



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 173/2025 z dnia 1 grudnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Kayfanda (odewiksybat) we wskazaniu leczenie
świądu u chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Kayfanda (odewiksybat), 200 µg, 30 kaps. 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,*

we wskazaniu: leczenie 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii odewiksybatem (Kayfanda) do co najmniej kosztu terapii maraliksibatem (Livmarli).

Rada uważa za zasadne usunięcie z kryteriów włączenia do programu zapisu dot. stężenia bilirubiny bezpośredniej - decydującym parametrem w ALGS jest stężenie kwasów żółciowych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) jest wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kayfanda (odewiksybat) występującego w postaci kapsułek twardych w dawkach 200 µg, 400 µg, 600 µg, 1200 µg wszystkie po 30 sztuk we wskazaniu 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)”. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) jest lek stosowany w ramach programu lekowego bezpłatnie w grupie limitowej istniejącej 1292.0, odewiksybat.

Odewiksybat (ODV) jest odwracalnym, silnym, selektywnym inhibitorem transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter, IBAT). Działa miejscowo w dystalnym odcinku jelita krętego, gdzie zmniejsza wychwyt zwrotny kwasów żółciowych i zwiększa ich klirens przez jelito grube,

co prowadzi do zmniejszenia stężenia tych kwasów w surowicy. Doustna zalecana dawka to 120 µg/kg masy ciała, przyjmowana raz na dobę rano.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone przez EMA w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach 19 września 2024 r.: leczenie świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku od 6 miesięcy.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.175 „Leczenie chorych z zespołem Alagille'a (ICD-10 Q44.7)” refundowany jest inny lek z tej grupy od 1 lipca 2025 r. inhibitor IBAT – maraliksiyat (MRX).

Problem zdrowotny

Zespół Alagille'a (ALGS, Alagille syndrome) to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyzrazikowych 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 niefarmakologiczne, 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.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne dla leku Kayfanda (odewiksiyat, ODV) stanowią obecnie przeciwświądowe leczenie standardowe (SoC) oraz refundowany od 1 lipca 2025 r. inhibitor IBAT – maraliksiyat (MRX) w programie lekowym B.175 (ICD-10 Q44.7).

Odewiksiyat w tym wskazaniu nie był dotąd oceniany przez AOTMiT.

Dowody naukowe

Istnieje jedno RCT ASSERT porównujące ODV+SoC vs PLC+SoC (Ovchinsky 2024) wraz z jego przedłużeniem ASSERT EXT (abstrakt konferencyjny Ovchinsky 2024a, Ovchinsky 2024b oraz EPAR [European Public Assessment Report] Kayfanda) dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia ODV w tej populacji.

Do grupy badanej włączono 35 pacjentów, natomiast do grupy PLC 17. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana nasilenia drapania

ocenianego przez opiekuna. 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 wyniósł -1,4 pkt. w grupie interwencji oraz -1,6 pkt. w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. 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 wynik znamieny statystycznie.

W grupie ODV+SoC, po 6 miesiącach leczenia stężenie kwasów żółciowych w surowicy zmniejszyło się do wartości równej średnio 149 $\mu\text{mol/l}$, zmiana wyniosła -90 $\mu\text{mol/l}$. W grupie PLC+SoC nastąpił wzrost stężenia kwasów żółciowych do wartości 271 $\mu\text{mol/l}$, +22 $\mu\text{mol/l}$. Przekładało się to na istotną statystycznie przewagę odewiksybatu, MD=-113 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -179; -47).

Po 6 miesiącach leczenia ODV+SoC lub PLC+SoC, zaobserwowano w grupie interwencji redukcję w zakresie: odsetka dni, w których pacjent spał z opiekunem, wymagał pomocy przy zasypianiu, wymagał uspokojenia. Dla każdego z wymienionych parametrów, obserwowano różnice na korzyść ocenianej interwencji (ODV+SoC) osiągnięto istotność statystyczną. Nie zaobserwowano widocznych zmian w zakresie występowania żółtaków. Jakość życia była zbliżona w obu grupach. W fazie przedłużonej ASSERT-EXT, pacjenci z grupy interwencji (ODV+SoC) kontynuowali dotychczas stosowane leczenie a chorzy z grupy kontrolnej (PLC+SoC) rozpoczęli aktywne leczenie ODV w dawce 120 $\mu\text{g/kg}$ dziennie (tj. grupa PLC/ODV +SoC). W obu analizowanych grupach chorych odnotowano istotną redukcję nasilenia drapania, redukcję stężenia kwasów żółciowych o -139 $\mu\text{mol/l}$, poprawę w zakresie zaburzeń snu.

Dostępne dane wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ODV vs maraliksiyat (MRX, Livmarli).

Poza tym istnieje 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). Badanie to posłużyło jednak do ustalenia skutecznej dawki leku w RCT ASSERT, ostatecznie wybrano dawkę 120 $\mu\text{g/kg}$ dziennie.

Wytyczne kliniczne

EASL 2025 Polska/Europa: u dzieci z zespołem Alagille’a należy włączyć inhibitory IBAT. Skuteczność tych leków (maraliksiyat i odewiksiyat) 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.

EASL 2024: inhibitory IBAT (tj. maraliksiyat i odewiksiyat) powinny być oferowane pacjentom z ALGS i cholestatycznym świądem, gdy są dostępne. W badaniach ICONIC i ASSERT wykazano skuteczność inhibitorów IBAT w redukcji świądu i stężenia kwasów żółciowych oraz poprawie jakości życia.

NORD (National Organization for Rare Diseases, USA) 2024: w 2021 r. maraliksiyat (Livmarli) został dopuszczony przez FDA w leczeniu świądu u pacjentów z ALGS. W 2023 r. odewiksiyat (Bylvay) został dopuszczany przez FDA w następującym wskazaniu: leczenie świądu u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku >12 miesięcy.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ODV+SoC w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR znacznie przekracza próg użyteczności kosztowej 244 821 zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji stosowanie ODV+SoC w miejsce MRX+SoC jest znacząco droższe.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy pozytywne lub warunkowo pozytywne rekomendacje: francuska HAS 2025, niderlandzka ZN 2025 oraz kanadyjska CDA-AMC 2025 (dotycząca zawierającego odewiksiyat produktu Bylvay). W rekomendacjach tych wskazuje się na zasadność refundacji odewiksiyat z uwagi na wykazaną korzyść kliniczną lub jego równoważność kliniczną z maraliksiyatem, 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 odewiksiyat do osiągnięcia zrównania kosztów refundacji maraliksiyat. Należy podkreślić, że większość agencji nie prowadziła oceny zasadności refundacji odewiksiyat w przedmiotowym wskazaniu. Proces oceny wciąż trwa w brytyjskiej NICE, natomiast przedmiotem wniosku jest produkt Bylvay.

Kayfanda (odewiksiyat) (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.

Główne argumenty decyzji:

- Choroba ultraradka;
- Korzyści wykazane w badaniach naukowych;

- *Wytyczne kliniczne;*
- *Finansowanie równie skutecznego, a tańszego leku z tej samej grupy.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DAS.423.1.6.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kayfanda (odewiksybat) we wskazaniu leczenie świądu u chorych z zespołem Alagille’a (ICD-10 Q44.7)”; data ukończenia: 19.11.2025 r.