	-0,4 (-0,8, 0,1), n=16	-1,0 (-1,5, -0,5); p=0,0002
zmiana nasilenia drapania po 4 tygodniu [pkt]	-1,4 (-1,8, -1,1), n=34	-0,4 (-0,9, 0,0), n=16	-1,0 (-1,5, -0,5) p<0,0001

¹ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

² analiza przeprowadzona za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM) z wykorzystaniem metody największego prawdopodobieństwa REML (*Restricted Maximum Likelihood*); z wynikiem wyjściowym jako współzmienną oraz: wyjściowym wiekiem (czynniki stratyfikacyjne), wyjściowym poziomem bilirubiny bezpośredniej, grupą leczenia, czasem, (w miesiącach) i interakcją pomiędzy leczeniem a czasem jako efektami stałymi;

³ W analizie uwzględniono wynik dla 6 miesiąca obliczony w następujący sposób: na podstawie średnich wartości tygodniowych dla pomiarów porannych i wieczornych, wyznaczano średnie wyniki ogólne (dzienne) dla tygodni: 21, 22, 23 i 24, a następnie obliczano średnią arytmetyczną z 4 wyników tygodniowych. Wynik wyjściowy obliczano w analogiczny sposób na podstawie wyników dla pomiarów porannych i wieczornych, pochodzących z 14 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Nasilenie świądu oceniane przez pacjenta wg PRUCISION PRO

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych zdefiniowanych w badaniu ASSERT była zmiana nasilenia świądu ocenianego przez pacjenta za pomocą narzędzia PRUCISION PRO, po 6 miesiącach (średnia z tygodni 21-24), względem wartości wyjściowej. Liczebność grup uwzględnionych w analizie świądu mierzonego za pomocą narzędzia PRUCISION PRO, obejmujących wyłącznie pacjentów w wieku ≥ 8 lat, wyniosła 11 chorych leczonych ODV+SoC oraz 5 chorych z grupy PLC+SoC.

Po 6 miesiącach leczenia, w obu porównywanych grupach zaobserwowano spadek średniego nasilenia świądu, średnia zmiana wyniosła -1,4 pkt. w grupie interwencji oraz -1,6 pkt. w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie zmiany nasilenia świądu ocenianego przez pacjentów za pomocą narzędzia PRUCISION PRO, MD = 0,2 (95% CI: -0,7, 1,0); p = 0,64. Przy uwzględnieniu wyłącznie pomiarów porannych lub wieczornych, odnotowano zbliżone wyniki. **Ograniczeniem analiz była niewielka liczebność ocenianych grup, co mogło ograniczyć możliwości wnioskowania na ich podstawie.** Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Nasilenie świądu oceniane przez pacjenta za pomocą PRUCISION PRO – średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej wg RCT ASSERT

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=11 ⁴ średnia ¹ (95% CI)	PLC+SoC, N=5 ⁴ średnia ¹ (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ²
analiza prowadzona po 6 miesiącach leczenia³			
zmiana nasilenia drapania [pkt]	-1,4 (-1,9, -1,0), n=10	-1,6 (-2,3, -0,9)	0,2 (-0,7, 1,0); p=0,64
zmiana nasilenia drapania – pomiar poranny [pkt]	-1,2 (-1,9, -0,5), n=10	-1,5 (-2,5, -0,4)	0,3 (-1,0, 1,6); p=0,61
zmiana nasilenia drapania – pomiar wieczorny [pkt]	-1,1 (-1,9, -0,2), n=10	-1,2 (-2,5, 0,1)	0,2 (-1,4, 1,7); p=0,80

¹ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

² analiza przeprowadzona za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM) z wykorzystaniem metody największego prawdopodobieństwa REML (*Restricted Maximum Likelihood*); z wynikiem wyjściowym jako współzmienną oraz: wyjściowym wiekiem (czynniki stratyfikacyjne), wyjściowym poziomem bilirubiny bezpośredniej, grupą leczenia, czasem, (w miesiącach) i interakcją pomiędzy leczeniem a czasem jako efektami stałymi;

³ W analizie uwzględniono wynik dla 6 miesiąca obliczony w następujący sposób: na podstawie średnich wartości tygodniowych dla pomiarów porannych i wieczornych, wyznaczano średnie wyniki ogólne (dzienne) dla tygodni: 21, 22, 23 i 24, a następnie obliczano średnią arytmetyczną z 4 wyników tygodniowych. Wynik wyjściowy obliczano w analogiczny sposób na podstawie wyników dla pomiarów porannych i wieczornych, pochodzących z 14 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

⁴ kwestionariusz wypełniany wyłącznie przez pacjentów w wieku ≥ 8 lat.

Odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę

Do drugorzędowych punktów końcowych zdefiniowanych w badaniu ASSERT, należał odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną redukcję nasilenia drapania ocenianego przez obserwatora/opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO po 6 miesiącach (tygodnie: 21-24) względem wartości wyjściowej. Jako klinicznie istotną zmianę nasilenia drapania wskazano 1,5 pkt. (analiza główna) i 1,0 pkt (analiza wrażliwości).

Po 6 miesiącach leczenia istotną klinicznie redukcję nasilenia drapania, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt. odnotowano u 54% chorych w grupie ODV+SoC oraz u 18% pacjentów w grupie PLC+SoC, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W analizie wrażliwości, gdzie istotną klinicznie redukcję nasilenia drapania, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku o ≥ 1 pkt. odnotowano u 80% w grupie badanej i 35% w grupie kontrolnej.

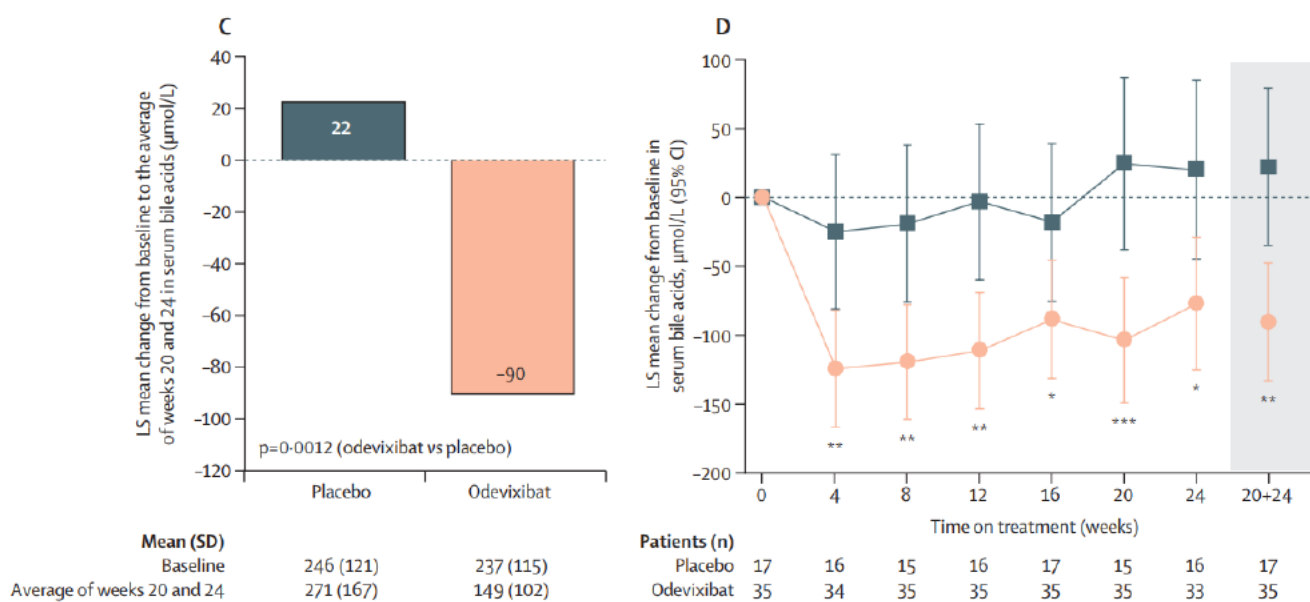
Tabela 9. Nasilenie świądu oceniane przez opiekuna za pomocą PRUCISION ObsRO – odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę względem wartości wyjściowej wg RCT ASSERT

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=35	PLC+SoC, N=17	ODV+SoC vs PLC+SoC		
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	RD (95% CI)
odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie drapania (zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt.) po 6 mies. (analiza główna)	19 (54%)	3 (18%)	5 (1; 34); p=0,014	3,08 (1,05; 8,98) p = 0,0397	0,37 (0,12; 0,61) p = 0,0034
odsetek pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie drapania (zmniejszenie wyniku o ≥ 1 pkt.) po 6 mies. (analiza wrażliwości)	28 (80%)	6 (35%)	8 (2; 44); p=0,0012	2,27 (1,17; 4,41) p = 0,0158	0,45 (0,18; 0,71) p = 0,0009

Stężenie kwasów żółciowych w surowicy

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania ASSERT była zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy, po 6 miesiącach (średnia z tygodni 20-24) względem wartości wyjściowej. Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, wśród pacjentów włączanych do badania ASSERT obserwowano podwyższone stężenie kwasów żółciowych, w obu analizowanych grupach średnie wartości początkowe były zbliżone, równe odpowiednio 237 oraz 246 $\mu\text{mol/l}$.

W grupie ODV+SoC, po 6 miesiącach leczenia stężenie kwasów żółciowych w surowicy zmniejszyło się do wartości równej średnio 149 $\mu\text{mol/l}$, średnia zmiana wyniosła -90 $\mu\text{mol/l}$. Z kolei, w grupie PLC+SoC po tym czasie nastąpił niewielki wzrost średniego stężenia kwasów żółciowych, do wartości 271 $\mu\text{mol/l}$, średnia zmiana to 22 $\mu\text{mol/l}$. **Przekładało się to na istotną statystycznie przewagę odewiksybatu dodanego do leczenia standardowego nad placebo z leczeniem standardowym w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, tj. redukcji stężenia kwasów żółciowych w surowicy, MD = -113 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -179; -47), p = 0,0012.**



Rysunek 2. Stężenie kwasów żółciowych w surowicy oceniane przez opiekuna wg PRUCISION ObsRO

Wyniki z wykresu C odpowiadają ostatnim punktom danych na wykresie D. Porównanie wartości p dotyczy różnicy w średniej LS zmiany względem wartości wyjściowej między grupami w każdym punkcie czasowym; LS = średnia najmniejszych kwadratów (least-squares). ObsRO = wynik raportowany przez obserwatora (observer-reported outcome). * p > 0,01 i $\leq 0,05$; ** p > 0,001 i $\leq 0,01$; *** p $\leq 0,001$.

Tabela 10. Stężenie kwasów żółciowych w surowicy – średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej wg RCT ASSERT

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=35 średnia ¹ (95% CI)	PLC+SoC, N=17 średnia ¹ (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ²
zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy względem wartości wyjściowej [μmol/l] ³	-90 (-133; -48)	22 (-35; 80)	-113 (-179; -47); p=0,001210

¹ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

² analiza przeprowadzona za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM) z wykorzystaniem metody największego prawdopodobieństwa REML (*Restricted Maximum Likelihood*); z wynikiem wyjściowym jako współmienną oraz: wyjściowym wiekiem (czynniki stratyfikacyjny), wyjściowym poziomem bilirubiny bezpośredniej, grupą leczenia, czasem, (w miesiącach) i interakcją pomiędzy leczeniem a czasem jako efektami stałymi;

³ wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów badania wskazywały na niską korelację pomiędzy pierwszorzędownym (zmiana nasilenia drapania ocenianego za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO, po 6 miesiącach [tygodnie 21-24], względem wartości wyjściowej) i kluczowym drugorzędowym punktem końcowym (zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy, po 6 miesiącach [tygodnie: 20-24] względem wartości wyjściowej), współczynnik korelacji Pearsona był równy: $r=0,18$ dla grupy interwencji (ODV) oraz $r=0,11$ dla grupy kontrolnej

Zaburzenia snu oceniane przez opiekuna za pomocą PRUCISION ObsRO

Zaburzenia snu są jednymi z objawów występujących w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby u pacjentów pediatrycznych. Wyjściowo w obu grupach chorych obserwowano stosunkowo duże nasilenie trudności ze snem.

Po 6 miesiącach leczenia ODV+SoC lub PLC+SoC, zaobserwowano poprawę w zakresie większości parametrów dotyczących zaburzenia snu oceniane przez opiekuna za pomocą PRUCISION ObsRO. W grupie interwencji odnotowano wyraźniejszą redukcję w zakresie następujących parametrów, względem grupy kontrolnej: odsetek dni, w których pacjent spał z opiekunem (średnia zmiana o -35 p.p. vs -8 p.p.), odsetek dni, w których pacjent wymagał pomocy przy zasypianiu (-43 p.p. vs -10 p.p.), odsetek dni, w których pacjent wymagał uspokojenia (-47 p.p. vs -6 p.p.) oraz średni wskaźnik zmęczenia odczuwanego w ciągu dnia (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt.). **Dla każdego z wymienionych parametrów, obserwowane różnice na korzyść ocenianej interwencji (ODV+SoC) osiągnęły istotność statystyczną:** MD = -26 p.p. (95% CI: -43; -9); $p = 0,0034$ dla odsetka dni, w których pacjentów spał z opiekunem, MD = -33 p.p. (95% CI: -55; -12); $p = 0,0032$ dla odsetka dni, w których pacjent wymagał pomocy przy zasypianiu, MD = -40 p.p. (95% CI: -59; -22); $p < 0,0001$ dla odsetka dni, w których pacjent wymagał uspokojenia oraz MD = -0,6 (95% CI: -1,1; -0,1); $p = 0,012$ dla średniego wskaźnika zmęczenia odczuwanego w ciągu dnia.

Ponadto, po 6 miesiącach leczenia, zarówno w grupie ODV+SoC, jak i w grupie PLC+SoC odnotowano zmniejszenie odsetka dni, w których widoczna była krew spowodowana drapaniem (średnia zmiana: -28 p.p. vs -19 p.p.). W grupie interwencji średnia liczba wybudzeń w ciągu nocy spadła o 2,7 a w grupie kontrolnej odnotowano jej nieznaczny wzrost o 0,2. Podobne zależności dotyczyły odsetka dni, w których pacjent stosował leki nasenne, średnia zmiana była równa odpowiednio: -3 p.p. vs 4 p.p. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmian wymienionych parametrów, odpowiednio: MD = -9 p.p. (95% CI: -23, 5); $p = 0,22$ (odsetek dni, w których widoczna była krew spowodowana drapaniem), MD = -2,9 (95% CI: -6,1, 0,3); $p = 0,078$ (liczba wybudzeń) oraz MD = -7 p.p. (95% CI: -21, 7); $p = 0,31$ (odsetek dni, w których pacjent stosował leki nasenne).

Tabela 11. Zaburzenia snu oceniane przez opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO – średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej wg RCT ASSERT

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=35 średnia ¹ (95% CI)	PLC+SoC, N=17 średnia ¹ (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ⁴
analiza prowadzona po 6 miesiącach leczenia²			
zmiana odsetka dni, w których pacjent spał z opiekunem	-35 p.p. (-45; -24), n=33	-8 p.p. (-23; 6), n=16	-26 p.p. (-43; -9); $p=0,0034^4$
zmiana odsetka dni, w których pacjent wymagał pomocy przy zasypianiu	-43 p.p. (-57; -30), n=33	-10 p.p. (-29; 8), n=16	-33 p.p. (-55; -12); $p=0,0032^4$
zmiana odsetka dni, w których pacjent wymagał uspokojenia	-47 p.p. (-58; -35), n=33	-6 p.p. (-22; 10), n=16	-40 p.p. (-59; -22); $p<0,001^4$
zmiana wskaźnika zmęczenia odczuwanego w ciągu dnia ³	-1,1 (-1,4; -0,8), n=34	-0,5 (-0,9; -0,1), n=16	-0,6 (-1,1; -0,1); $p=0,012^4$
zmiana odsetka dni, w których widoczna była krew spowodowana drapaniem	-28 p.p. (-37; -19), n=33	-19 p.p. (-31; -7), n=16	-9 p.p. (-23, 5); $p=0,22^4$
zmiana odsetka dni, w których pacjent stosował leki nasenne	-3 p.p. (-11, 6), n=33	4 p.p. (-7, 16), n=16	-7 p.p. (-21, 7); $p=0,31^4$

Punkt końcowy	ODV+SoC, N=35 średnia ¹ (95% CI)	PLC+SoC, N=17 średnia ¹ (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ⁴
zmiana liczby wybudzeń	-2,7 (-4,6, -0,8), n=33	0,2 (-2,5, 2,8), n=16	-2,9 (-6,1, 0,3); p=0,078 ⁴

¹ średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

² wynik wyjściowy obliczano jako wartość średnia z dwóch uśrednionych wyników tygodniowych z pomiarów uzyskanych w ciągu 14 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Wynik dla 6 miesięcy to średnia obliczona na podstawie średnich wyników tygodniowych uzyskanych dla odpowiedniego 4-tygodniowego interwału (tygodnie: 21-24);

³ zmęczenie odczuwane w ciągu dnia oceniano w skali od 0 do 4 jako jedno z następujących: 0 – całkowity brak zmęczenia (*not tired at all*), 1 – niewielkie zmęczenie (*a little tired*), 2 – umiarkowane zmęczenie (*medium tired*), 3 – duże zmęczenie (*very tired*); 4 – bardzo duże zmęczenie (*very, very tired*);

⁴ analiza przeprowadzona za pomocą modelu mieszanego dla powtarzalnych pomiarów (MMRM) z wykorzystaniem metody największego prawdopodobieństwa REML (*Restricted Maximum Likelihood*); z wynikiem wyjściowym jako współzmienną oraz: wyjściowym wiekiem (czynnik stratyfikacyjny), grupą leczenia, czasem, (w miesiącach) i interakcją pomiędzy leczeniem a czasem jako efektami stałymi.

Zaburzenia snu oceniane przez pacjenta za pomocą narzędzia PRUCISION PRO

Parametry opisujące zaburzenia snu oceniane przez pacjentów w wieku ≥ 8 lat (11 pacjentów w grupie ODV+SoC i 5 pacjentów w grupie PLC+SoC) przy pomocy narzędzia PRUCISION PRO. Ocena obejmowała występowanie trudności z zasypianiem, trudności z utrzymaniem snu, wybudzenie spowodowane odczuwanym świądem, poranne zmęczenie i zmęczenie odczuwanego przez pacjenta w ciągu dnia. Po 6 miesiącach leczenia w obu grupach zaobserwowano poprawę w zakresie wszystkich parametrów opisujących zaburzenia snu, w tym wskaźnika trudności z zasypianiem (średnia zmiana: -1,0 vs -1,0 pkt.), wskaźnika trudności z utrzymaniem snu (-1,0 vs -1,0 pkt.), odsetka dni, w których pacjent wybudzał się (-27 p.p. vs -35 p.p.), wskaźnika porannego zmęczenia (-1,1 vs -0,5 pkt.) oraz wskaźnika zmęczenia odczuwanego w ciągu dnia (-1,0 vs -0,4 pkt.). W analizie zmian w zakresie wymienionych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. **Ograniczeniem analiz była niewielka liczebność ocenianych grup, co mogło ograniczyć możliwości wnioskowania na ich podstawie.**

Kliniczna ocena występowania żółtaków według skali CXS

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana występowania żółtaków oceniana za pomocą skali CXS, po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej. Po 24 tygodniach leczenia ODV+SoC lub PLC+SoC, u 27 chorych (77%) w grupie interwencji oraz u 14 pacjentów (82%) w grupie kontrolnej nie zaobserwowano widocznych zmian w zakresie występowania żółtaków, względem wartości wyjściowej, przy czym u większości z nich żółtaki nie były obecne wyjściowo ani w jakimkolwiek momencie badania (dotyczyło to 25/27 chorych z grupy ODV+SoC oraz wszystkich 14 pacjentów z grupy PLC+ODV). Pewną poprawę w zakresie występowania żółtaków zaobserwowano u 7 chorych (20%) leczonych ODV+SoC oraz u 2 pacjentów (12%) otrzymujących PLC+SoC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (ODV+SoC) dla tego parametru. U dwóch pacjentów odnotowano pogorszenie w zakresie występowania żółtaków, jeden chory z grupy badanej i jeden w grupie kontrolnej.

Tabela 12. Kliniczne ocena występowania żółtaków wg skali CXS względem wartości wyjściowej dla ODV+SoC vs PLC+SoC wg RCT ASSERT

Punkt końcowy		ODV+SoC, N=35	PLC+SoC, N=17	ODV+SoC vs PLC+SoC	
		n (%)	n (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Kliniczna ocena występowania żółtaków za pomocą skali CXS: zmiana po 24 tyg.	brak zmian	27 (77%) ¹	14 (82%) ²	0,94 (0,70; 1,25) p = 0,6525	-0,05 (-0,28; 0,18) p = 0,6549
	poprawa	7 (20%)	2 (12%) ³	1,70 (0,39; 7,33) p = 0,4765	0,08 (-0,12; 0,28) p = 0,4255
	pogorszenie	1 (3%) ⁴	1 (6%) ⁵	0,49 (0,03; 7,30) p = 0,6016	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6345

¹ w tym u 25 pacjentów nie odnotowano występowania ani jednego żółtaka przez cały czas trwania badania;

² u wszystkich 14 pacjentów nie odnotowano występowania ani jednego żółtaka przez cały czas trwania badania;

³ w tym u jednego pacjenta odnotowano poprawę wyniku w skali CXS z 2 na 1, a u kolejnego chorego – poprawę wyniku z 3 na 1;

⁴ zwiększenie wyniku w skali CXS z 0 na 1;

⁵ zwiększenie wyniku w skali CXS z 0 na 3.

Jakość życia

W badaniu ASSERT, jakość życia leczonych pacjentów oceniano według kwestionariuszy PedsQL, GIC i GIS, wypełnianych przez samych pacjentów, ich opiekunów oraz badaczy (kwestionariusze i skale oceny opisane w rozdziale 4.2.3 niniejszej AWA).

Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia (PedsQL, Paediatric Quality of Life Inventory)

Kwestionariusz PedsQL był wypełniany przez pacjentów w wieku ≥ 5 lat oraz przez opiekunów chorych w wieku ≥ 2 lat. Ocenę przeprowadzono na początku badania, po 12 i po 24 tygodniach leczenia.

Po 24 tygodniach leczenia, w obu grupach odnotowano poprawę ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem, średnia wielkość zmiany była zbliżona w obu grupach, nieistotna statystycznie i wyniosła 13,5 pkt. w grupie ODV+SoC oraz 10,7 pkt. w grupie PLC+SoC (MD = 2,8 (95% CI: -6,3, 11,9); $p = 0,54$). W analizach uwzględniających poszczególne subdomeny kwestionariusza PedsQL, zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej odnotowano poprawę wyników oceniających odpowiednie aspekty funkcjonowania chorego. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wielkości obserwowanej poprawy, chociaż dla większości subdomen w grupie leczonej ODV+SoC wielkość efektu była liczbowo nieco większa w porównaniu do grupy PLC+SoC. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza PedsQL wg RCT ASSERT

Punkt końcowy ¹	ODV+SoC, N=30 zmiana po 24 tygodniach względem wartości wyjściowej, średnia ² (95% CI)	PLC+SoC, N=11 zmiana po 24 tygodniach względem wartości wyjściowej, średnia ² (95% CI)	ODV+SoC vs PLC+SoC, MD (95% CI) ³
PedsQL: wynik całkowity	13,5 (8,3, 18,7), N=28	10,7 (2,7, 18,8)	2,8 (-6,3, 11,9); $p=0,54$
- funkcjonowanie fizyczne	14,2 (8,4, 20,0), N=28	9,8 (0,8, 18,7)	4,5 (-5,7, 14,6); $p=0,38$
- funkcjonowanie emocjonalne	21,0 (14,3, 27,7), N=28	15,7 (5,2, 26,2)	5,3 (-6,6, 17,2); $p=0,37$
- funkcjonowanie społeczne	5,1 (-1,5, 11,6), N=28	10,1 (-0,1, 20,2)	-5,0 (-16,5, 6,4); $p=0,38$
- funkcjonowanie w szkole	13,3 (7,1, 19,4), N=28	9,8 (0,0, 19,5)	3,5 (-7,5, 14,5); $p=0,52$

¹ kwestionariusz dla pacjentów w wieku ≥ 5 lat oraz opiekunów chorych w wieku ≥ 2 lat w momencie randomizacji;

² średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

³ na podstawie modelu ANCOVA, z wynikiem wyjściowym jako współmienną oraz grupą leczenia i kategorią wiekową (<5 lat vs 5-7 lat vs 8-12 lat vs 13-18 lat) jako efektami stałymi.

Ocena za pomocą kwestionariusza GIC

Kwestionariusz oceny ogólnego odczucia zmiany (GIC, Global Impression of Change) w zakresie objawów chorobowych, tj. świąd (PGIC), drapanie (CaGIC, CGIC) i zaburzenia snu, wypełniany jest przez pacjentów w wieku ≥ 8 lat, opiekunów i klinicystów w momencie randomizacji, a następnie po 4, 12 i 24 tygodniach leczenia.

Świąd/drapanie

Według opiekunów, po 24 tygodniach leczenia, poprawa w zakresie drapania wystąpiła u 88% pacjentów w grupie ODV+SoC oraz u 35% chorych w grupie kontrolnej. Wykazano, że szansa na uzyskanie poprawy w zakresie drapania ocenianego według skali CaGIC była 15-krotnie wyższa w grupie ODV+SoC niż w grupie PLC+SoC, OR = 15 (95% CI: 3, 68). W ocenie prowadzonej przez klinicystów za pomocą skali CGIC odnotowano zbliżone wyniki: poprawę u 80% chorych w grupie interwencji oraz u 41% pacjentów w grupie kontrolnej, szansa na uzyskanie poprawy w zakresie drapania była istotnie, 6-krotnie wyższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, OR = 6 (95% CI: 2, 20). Zarówno według opiekunów (CaGIC), jak i klinicystów (CGIC), istotnie wyższa skuteczność ODV+SoC względem PLC+SoC była widoczna już po 4 tygodniach leczenia. przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem utrzymywała się przez cały okres obserwacji, do czasu ukończenia 24-tygodniowego leczenia. W ocenie prowadzonej przez pacjentów (PGIC), po 4 tygodniach leczenia odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa był równy 83% w grupie interwencji oraz 40% w grupie kontrolnej, a po 24 tygodniach było to 80% w obu grupach. Zarówno po 4 tygodniach, jak i po 24 tygodniach leczenia, nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu.

zaburzenia snu

W ocenie prowadzonej przez opiekunów (CaGIC), po 24 tygodniach leczenia, poprawę odnotowano u 78% pacjentów w grupie interwencji oraz u 29% chorych w grupie kontrolnej, szansa na uzyskanie poprawy była 9-krotnie wyższa podczas leczenia ODV+SoC względem komparatora, OR = 9 (95% CI: 2, 35). Wyniki uzyskane w

ocenie prowadzonej przez klinicystów były spójne z wynikami oceny opiekunów: po 24 tygodniach leczenia, odsetki pacjentów, u których odnotowano poprawę w zakresie zaburzeń snu wyniosły 74% w grupie ODV+SoC oraz 35% w grupie PLC+SoC, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę ODV+SoC nad komparatorem, a szansa na uzyskanie poprawy była 5-krotnie wyższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, OR = 5 (95% CI: 2, 18). Według oceny pacjentów (skala PGIC), po 24 tygodniach leczenia ODV+SoC lub PLC+SoC poprawa w zakresie zaburzeń snu wystąpiła u 73% chorych w grupie interwencji oraz u 40% osób w grupie kontrolnej. Pomimo liczbowej różnicy na korzyść ODV+SoC względem komparatora, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.4.7.2.

Ocena za pomocą kwestionariusza GIS

świąd/drapanie

Po 24 tygodniach leczenia, w grupie ODV+SoC drapanie nadal było oceniane przez opiekunów jako poważne lub bardzo poważne jedynie u 15,6% chorych, a według klinicystów – u 8,6% pacjentów. Najczęściej wskazywano następujące odpowiedzi: „brak objawów” lub „niewielkie nasilenie objawów”, według opiekunów – dotyczyło to 68,8% pacjentów, a według klinicystów – 71,4% chorych. Po 24 tygodniach w ocenie prowadzonej przez pacjentów w wieku ≥ 8 lat według kwestionariusza PGIS nasilenie świądu zostało ocenione na poważne lub bardzo poważne przez 1 pacjenta w grupie badanej i żadnego w grupie kontrolnej. W obu grupach najczęściej raportowano „brak świądu” lub „niewielkie nasilenie objawów”, jedną z tych odpowiedzi wybrało 70% osób w grupie ODV+SoC i 60% osób w grupie PLC+SoC.

zaburzenia snu

Po 24 tygodniach leczenia w grupie interwencji najczęściej wskazywano na całkowity brak objawów w zakresie zaburzeń snu (CaGIS: 47%, CGIS: 51%) lub ich niewielkie nasilenie (CaGIS: 38%, CGIS: 20%), a rzadziej zaburzenia snu oceniano jako umiarkowane (CaGIS: 13%, CGIS: 20%). Poważne lub bardzo poważne objawy utrzymywały się jedynie u kilku procent chorych (CaGIS: 3%, CGIS: 8,6%). Z kolei, w grupie kontrolnej najczęściej oceniano zaburzenia snu jako poważne lub bardzo poważne (CaGIS: 41,2%, CGIS: 47,1%). Rzadziej wskazywano na umiarkowane lub niewielkie zaburzenia snu albo całkowity brak objawów. W ocenie pacjentów w wieku ≥ 8 lat (PGIS) co najmniej poważne zaburzenia snu obserwowano u jednego pacjenta, a najczęściej wskazywane odpowiedzi to brak objawów (50%) oraz ich niewielkie nasilenie (30%). W grupie kontrolnej, u 4 z 5 chorych występowały objawy umiarkowane, a u kolejnego chorego zaburzenia snu nie były obecne. Jednak, niewielka liczebność grup uwzględnionych w analizie ograniczała możliwości wnioskowania na jej podstawie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.4.7.2.

4.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ODV vs PLC

W zakresie analizy bezpieczeństwa w RCT ASSERT co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowano u 74% pacjentów leczonych ODV+SoC oraz u 71% chorych otrzymujących PLC+SoC. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania TEAEs ogółem. Większość obserwowanych TEAEs stanowiły zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1 lub 2 stopnia), a zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia wystąpiły jedynie u 14% chorych w grupie interwencji oraz u 12% pacjentów w grupie kontrolnej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 14% pacjentów w grupie interwencji (5/35) oraz u 12% chorych w grupie kontrolnej (2/17). U żadnego pacjenta SAE nie prowadziło do zakończenia leczenia lub redukcji dawki leku. Tylko u jednego chorego w grupie interwencji SAE zostało uznane przez badacza za zdarzenie związane ze stosowanym leczeniem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku występowania ciężkich TEAEs ani ciężkich TEAEs związanych ze stosowanym leczeniem.

W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. TEAEs wymagające czasowego przerwania terapii odnotowano jedynie u 3 pacjentów (9%), leczonych ODV+SoC. Żaden pacjent w grupie kontrolnej nie wymagał zmniejszenia stosowanej dawki leku ani czasowego przerwania leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania TEAEs wymagających modyfikacji dawkowania leczenia, dla TEAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia i dla TEAEs prowadzących do redukcji dawki leku.

Tabela 14. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla porównania ODV+SoC vs PLC+SoC, w RCT ASSERT

Zdarzenia niepożądane		RCT ASSERT			
		ODV+SoC, N=35	PLC+SoC, n=17	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	n (%)		
TEAEs	ogółem	26 (74%)	12 (71%)	1,05 (0,73; 1,51)	0,04 (-0,22; 0,30)
	niewielkie nasilenie (1 st.)	11 (31%)	7 (41%)	0,76 (0,36; 1,62)	-0,10 (-0,38; 0,18)
	umiarkowane nasilenie (2 st.)	10 (29%)	3 (18%)	1,62 (0,51; 5,13)	0,11 (-0,13; 0,34)
	poważne (3 st.)	5 (14%)	2 (12%)	1,21 (0,26; 5,63)	0,03 (-0,17; 0,22)
TEAEs związane ze stosowanym leczeniem		8 (23%)	3 (18%)	1,30 (0,39; 4,27)	0,05 (-0,18; 0,28)
ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs		5 (14%) ¹	2 (12%) ²	1,21 (0,26; 5,63)	0,03 (-0,17; 0,22)
ciężkie TEAEs związane ze stosowanym leczeniem		1 (3%) ³	0 (0%)	1,50 (0,06; 35,01)	0,03 (-0,07; 0,13)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia		0 (0%)	0 (0%)	-	-
TEAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia		3 (9%)	0 (0%)	3,50 (0,19; 64,16)	0,09 (-0,04; 0,21)
TEAEs prowadzące do redukcji dawki leku		1 (3%)	0 (0%)	1,50 (0,06; 35,01)	0,03 (-0,07; 0,13)
TEAEs prowadzące do zgonu		0 (0%)	0 (0%)	-	-

¹ w tym: zakażenie rinowirusowe (n=1), zapalenie płuc (n=1), zapalenie migdałków (n=1), ból brzucha i zaparcie (n=1); krwiste wymioty i podwyższony INR (n=1); żadne ciężkie AE nie prowadziło do zakończenia leczenia lub redukcji dawki leku;

² w tym: gorączka (n=1) oraz ropień podskórny, czop woskowinowy, przewlekłe zapalenie ucha środkowego i przerost migdałka (n=1); żadne ciężkie AE nie prowadziło do zakończenia leczenia lub redukcji dawki leku;

³ u 3-letniej pacjentki w 102 dniu leczenia odnotowano enterowirusowe zapalenie żołądka i jelit, które doprowadziło do wymiotów i pęknięcia błony śluzowej przełyku (zespół Mallory'ego-Weissa) z krwistymi wymiotami stopnia 3 i podwyższeniem INR (1,7), które zostały uznane przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem;

Najczęstszym TEAEs odnotowanym wśród chorych leczonych odewiksybatem dodanym do leczenia standardowego była biegunka (29%, n=10). W grupie kontrolnej takie zdarzenie wystąpiło u jednego chorego (6%). Wszystkie zaobserwowane przypadki biegunki to zdarzenia niepożądane 1 stopnia nasilenia.

Ponadto, do najczęstszych TEAEs obserwowanych wśród pacjentów leczonych ODV+SoC lub PLC+SoC należały: gorączka (23% vs 24%), choroba COVID-19 (14% vs 24%) i ból brzucha (11% vs 6%). Pozostałe zdarzenia niepożądane, takie jak zakażenia dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, krwaki, podwyższenie poziomu INR czy wymioty, wystąpiły u 3 lub mniej pacjentów w każdej z grup. Dla wszystkich TEAEs uwzględnionych w analizie, ryzyko ich występowania nie różniło się znacząco pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.5.

4.3.3. Wyniki fazy przedłużonej – badanie ASSERT-EXT

Badanie ASSERT-EXT (NCT05035030) to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, którego celem była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ODV. Do badania włączano pacjentów z badania ASSERT, którzy ukończyli zaplanowane 24-tygodniowe leczenie. W ASSERT-EXT, pacjenci z grupy interwencji (ODV+SoC) kontynuowali dotychczas stosowane leczenie a chorzy z grupy kontrolnej (PLC+SoC) rozpoczynali aktywne leczenie ODV w dawce 120 µg/kg dziennie (tj. grupa PLC/ODV +SoC). Poniżej opisano wyniki dla analizy końcowej, w której zbieranie danych zakończono 7 lutego 2024. Najdłuższy możliwy czas trwania leczenia to 72 tygodnie terapii ODV+SoC dla grupy PLC/ODV +SoC oraz 96 tygodni dla grupy ODV +SoC.

W obu analizowanych grupach chorych odnotowano istotną redukcję nasilenia drapania, utrzymującą się w całym ocenianym okresie obserwacji, obejmującym do 96 tygodni leczenia ODV (+SoC) oraz do 72 tygodni terapii dla grupy PLC/ODV +SoC. W analizie końcowej, średnia zmiana wyniku punktowego wyniosła kolejno -2,2 pkt oraz -1,7 pkt. W obu grupach chorych, redukcja stężenia kwasów żółciowych była widoczna już na wczesnym etapie leczenia ODV+SoC, ten efekt utrzymywał się w całym analizowanym okresie obserwacji. W grupie ODV +SoC, po blisko 2-letniej terapii, średnia zmiana stężenia wyniosła -124 µmol/l a w grupie PLC/ODV +SoC, w analizie prowadzonej po 18 miesiącach leczenia było to -139 µmol/l. Ponadto, w obu grupach chorych zaobserwowano poprawę w zakresie zaburzeń snu ocenianych według narzędzia PRUCISION ObsRO, w tym zmniejszenie średniej liczby dni, w których chorzy wymagali pomocy przy zasypianiu lub uspokojenia.

W grupie ODV+SoC, po 93-96 tygodniach terapii istotna klinicznie poprawa w zakresie drapania ocenianego przez opiekuna za pomocą narzędzia PRUCISION ObsRO, definiowana jako zmniejszenie wyniku o ≥1,0 pkt.

wystąpiła u 93,5% chorych, a redukcję wyniku o $\geq 1,5$ pkt. odnotowano u 74,2% pacjentów. Z kolei, w grupie PLC/ODV +SoC, gdzie maksymalny czas terapii ODV+SoC to 72 tygodnie, spadek wyniku dla oceny nasilenia drapania o $\geq 1,0$ pkt odnotowano u 76,9% pacjentów, a zmniejszenie wyniku o $\geq 1,5$ pkt u 53,8% chorych.

W zakresie bezpieczeństwa, przy wydłużeniu czasu terapii ODV+SoC utrzymywała się dobra tolerancja leczenia, a większość obserwowanych TEAEs nadal stanowiły zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, nieciężkie (non-serious). W obu grupach, podczas leczenia ODV+SoC najczęściej występowały biegunka, gorączka, choroba COVID-19, ból brzucha i zakażenia górnych dróg oddechowych. Pośród całej ocenianej populacji wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,0% chorych, dowolne TRAEs u 26% chorych, najczęściej była to biegunka. TEAEs 3 stopnia stwierdzono u 24,0% osób, a SAEs u 22,0% pacjentów. W trakcie badania ASSERT-EXT zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia wystąpiły u 10,0% chorych, a zdarzenia wymagające redukcji dawki leku u 4,0%. Nie odnotowano żadnych przypadków TEAEs prowadzących do zgonu.

4.3.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ODV vs MRX: porównanie pośrednie

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z maraliksiybatem (MRX), wnioskodawca przedstawił wyniki nieopublikowanych analiz stanowiących

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa ODV vs MRX

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Topic	Sub-Topic	Concepts	Formulas	Applications
		Key Points	Equations	Real-World Examples
Mathematics	Algebra			Linear Equations
	Geometry			Area Calculations
	Calculus			Differentiation
Science	Physics			Motion
	Chemistry			Chemical Reactions
	Biology			Cell Structure
History	World War II			Key Events
	European History			Historical Figures
	US History			Presidential Elections
Literature	Classic Novels			Character Analysis
	Modern Poetry			Thematic Studies
	Contemporary Drama			Stage Productions

5. Ocena analizy ekonomicznej

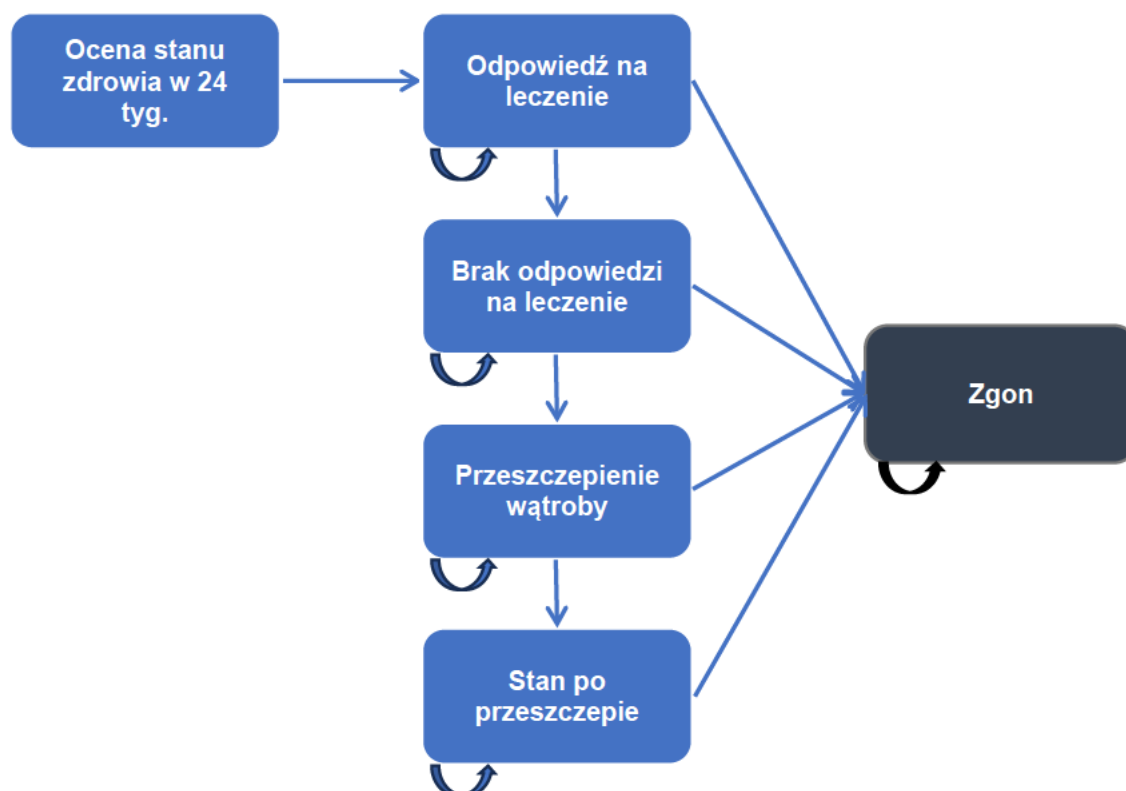
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Kayfanda (odewiksybat, ODV) w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów (CUA) porównującą odewiksybat plus standardowe leczenie przeciwświądowe z samym standardowym leczeniem przeciwświądowym (ODV+SoC vs SoC) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) porównującą odewiksybat plus standardowe leczenie przeciwświądowe z maraliksibatem plus standardowe leczenie przeciwświądowe (ODV+SoC vs MRX+SoC).

Perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjenta) w przypadku CUA oraz NFZ w przypadku CMA, dożywotni horyzont czasowy (100-letni) w CUA oraz 2-letni w CMA. Schemat modelu CUA wnioskodawcy zaprezentowano na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania ASSERT, za którym w CMA przyjęto skuteczność ODV+SoC i MRX+SoC. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania pacjentów, przeszczepienia wątroby, drenażu dróg żółciowych oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Użyteczności stanów zdrowia w CUA na podstawie badań ASSERT, Kini 2011 i NICE HST17.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej ODV+SoC vs SoC

Parametr	ODV+SoC	SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa NFZ		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	-	8 715 831
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	-	8 715 186
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ODV+SoC w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 8,72 mln zł bez RSS i z RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej ODV+SoC vs MRX+SoC dla pacjentów w wieku 0,5-2,5 lat

Parametr	ODV+SoC	MRX+SoC
Perspektywa NFZ		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]	-	201 057
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ODV+SoC w miejsce MRX+SoC jest droższe o 201 tys. zł bez RSS i o po uwzględnieniu RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leku Kayfanda, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla porównania ODV+SoC vs SoC, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zaprezentowano w tabeli poniżej. Analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania wnioskodawcy po zmianie progu użyteczności kosztowej.

Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto dla porównania ODV+SoC vs SoC [zł]

Opakowanie Kayfanda	CZN bez RSS	CZN z RSS	Cena progowa perspektywa NFZ	Cena progowa perspektywa wspólna
30 kaps. à 200 µg				
30 kaps. à 400 µg				
30 kaps. à 600 µg				
30 kaps. à 1200 µg				

Geny zbytu netto, przy których koszt stosowania ODV+SoC nie jest wyższy niż koszt MRX+SoC zaprezentowano w tabeli poniżej. Analitycy Agencji poprawili oszacowania wnioskodawcy, tak aby koszty wnioskowanej terapii były niższe niż koszty terapii komparatorem.

Tabela 23. Ceny zbytu netto zrównujące koszty terapii ODV+SoC i MRX+SoC [zł] dla pacjentów w wieku 0,5-2,5 lat

Opakowanie Kayfanda	Perspektywa NFZ
30 kaps. à 200 µg	
30 kaps. à 400 µg	
30 kaps. à 600 µg	
30 kaps. à 1200 µg	

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem na dzień złożenia wniosku, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby, długość horyzontu czasowego czy użyteczności stanów zdrowia.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	CUA porównania ODV+SoC vs SoC, CMA dla ODV+SoC vs MRX+SoC
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (100-letni) w CUA, 2-letni w CMA
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości (dot. CUA)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Jako ograniczenia wnioskodawca wymienia przyjęcie prawdopodobieństwa przeszczepienia wątroby na podstawie badania przeprowadzonego u pacjentów do 5 r.ż., co może prowadzić do zawyżenia tego parametru oraz różnicę w długości okresu, po którym dokonywana jest ocena odpowiedzi na leczenie (24 tygodnie w badaniu vs 26 tygodni w proponowanym programie lekowym).

Analitycy Agencji zwracają natomiast uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię i refundowany od 1 lipca 2025 r. maraliksiyat. Dodatkowo przedstawiona CMA w horyzoncie dwuletnim dotyczy pacjentów w wieku 0,5-2,5 lata.

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu SoC oraz pacjentów z badania GALA (vs 83% w wieku 18 lat). Różnice wnioskodawca tłumaczy innymi kryteriami włączania – do badania GALA włączano wszystkich pacjentów z zespołem Alagille’a, bez względu na występowanie cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wnioskodawca nie odnalazł publikacji umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Dodatkowo analitycy Agencji zmienili dwuletni horyzont CMA na horyzont dożywotni (100-letni), tak aby analiza obejmowała pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.

--

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2026 roku do 31 grudnia 2027 roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowili pacjenci z ALGS w wieku od 6 miesięcy, doświadczający świądu cholestatycznego, którego leczenie za pomocą UDCA i/lub ryfampicyny zakończyło się niepowodzeniem, włączani do leczenia zgodnie z kryteriami kwalifikacji zawartymi w proponowanym programie lekowym. W populacji docelowej ujęto łączną liczbę pacjentów z nowo rozpoznanym ALGS oraz pacjentów z tzw. populacji oczekującej, obejmującej chorych zdiagnozowanych wcześniej, spełniających kryteria kwalifikacji, u których nie wykonano przeszczepu wątroby.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych GUS, danych NFZ (udostępnionych na platformie Otwarte Dane) oraz danych literaturowych.

Liczebność maksymalną i minimalną populacji docelowej oparto na założeniach dotyczących najmniejszego i największego odsetka pacjentów z populacji oczekujących, u których w I roku refundacji wnioskowana technologia zastąpi dotychczasowe leczenie.

Udziały w rynku

W scenariuszu nowym założono przejęcie przez wnioskowaną technologię zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji [] udziałów w przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym ALGS oraz [] pacjentów z populacji oczekującej. Oszacowanie skrajnych wartości liczebności populacji docelowej przedstawiono po uwzględnieniu przejęcia [] udziałów w populacji oczekującej (wariant minimalny) lub [] udziałów (wariant maksymalny).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty: nabycia i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, diagnostyki i monitorowania leczenia w programie oraz dalsze koszty ponoszone w przypadku niepowodzenia leczenia technologią wnioskowaną, w tym przede wszystkim koszty przeszczepienia wątroby.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**		

* w tym w roku I: [] pacjentów z populacji nowo zdiagnozowanej oraz [] z populacji oczekującej; w roku II: [] pacjentów z populacji nowo zdiagnozowanej

** w tym w roku I: [] pacjentów z populacji nowo zdiagnozowanej oraz [] pacjentów z populacji oczekującej; w roku II: [] pacjentów kontynuujących leczenie oraz [] z populacji nowo zdiagnozowanej

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa płatnika publicznego) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	6 947 489	8 497 464	6 947 489	8 497 464
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	80 134 439	98 862 802		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa wspólna) [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	6 959 640	8 510 838	6 959 640	8 510 838
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	80 126 238	98 853 176		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Przeprowadzono obliczenia dla 10 scenariuszów, w tym minimalny i maksymalny wariant oszacowania populacji docelowej, określony na [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) w wariantach minimalnych oraz maksymalnych, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analiz wrażliwości wpływu na budżet, warianty skrajne – koszty inkrementalne [zł]

Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
bez RSS		z RSS		bez RSS		z RSS	
I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny							
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Wariant podstawowy							
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Wariant maksymalny							
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w wariacie minimalnym koszt inkrementalny dla płatnika publicznego będzie [REDAKTOWANO]

. W wariacie maksymalnym [REDAKTOWANO]

Największy wpływ na zmianę wyniku względem analizy podstawowej miało przyjęcie założenia dot. przesunięcia rozpoczęcia leczenia wnioskowaną technologią ze stycznia do czerwca 2026 (wyniki tożsame dla obu perspektyw oraz wariantów z lub bez RSS: obniżenie kosztu inkrementalnego o 52,7% w I oraz o 1,1% w II roku refundacji). Zmiany wydatków inkrementalnych większe niż 5% wykazano także dla scenariuszów zakładających wzrost lub spadek ceny wnioskowanego leku o 10%. W żadnym z analizowanych scenariuszów nie nastąpiła zmiana wnioskowania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oparł oszacowania na danych epidemiologicznych, literaturowych oraz NFZ. Eksperti kliniczni udzielający opinii Agencji w toku prac nad AWA Kayfanda i AWA Livmarli wskazali około dwukrotnie mniejszą liczebność populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie zmian rynku refundowanego MRX. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali znacznie niższe przejęcie udziałów przez ODV.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw pokrywa prognozowane w analizie zużycie opakowań.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

„Oszacowanie zachorowalności na zespół Alagille’a

Zespół Alagille’a należy do chorób rzadkich, którego zachorowalność szacowana jest na jeden przypadek na 30- 50 tys. urodzeń żywych. W niniejszej analizie do oszacowania konserwatywnie przyjęto, że właściwa zapadalność na zespół Alagille’a wynosi 1 na 50 tys. urodzeń żywych, co może przyczyniać się do zaniżenia rzeczywistej liczby chorych na ALGS. Jednocześnie brak jest danych epidemiologicznych właściwych dla populacji polskiej, w związku z czym powyższe założenie jest zasadne. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki analizy dla zapadalności równej 1 na 30 tys. żywych urodzeń.

Oszacowanie kosztów w analizie wpływu na budżet

Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały bezpośrednio powiązane z równoległe przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla produktu leczniczego Kayfanda we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem kosztów lekowych ponoszonych zarówno w trakcie leczenia świada jak i kosztów ponoszonych w przypadku niepowodzenia leczenia, koszty świadczeń związanych z leczeniem, w tym podania i diagnostyki, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych jak i opieki końca życia, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają wszelkie koszty związane z leczeniem świada w przebiegu ALGS w polskim systemie zdrowia”.

Komentarz analityków Agencji

Po wezwaniu do uzupełnienia niezgodności z wymaganiami minimalnymi wnioskodawca uwzględnił jako komparator maraliksibat (refundowany od 1 lipca 2025 r.) oraz dostarczył analizę minimalizacji kosztów dla porównania ODV + SoC vs MRX + SoC. Nie ujął jednak MRX w analizie wpływu na budżet, tj. w kosztach ponoszonych przez płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym i nowym oraz w strukturze rynku. Zgodnie z danymi NFZ żaden pacjent nie został jeszcze zakwalifikowany do programu, jednak zasadne byłoby przedstawienie takiej prognozy. Pominięcie refundacji maraliksibatu znacznie obniża wiarygodność przedstawionych szacunków.

Do modelowania zużycia wnioskowanego leku wnioskodawca wykorzystał dane o średniej masie ciała w poszczególnych latach życia opracowane dla populacji brytyjskiej². Dostępne są znacznie nowsze zbiory analogicznych danych dla populacji polskiej³. Przyjęte przez wnioskodawcę dane referencyjne dot. masy ciała są dla większości kategorii pomiarów niższe, co może prowadzić do zaniżenia oszacowań zużywanej ilości leku, a tym samym – kosztów jego stosowania.

Wnioskodawca przyjął sposób dawkowania za ChPL, tj. podanie raz na dobę dawki 120 µg/kg m.c. Pacjenci o m. c. mieszczącej się w jednym z ośmiu podanych zakresów przyjmują jednakową dawkę leku od minimalnej 600 µg (od 4 do < 7,5 kg) do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 7200 µg (≥ 55,5 kg). Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, m.c. 55,5 kg jest osiągana średnio w 16 roku życia. Obliczenia na podstawie danych polskich (średnia ważona odsetkiem mężczyzn przyjętym przez wnioskodawcę) wskazują, że masę tę osiąga się wcześniej, średnio w 15 roku życia. Założenie to może prowadzić do zawyżenia wykazywanych oszczędności.

Zgodnie z ChPL, zawartość większych kapsułek (200 µg i 600 µg) powinna być przyjęta po jej wymieszaniu z płynem lub posiłkiem, a mniejsze kapsułki (400 µg i 1200 µg) są przeznaczone do połknięcia⁴.

Wnioskodawca nie uwzględnił jednak prawdopodobnych preferencji pacjentów i opiekunów co do stosowania jak najmniejszej liczby kapsułek⁵ lub wyboru sposobu podania niezależnie od masy ciała. Nie analizowano także dopuszczanych przez ChPL możliwości łączenia różnych mocy kapsułek w celu osiągnięcia dawki nominalnej oraz czasowego obniżenia dawki do 40 µg/kg m.c.

W przedłożonej AWB wskazano, że obok kosztu wnioskowanej terapii główną część wydatków płatnika publicznego stanowi koszt zabiegów przeszczepienia wątroby. W modelu założono, że u pacjentów leczonych ODV, niezależnie od osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, w ciągu pierwszego roku terapii nie występuje ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu. Przyjęto także, że pacjenci leczeni ODV lub SoC, u których odpowiedź wystąpi, nie będą poddawani transplantacji do momentu utraty odpowiedzi. W scenariuszu podstawowym określono skuteczność SoC w łagodzeniu świądu na 0%. Początkowa skuteczność SoC wykazana w RCT ASSERT wyniosła natomiast ok. 40%. Przyjęte przez wnioskodawcę opisane wyżej założenia mogą zaniżać ogólny odsetek wykonywanych przeszczepień, także w grupie osób skutecznie leczonych ODV, a przez to zawyżać wykazywane oszczędności płatnika.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń własnych [redacted] ponieważ model wpływu na budżet wnioskodawcy nie uwzględnia refundacji maraliksibatu (refundowany od 1 lipca 2025 r.). Pominięcie refundacji maraliksibatu znacznie obniża wiarygodność przedstawionych szacunków.

² siatki centylowe wydane w latach 2009-2012 przez Royal College of Paediatrics and Child Health, oparte na danych brytyjskich z 1990 roku oraz ogólnościowych WHO 2006; <https://www.rcpch.ac.uk/resources/growth-charts> (dostęp: 29.09.2025)

³ najnowsze siatki centylowe dla populacji polskiej, opracowane na podstawie danych ogólnościowych WHO 2006 oraz wyników badań OLAF PL0080 oraz OLA. NR13 0002 06 przeprowadzonych w latach 2007-2012 (Kułaga 2015), https://nauka.czd.pl/wpcontent/uploads/2025/08/Siatki_centylowe_standardy_medyczne_6_2014.pdf (dostęp: 29.09.2025)

⁴ zarówno w protokole RCT ASSERT, jak i dokumencie EPAR 2024 wskazano, że doustne przyjmowanie kapsułek zaleca się pacjentom o m.c. powyżej 19,5 kg. Informacji tej nie zamieszczono w ChPL Kayfanda. W prezentującej wyniki badania ASSERT publikacji Ovchinsky 2024 podano, że przyjmowanie leku po wysypaniu i zmieszaniu zawartości kapsułki z pokarmem o miękkiej konsystencji, np. musem jabłkowym, było opcją dla osób niezdolnych do połknięcia kapsułki. Nie podano, czy ta możliwość była uzależniona od masy ciała lub wieku uczestnika badania.

⁵ osiągnięcie właściwej dawki dobowej, przyjmowanej jednorazowo, wymaga zużycia trzykrotnie większej liczby kapsułek o mniejszej zawartości ODV. Uzyskanie maksymalnej dawki dobowej wymaga doustnego przyjęcia 18 kapsułek à 400 µg lub 6 kapsułek à 1200 µg; przyjęcie najwyższej dawki przewidzianej do spożycia po wymieszaniu z posiłkiem wymaga zużycia 12 kapsułek à 200 µg lub 4 kapsułek à 600 µg. Wszystkie opakowania leku będące przedmiotem wniosku zawierają po 30 kapsułek.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Konsultant Krajowa w dz. gastroenterologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka – Szaflarska proponuje usunięcie z podpunktu 5 kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego zapisu dot. stężenia bilirubiny bezpośredniej. Konsultant zwraca uwagę, że decydującym parametrem w przypadku zespołu Alagille’a jest stężenie kwasów żółciowych.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kayfanda (odewiksybat) we wskazaniu: leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, w wieku od 6 miesięcy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.11.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *odevixibat* lub *Kayfanda*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono francuską (HAS 2025) oraz niderlandzką (ZN 2025) rekomendację refundacyjną dla przedmiotowego wskazania. W pozytywnych rekomendacjach HAS 2025 oraz Zorginstituut Nederland 2025 wskazuje się na zasadność refundacji odewiksybatu, odpowiednio z uwagi na jego wykazaną korzyść kliniczną lub równoważność kliniczną w porównaniu do maraliksibatu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono także warunkowo pozytywną kanadyjską rekomendację refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu CDA-AMC 2025, której przedmiotem był zawierający odewiksybat produkt Bylvay. Ocena brytyjskiego NICE ws. zasadności refundacji tego leku we wnioskowanym wskazaniu jest w toku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Kayfanda oraz Bylvay (odewiksybat)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025 (Francja)	leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych	Rekomendacja pozytywna HAS rekomenduje refundację odewiksybatu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, w wieku min. 6 miesięcy. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę: korzystny stosunek skuteczności wnioskowanej technologii do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, możliwość zastosowania w pierwszej linii leczenia, niewielką populację pacjentów z ALGS (w tym o bardzo niskim wieku), obciążenie chorobą, a także niższą jakość dowodów dot. skuteczności we wnioskowanym wskazaniu technologii alternatywnej, tj. MRX, HAS uważa refundację ODV za zasadną. HAS wskazuje równocześnie, że z powodu niewystarczająco długiego okresu obserwacji w kluczowym badaniu nie są dostępne dane dot. zachorowalności oraz śmiertelności ALGS, w szczególności związanych z przeszczepem wątroby (a także kosztów transplantacji oraz jej wpływu na opiekę nad chorym). HAS podkreśla także, że terapia ODV nie jest leczeniem przyczynowym, co należy mieć na uwadze przy ocenie wpływu terapii tym lekiem na obniżenie ryzyka progresji zwłóknienia wątroby wtórnego do cholestazy lub wydłużenie czasu do chirurgicznego odprowadzenia żółci/lub przeszczepu wątroby. HAS ocenia, że oceniana technologia zapewnia umiarkowany postęp terapeutyczny (ASMR III). <i>Data wydania pierwszej decyzji: 15 stycznia 2025 r.</i>
ZN 2025 (Królestwo Niderlandów)	leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych	Rekomendacja pozytywna z dodatkowymi warunkami ZN rekomenduje refundację odewiksybatu w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a, w wieku min. 6 miesięcy. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę porównanie pośrednie wyników badania ASSERT dla ODV i ICONIC dla MRX nie stwierdzono różnic między ww. interwencjami pod względem korzyści klinicznych oraz niekorzystnych działań obserwowanych w leczeniu świądu cholestatycznego w przebiegu ALGS. W związku z tym ZN zaleca utworzenie wspólnej kategorii rejestracyjnej i refundacyjnej obejmującej stosowanie ODV i MRX u pacjentów z ALGS lub PFIC, pod wspólnymi warunkami:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- tylko dla pacjentów ubezpieczonych z potwierdzonym badaniem genetycznym PFIC (z wyłączeniem podtypu BSEP3 PFIC 2), <u>lub</u> - tylko dla pacjentów ubezpieczonych doświadczających silnego świądu w przebiegu ALGS, leczonych w specjalistycznym ośrodku i u których nieinwazyjne leczenie objawowe nie stanowi wystarczającej terapii; <u>oraz</u> - pod warunkiem oceny leczenia PFIC lub ALGS w ciągu kilku pierwszych miesięcy stosowania ww. produktów. Jeśli w ciągu maksymalnie 6 miesięcy nie wystąpi klinicznie udowodniona korzyść terapeutyczna, leczenie należy zakończyć <i>Data wydania pierwszej decyzji: 9 października 2025 r.</i>
CDA-AMC 2025 (Kanada)	leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 12 miesięcy i starszych	Rekomendacja pozytywna z warunkami CDA-AMC rekomenduje refundację produktu Bylvy u pacjentów z ALGS w wieku min. 12 miesięcy, u których występuje silny świąd i u których stwierdza się podwyższony poziom kwasów żółciowych w osoczu, jeśli zostaną spełnione określone warunki. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę: dowody z badania klinicznego ASSERT, wykazujące przewagę ODV nad placebo w zakresie łagodzenia świądu u pacjentów z ALGS oraz możliwość zaspokojenia wskazywanej przez pacjentów potrzeby (redukowanie świądu), CDA-AMC uważa refundację odewiksybatu za zasadną, wskazując równocześnie na brak wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt ODV + SoC w porównaniu do MRX + SoC, a także na niepewność w szacowaniu wpływu na budżet, który będzie zależny od statusu refundacyjnego MRX. <i>Proponowane warunki refundacji</i> - Refundacja leczenia odewiksybatem powinna objąć pacjentów: - w wieku 12 m-cy i starszych, ze zdiagnozowanym ALGS, u których wykazano nasilony świąd, definiowany jako odczuwanie świądu lub drapanie w nasileniu ≥ 2 wg skali PRUCISION PRO lub ObsRO, - u których stwierdzono stężenie kwasów żółciowych w osoczu przekraczające GGN. - Pacjenci muszą obecnie otrzymywać systemową terapię przeciwświądową (w tym: UDCA, ryfampicyna, sertralina, naltrekson, cholestyramina lub leki antyhistaminowe) lub uczestniczyć w badaniu klinicznym dot. odpowiedniego leczenia – przed rozpoczęciem przyjmowania odewiksybatu. - Do refundowanego leczenia odewiksybatem nie należy dopuszczać pacjentów: po zabiegu chirurgicznego odprowadzenia żółci, po przeszczepie wątroby, ze zdekomensowaną chorobą wątroby lub ze współistniejącą chorobą wątroby – występującą obecnie lub w historii. - Czas trwania wstępnej autoryzacji wynosi 6 miesięcy. W celu jej odnowienia i przedłużenia refundowanego leczenia, lekarz musi dostarczyć dowody na wystąpienie korzyści klinicznej, zdefiniowanej jako poprawa w zakresie świądu do minimalnego nasilenia lub jego ustąpienia. - W celu uzyskania kolejnych decyzji przedłużających leczenie, lekarz musi dostarczyć dowody na utrzymanie uzyskanej korzyści klinicznej w zakresie świądu (w stosunku do wartości wyjściowych) co 6 miesięcy. - Refundowane leczenie odewiksybatem należy zakończyć, jeśli u pacjenta wystąpi min. 1 wydarzenie z podanych: przeszczep wątroby lub chirurgiczne odprowadzenie żółci. - Pacjent powinien pozostawać pod opieką hepatologa doświadczonego w leczeniu osób z ALGS. - Cena ODV + SoC powinna być negocjowana tak, aby nie przekraczała cen MRX + SoC refundowanych w programie skierowanym do pacjentów z ALGS w wieku min. 12 miesięcy. - Należy rozważyć możliwość stosowania ODV równolegle z SoC. <i>Data wydania pierwszej decyzji: 29 września 2025 r.</i>

ALGS, zespół Alagille'a; ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; GGN, górna granica normy; HAS, Haute Autorité de Santé; MRX, maraliksybat; ODV, odewiksybat; PFIC, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; SoC, leczenie standardowe; ZN, Zorginstituut Nederland

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	zespół Alagille’a		
Belgia	NIE	ND	ND		
Bułgaria	NIE	ND	ND		
Chorwacja	NIE	ND	ND		
Cypr	NIE	ND	ND		
Czechy	NIE	ND	ND		
Dania	NIE	ND	ND		
Estonia	NIE	ND	ND		
Finlandia	NIE	ND	ND		
Francja	NIE	ND	ND		
Grecja	NIE	ND	ND		
Hiszpania	NIE	ND	ND		
Holandia	NIE	ND	ND		
Irlandia	NIE	ND	ND		
Islandia	NIE	ND	ND		
Liechtenstein	NIE	ND	ND		
Litwa	NIE	ND	ND		
Luksemburg	TAK	NIE	ND		
Łotwa	NIE	ND	ND		
Malta	NIE	ND	ND		
Niemcy	NIE	ND	ND		
Norwegia	NIE	ND	ND		
Portugalia	NIE	ND	ND		
Rumunia	NIE	ND	ND		
Słowacja	NIE	ND	ND		
Słowenia	NIE	ND	ND		
Szwajcaria	NIE	ND	ND		
Szwecja	NIE	ND	ND		
Węgry	NIE	ND	ND		
Włochy	NIE	ND	ND		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kayfanda (odewiksybat) (stan na 30.04.2025) jest dostępny jedynie w dwóch spośród krajów UE i EFTA – Austrii i Luksemburgu, a finansowany – wyłącznie w Austrii, we wnioskowanym wskazaniu, [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza Kliniczna (AKL)	Kayfanda (odeviksybat) w leczeniu świadu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 29.04.2025 r.
Analiza ekonomiczna (AE)	Kayfanda (odeviksybat) w leczeniu świadu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 29.04.2025 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Kayfanda (odeviksybat) w leczeniu świadu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 29.04.2025 r.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Kayfanda (odeviksybat) w leczeniu świadu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 29.04.2025 r.
Odpowiedź na wym. min. 2025	Ipsen, 07.10.2025 r. Odpowiedzi na uwagi AOTMiT dot. niespełnienia wymagań minimalnych zawarte w piśmie DAS.423.1.6.2025) z dnia 18.09.2025 r.
Uzupełnienie AKL	Uzupełnienie Analizy Klinicznej: porównanie ODV+SoC vs MRX+SoC. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 03.10.2025 r.
Uzupełnienie AE	Uzupełnienie Analizy Ekonomicznej: porównanie ODV+SoC vs MRX+SoC. Wersja 1.0. Aestimo. Kraków, 03.10.2025 r.
Badania pierwotne i wtórne	
RCT ASSERT oraz przedłużenie ASSERT-EXT	Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; 9(7):632-645.
	EMA. KAYFANDA. Assessment report. EMA/372096/2024. 25 July 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kayfanda-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 22.09.2025)
	Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, et al. ASSERT-EXT: Final data from an open-label, phase III study of odevixibat in patients with Alagille syndrome. Poster konferencyjny AASLD 2024, The Liver Meeting. San Diego, CA, USA. 15-19 listopada 2024.
Baumann 2021 (A4250-003)	Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021; 45(5):101751.
Bufler 2025	Bufler P, Howard R, Quadrado L, et al. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics – a comprehensive systematic literature review. J Comp Eff Res 2025; 14(2).
Imran 2025	Imran M, Elsnhory AB, Ibrahim AA, et al. Efficacy and Safety of Ileal Bile Acid Transport Inhibitors in Inherited Cholestatic Liver Disorders: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Exp Hepatol 2025; 15(3).
Muntaha 2022	Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2022; 11(24).
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CDA-AMC 2025	Odevixibat (Bylvay). Reimbursement Recommendation. Canadian Journal of Health Technologies. September 2025. Volume 5. Issue 9. https://www.cda-amc.ca/odevixibat-0 (dostęp 04.11.2025)
EASL 2024	Verkade, Henkjan J. et al. 2024. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology, Volume 81, Issue 2, 303-325. https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)00274-5/fulltext (dostęp 22.09.2025)

EASL 2025 (polskie opracowanie)	Orłowska-Wójcicka, A., Socha, P., Miedzińska-Gliwicz, D. et al. Postępowanie w cholestazycznych chorobach wątroby – opracowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) [Management of cholestatic liver diseases – summary of the guidelines of the European Association for the Study of the Liver (EASL)]. Standardy Medyczne/Pediatrica 2025; T. 22. https://www.standardy.pl/artykuly/id/2118 (dostęp 22.09.2025)
HAS 2025	HAS - KAYFANDA (odevixibat) - Prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586458/fr/kayfanda-odevixibat-prurit-cholestatique-associe-au-syndrome-d-alagille (dostęp 04.11.2025)
NORD 2024	NORD Rare Disease Report. Alagille Syndrome. Last updated: 1/30/24 https://rarediseases.org/rare-diseases/alagille-syndrome/ (dostęp 22.09.2025)
ZN 2025	ZN 2025. Advies - vergoed odevixibat (Kayfanda) voor de behandeling van bepaalde patiënten met het syndroom van Alagille (ALGS). https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/10/09/gvs-advies-odevixibat-kayfanda-voor-algs (dostęp 04.11.2025)

Pozostałe publikacje

AWA Livmarli	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Livmarli (maraliksiybat) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.21.2025. 30 kwietnia 2025.
ChPL Kayfanda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kayfanda (08.05.2025)
EMA 2024	Kayfanda. International non-proprietary name: odevixibat. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/006462/0000. 25 July 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kayfanda-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 01.10.2025)
Kułaga 2015	Kułaga Z., Róździńska-Świątkowska A., Grajda A., Gurzkowska B., Wojtyło M., Gózdź M., Świąder-Leśniak A., Litwin M. Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia. Standardy Medyczne/Pediatrica 2015. T.12, 119-135
RCPCH 2009 B	Boys UK-WHO Growth Chart 0-4 years. Manufacture 13 Nov. 12 UK-WHOA4B Issue 2
RCPCH 2009 G	Girls UK-WHO Growth Chart 0-4 years. Manufacture 13 Nov. 12 UK-WHOA4G Issue 2
RCPCH 2012 B	Boys UK Growth Chart 2-18 years. Manufacture 4 Jan. 13 UK2-18A4B Issue 2
RCPCH 2012 G	Girls UK Growth Chart 2-18 years. Manufacture 4 Jan. 13 UK2-18A4G Issue 2

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie - prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka – Szaflarska, Konsultant Krajowa w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej