



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ODEVIXIBATUM

***INDICAȚIA: tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la
pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste***

Data depunerii dosarului

16.02.2023

Număr dosar

5151

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Odevixibatam

1.2. 1. DC: Bylvay 200 micrograme, 400 micrograme și 1200 micrograme capsule

1.3. Cod ATC: A05AX05

1.4. Data eliberării APP: 16/07/2021

1.5. Deținătorul APP : ALBIREO AB - SUEEDIA

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Formă farmaceutică	capsule
Concentrație	200 mcg, 400 mcg, 1200 mcg
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon (PEID) x 30 capsule

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 actualizat, pentru Bylvay :

Medicament	Tegsedi 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON) Bylvay 200 micrograms Bylvay 400 micrograms Bylvay 1200 micrograms	 19.760,58 RON 39.452,44 RON 118.215,62 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON) Bylvay 200 micrograms Bylvay 400 micrograms Bylvay 1200 micrograms	 658,68 RON 1.315,08 RON 3.940,52 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Bylvay :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Bylvay este indicat pentru tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste.	Doza recomandată de odevixibat este de 40 µg/kg, administrată pe cale orală o dată pe zi, dimineața.	Tratament pe termen lung.



Tabelul 1 prezintă concentrația și numărul de capsule care trebuie administrate în fiecare zi, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge o doză de aproximativ de 40 µg/kg/zi.

Tabelul 1: Numărul de capsule de Bylway necesare pentru a atinge doza nominală de 40 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	Numărul de capsule de 200 µg		Numărul de capsule de 400 µg
între 4 și < 7,5	1	sau	Nu se aplică
între 7,5 și < 12,5	2	sau	1
între 12,5 și < 17,5	3	sau	Nu se aplică
între 17,5 și < 25,5	4	sau	2
între 25,5 și < 35,5	6	sau	3
între 35,5 și < 45,5	8	sau	4
între 45,5 și < 55,5	10	sau	5
≤ 55,5	12	sau	6

Concentrația capsulelor/numărul acestora prezentate cu **litere îngroșate** sunt recomandate pe baza simplității previzionate a administrării.

Creșterea dozei

La unii pacienți, după inițierea tratamentului cu odevixibat, pot surveni treptat ameliorarea pruritului și scăderea concentrațiilor serice de acid biliar. Dacă nu se obține un răspuns clinic corespunzător după 3 luni de tratament continuu, doza poate fi mărită la 120 µg/kg/zi.

Tabelul 2 prezintă concentrația și numărul de capsule care trebuie administrate în fiecare zi, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge o doză de aproximativ 120 µg/kg/zi, cu o doză zilnică maximă de 7200 µg pe zi.

Tabelul 2: Numărul de capsule de Bylway necesare pentru a atinge doza nominală de 120 µg/kg/zi

Greutate corporală (kg)	Numărul de capsule de 600 µg		Numărul de capsule de 1 200 µg
între 4 și < 7,5	<u>1</u>	<u>sau</u>	Nu se aplică
între 7,5 și < 12,5	<u>2</u>	<u>sau</u>	<u>1</u>
între 12,5 și < 17,5	<u>3</u>	<u>sau</u>	Nu se aplică
între 17,5 și < 25,5	<u>4</u>	<u>sau</u>	<u>2</u>
între 25,5 și < 35,5	<u>6</u>	<u>sau</u>	<u>3</u>
între 35,5 și < 45,5	<u>8</u>	<u>sau</u>	<u>4</u>
între 45,5 și < 55,5	<u>10</u>	<u>sau</u>	<u>5</u>
≤ 55,5	<u>12</u>	<u>sau</u>	<u>6</u>

Concentrația capsulelor/numărul acestora prezentate cu litere îngroșate sunt recomandate pe baza simplității previzionate a administrării.

Doze omise

Dacă a fost omisă o doză de odevixibat, pacientul trebuie să ia doza uitată cât mai curând, fără să depășească o doză pe zi.



Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea odevixibat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă .

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată .Nu sunt disponibile date privind pacienții cu CIFP cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). La acești pacienți poate fi necesară monitorizare suplimentară pentru depistarea reacțiilor adverse în cazul administrării de odevixibat .

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea odevixibat la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS

Medicamentul Bylvy (DCI Odevixibat) a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS în indicația solicitată, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 27 octombrie 2021 pe site-ul institutiei.

În raportul de evaluare tehnică se menționează că beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de Bylvy (DCI Odevixibat) este **important** în tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) tipurile 1 și 2 (cu excepția subtipului BSEP3 al PFIC 2) la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste și **INSUFICIENT** în celelalte tipuri de CIFP.

Tratamentul actual al CIFP se bazează pe terapii cu acțiune nespecifică, utilizate pentru combaterea simptomelor și semnelor clinice: aport nutrițional, prevenirea carențelor vitaminice, tratamentul manifestărilor hepatice inclusiv prurit sever. Printre medicamentele folosite off-label se numără acidul ursodeoxicolic (cu excepția cazului CIFP de tip 3 unde are autorizație de introducere pe piață în Franța), rifampicina, hidroxizină, antihistaminice, naltrexonă. Niciunul dintre aceste medicamente nu a demonstrat efecte pe termen lung și nu modifică prognosticul. De asemenea, recurgerea la intervenție chirurgicală este necesară la majoritatea pacienților, în special realizarea unei derivații biliare externe, iar transplantul hepatic ca ultimă soluție.

Principalul motiv pentru care se recurge la derivația biliară este pruritul necontrolat prin medicație, mai ales în cazul CIFP de tip 2 cu prurit sever.

Ca ultimă soluție, se ia în considerare transplantul hepatic: suprimă colestaza la pacienții cu CIFP tipurile 1 și 2. Totuși, în cazul CIFP tip 1, după transplant pot apărea manifestări extrahepatice.

Nu există așadar niciun medicament specific indicat în cazul CIFP (în special de tipul 1 și 2, cel mai frecvent) și nevoia medicală în aceste afecțiuni genetice rare rămâne foarte mare.

La pacienții cu CIFP de tip 1 și 2, Comitetul de Transparență consideră că BYLVAY (odevixibat) este un tratament de linia a 2-a care trebuie prescris în completarea tratamentului medical de linia 1 (acidul ursodeoxicolic +/-

rifampicină), atunci când prescriptorul consideră că este necesar continuă efortul terapeutic de reducere a concentrațiilor serice de acizi biliari și/sau reduce pruritul pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacientului.

La pacienții cu subtipul BSEP3 de CIFP de tip 2 (odevixibat neeficient) și la celelalte tipuri de CIFP, rolul BYLVAY (odevixibat) nu poate fi determinat din cauza lipsei datelor clinice.

Comitetul pentru Transparență consideră că BYLVAY (Odevixibat) în combinație cu tratamente medicale utilizate în prezent, cum ar fi acidul ursodeoxicolic (UDCA) sau rifampicina (off-label) oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în managementul CIFP de tip 1 și 2. (în afară de subtipul BSEP3).

2.2 SMC - Scottish Medical Consortium

Conform avizului SMC nr. 2411/04.03.2022, BYLVAY (Odevixibat) și-a finalizat evaluarea inițială utilizând cadrul ultra-orfan în cadrul NHS Scotland, pentru indicația de la punctul 1.9.

Puncte cheie:

- Colestaza intrahepatică familială progresivă (CIFP) este un grup eterogen rar de boli care pun viața în pericol, caracterizate prin acumularea hepatotoxică de acizi biliari care provoacă prurit sever. Mulți pacienți progresează la ciroză, cancer hepatocelular, insuficiență hepatică în stadiu terminal și necesită transplant hepatic. Odevixibat este primul medicament care a primit o autorizație de introducere pe piață pentru această afecțiune.
- Pruritul sever are un impact semnificativ asupra calității vieții și poate provoca mutilări cutanate, lipsă de somn, iritabilitate, atenție slabă și performanțe școlare afectate. Îngrijirea unui copil cu PFIC are un impact semnificativ asupra familiilor și îngrijitorilor.
- În studiul randomizat, dublu-orb, de fază III PEDFIC1, tratamentul cu odevixibat a dus la reduceri relevante clinic ale acizilor biliari serici și prurit, comparativ cu placebo.
- A existat o îmbunătățire generală a calității vieții în grupul tratat cu odevixibat în comparație cu placebo în PEDFIC1.
- În prezent, nu există dovezi că tratamentul cu odevixibat reduce sau întârzie intervenția chirurgicală de derivație biliară sau transplantul de ficat. Sunt așteptate date de eficacitate și siguranță pe termen lung.
- În ciuda unei scheme de acces pentru pacient care îmbunătățește rentabilitatea odevixibatului, costul tratamentului în raport cu beneficiile sale pentru sănătate rămâne ridicat.

Începând cu 11 iulie 2022, Odevixibat poate fi prescris în cadrul ultra-orfane, în timp ce se generează dovezi suplimentare privind eficacitatea sa. După 3 ani, compania va furniza o transmitere actualizată pentru reevaluare, pentru a permite o decizie cu privire la utilizarea sa de rutină în NHSScotland.

2.3. G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul G-BA în data de 3 martie 2022 a fost publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Bylvay pentru tratamentul pacienților cu coleastăz intrahepatică familială progresivă (CIFP), iar **beneficiul adițional** al terapiei cu Odevixibat este **minor**.

3. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA COLESTAZA INTRAHEPATICĂ PROGRESIVĂ

Coleastăz intrahepatică familială progresivă se referă la o colecție de tulburări genetice rare datorate mecanismelor defectuoase de secreție biliară. Există trei subtipuri, CIFP tip 1, CIFP tip 2, CIFP tip 3, afecțiunea este de obicei diagnosticată în primii ani de viață și prezintă adesea semne și simptome de coleastăz intrahepatică, cum ar fi prurit, urină închisă la culoare, scaun palid, pierdere de apetit și oboseală.

Ca urmare a mutațiilor din sistemul hepatocelular, indivizii au afectarea formării bilei, ceea ce duce la afectarea mecanismelor de secreție, precum la semne și simptome de coleastăz. Există trei subtipuri cunoscute, primele două CIFP 1 și CIFP 2, adesea prezente în primele câteva luni după naștere, în timp ce CIFP 3 se prezintă adesea la începutul copilăriei. Au fost descoperite trei gene care sunt responsabile pentru această afecțiune. La fel cum CIFP 1 și CIFP 2 se prezintă devreme în viață, ele au, de asemenea, o genă defectuoasă, ATP8B1 și ABCB11. Dimpotrivă, se crede că aceste gene menționate mai sus sunt intacte în PFIC3, mai degrabă această variantă are defecte în ABCB4.

Majoritatea pacienților diagnosticați vor prezenta semne și simptome de coleastăz. Sugarii care au constatări obiective de hiperbilirubinemie sau care prezintă icter vizibil sunt adesea primii care trebuie să fie examinați. Cu toate acestea, alte constatări, cum ar fi creșterea slabă în greutate, alimentația deficitară, vărsăturile și hepatosplenomegalia, ar putea fi constatările inițiale de prezentare. Având în vedere că această afecțiune nu este la fel de frecventă ca și alte afecțiuni pediatrice, ocazional, se poate prezenta cu semne sau simptome legate de deficiențe de vitamine liposolubile precum fracturi, piele uscată, sângerări sau vânătăi ușoare și chiar orbire nocturnă.

La adulți, simptomele similare cu cele menționate mai sus în concordanță cu colestaza sunt, din nou, adesea semnele prezente ale acestei afecțiuni de bază. Cu toate acestea, pot fi prezente și alte constatări. Pot fi prezente stigmatice de ciroză și hipertensiune portală, inclusiv telangiectazii, eritem palmar, ginecomastie, atrofie testiculară, sângerare variceală, hepatosplenomegalie și ascită. Rareori, dacă aceste semne sunt omise, pacienții pot prezenta insuficiență hepatică acută cu constatări ale raportului normalizat internațional (INR) > 1,5, creșteri ale alanin transaminazei (ALT) și alanin aminotransferazei (AST), encefalopatie, dureri abdominale și icter.



4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Acid (2S)-2-[[[(2R)-2-[[[3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiazepin-8-il]oxi]acetil]amino]-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]butanoic este autorizat în UE ca Bylvay din 16 iulie 2021.

La 17 iulie 2012, desemnarea orfană (EU/3/12/1028) a fost acordată de către Comisia Europeană Albireo AB, Suedia, pentru acid (2S)-2-[[[(2R)-2-[[[3,3]-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiazepin-8-il]oxi]acetil]amino]-2- Acid (4-hidroxifenil)acetil]amino]butanoic pentru tratamentul colestazei intrahepatice familiale progresive.

Colestaza intrahepatică familială progresivă este o afecțiune moștenită care provoacă boală hepatică progresivă, care în mod normal duce la insuficiență hepatică. În colestaza intrahepatică familială progresivă bila, care ajută digestia, nu este „transportat” în mod normal în intestin. Acest lucru are ca rezultat acizii biliari, componente esențiale ale bilei, care se acumulează în celulele hepatice și devin toxici pentru ficat și provoacă ciroză. Simptomele încep de obicei în copilărie și includ mâncărime severă, icter, creștere întârziată, pancreatită și sângerare la nivelul stomacului sau intestinului. În etapele ulterioare, va apărea insuficiența hepatică.

Colestaza intrahepatică familială progresivă este debilitantă cronic datorită apariției precoce a simptomelor și a problemelor hepatice. De asemenea, este în pericol viața din cauza leziunilor hepatice severe.

La momentul desemnării, colestaza intrahepatică familială progresivă a afectat nu mai mult de 0,2 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Aceasta este echivalentă cu cel mult 10.000 de persoane și este sub plafonul pentru desemnarea orfanilor, care este de 5 persoane din 10.000. Aceasta se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și a datelor Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COM).

La momentul desemnării statutului de medicament orfan, nu au fost autorizate tratamente satisfăcătoare în UE pentru această afecțiune. Rifampicina a fost folosită pentru a trata mâncărimea, acidul ursodeoxicolic a fost folosit pentru a trata unele tipuri de colestază intrahepatică familială progresivă și s-au administrat suplimente de vitamine copiilor pentru a preveni deficiențele. Pacientul cu boală hepatică în stadiu terminal a suferit un transplant de ficat.

5. LOCUL BYLVAY ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU COLESTAZA INTRAHEPATICĂ PROGRESIVĂ

Odevixibatul este un inhibitor selectiv, puternic și reversibil al transportorului ileal de acid biliar (IBAT) care acționează local la nivelul ileonului distal pentru a reduce recaptarea acizilor biliari și a mări eliminarea lor prin colon, reducând concentrația serică a acizilor biliari. Amploarea reducerii concentrației serice a acizilor biliari serici nu se corelează cu farmacocinetica sistemică.

În continuare sunt prezentate datele clinice pentru medicamentul Bylvay



Bylvay la pacienții cu CIFP a fost evaluată în două studii clinice de fază 3. Studiul 1 a fost un studiu controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, cu durata de 24 de săptămâni, efectuat la 62 de pacienți cu diagnostic confirmat de CIFP de tip 1 sau de tip 2. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 pentru a li se administra fie placebo, fie doze de odevixibat de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ sau 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ și stratificați în funcție de tipul CIFP (1 sau 2) și de vârstă (între 6 luni și 5 ani, între 6 și 12 ani și între 13 și ≤ 18 ani). Pacienții cu variații patologice ale genei ABCB11 care prezic deficit total de proteină PESB și cei cu valori serice ale ALT $> 10 \times \text{LSVN}$ sau ale bilirubinei $> 10 \times \text{LSVN}$ au fost excluși. La 13 % dintre pacienți au fost efectuate anterior intervenții chirurgicale de deviație biliară. Pacienții care au încheiat studiul 1 au fost eligibili pentru a înrolare în studiul 2, un studiu de extensie cu medicație cunoscută și cu durata de 72 de săptămâni. Criteriul principal al studiului 1 a fost procentul de pacienți cu o reducere de cel puțin 70 % a valorilor serice de acizi biliari în condiții de repaus alimentar sau care au atins o valoare $\leq 70 \mu\text{mol}/\text{l}$ la săptămâna 24.

Procentul de evaluări pozitive ale pruritului per pacient, pe perioada de 24 de săptămâni de tratament bazată pe un instrument de tip rezultate raportate de observator (ObsRO) a fost un criteriu secundar. O evaluare pozitivă a pruritului a fost reprezentată de un scor ≤ 1 sau de o îmbunătățire de cel puțin 1 punct față de valoarea inițială. Evaluările pruritului s-au efectuat dimineața și seara, pe o scară în 5 puncte (0-4). Criteriile secundare suplimentare au inclus modificări față de momentul inițial, până la sfârșitul tratamentului, în ceea ce privește creșterea, parametrii somnului (conform ObsRO) și valorile ALT.

Vârsta mediană (interval) a pacienților din Studiul 1 a fost 3,2 (0,5 – 15,9) ani; 50 % au fost de sex masculin și 84 % au fost caucazieni. 27 % din pacienți au avut CIFP de tip 1 și 73 % au avut CIFP de tip 2. La momentul inițial, 81 % din pacienți erau tratați cu AUCD, 66 % cu rifampicină, iar 89 % cu AUCD și/sau rifampicină. Insuficiența hepatică la momentul inițial, conform clasificării Child-Pugh, a fost ușoară la 66 % și moderată la 34 % din pacienți. Valoarea medie (DS) inițială a RFG e a fost de 164 (30,6) $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Valorile medii (DS) inițiale ale concentrațiilor serice ale ALT, AST și bilirubinei au fost de 99 (116,8) U/l, 101 (69,8) U/l și, respectiv, 3,2 (3,57) mg/dl . Valoarea medie (DS) inițială a scorului pentru prurit (interval: 0-4) și concentrațiile serice ale acizilor biliari au fost similare la pacienții tratați cu odevixibat (2,9 [0,089] și, respectiv, 252,1 [103,0] $\mu\text{mol}/\text{l}$) și la cei care la care s-a administrat placebo (3,0 [0,143] și, respectiv, 247,5 [101,1] $\mu\text{mol}/\text{l}$).

Tabelul 1 prezintă rezultatele comparației între principalele rezultate de eficacitate din Studiul 1 între odevixibat și placebo. Aceste date sunt reprezentate grafic pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament în figura 1 (acizi biliari serici) și figura 2 (scoruri pentru scărpinat).

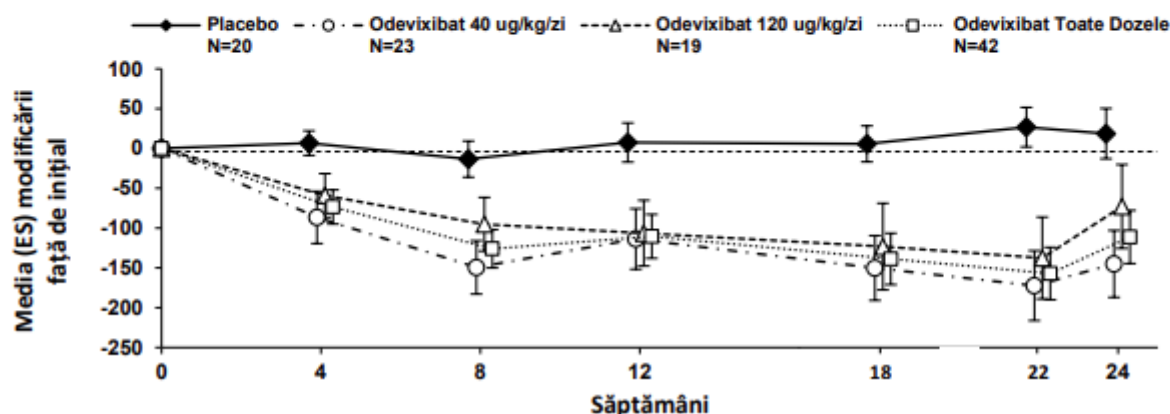
Tabelul 1: Comparație între principalele rezultate de eficacitate pentru odevixibat față de placebo pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament la pacienții cu CFIP în Studiul 1

Criteriu de eficacitate	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 μg/kg/zi (N=23)	120 μg/kg/zi (N=19)	Total (N=42)
Procent de pacienți cu scădere a valorilor serice ale acizilor biliari la sfârșitul tratamentului				
n (%) (IÎ 95 %)	0 (0,00 - 16,84)	10 (43,5) (23,19 - 65,51)	4 (21,1) (6,05 - 45,57)	14 (33,3) (19,57 - 49,55)
Diferență în procente comparativ cu placebo (IÎ 95 %)		0,44 (0,22 - 0,66)	0,21 (0,02 - 0,46)	0,33 (0,09 - 0,50)
Valoarea p unidirecțională ^a		0,0015	0,0174	0,0015
Procent de evaluări pozitive ale pruritului pe durata tratamentului				
Procent	28,74	58,31	47,69	53,51
Diferență în procente (ES) comparativ cu placebo (IÎ 95 %) ^b		28,23 (9,18) (9,83 - 46,64)	21,71 (9,89) (1,87 - 41,54)	24,97 (8,24) (8,45 - 41,49)

^aPe baza testului Cochran Mantel Haenszel stratificat după tipul CIFP. Valorile p pentru grupurile stratificate în funcție de doză sunt ajustate pentru multiplicitate.

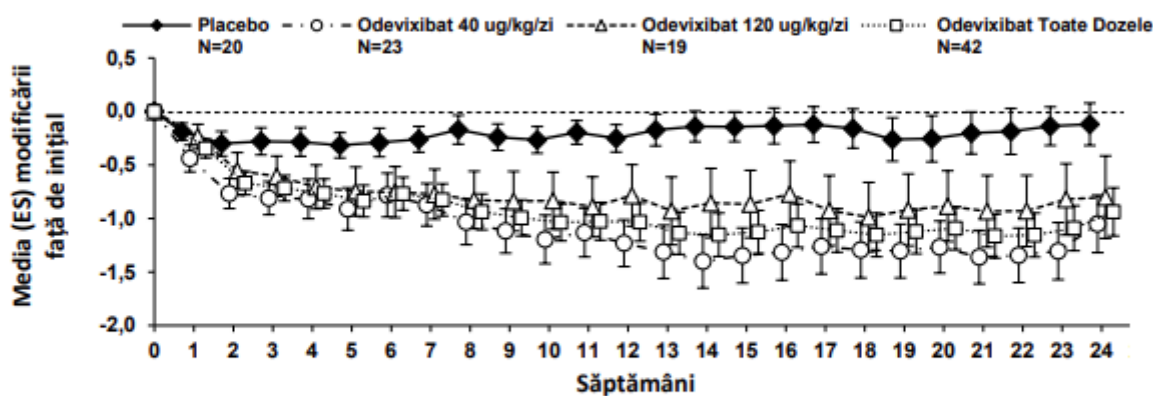
^bPe baza mediilor celor mai mici pătrate dintr-o analiză a modelului de covarianță, cu scorurile inițiale pentru pruritul diurn și nocturn drept covariabile și grupul de tratament și factorii de stratificare (tipul CIFP și categoria de vârstă) ca parametrii ficși.

Figura 1: Modificarea medie (±ES) față de inițial a concentrației serice de acizi biliari (μmol/l) în timp



Numărul de pacienți							
Placebo	20	20	18	17	16	12	11
40 μg/kg/zi	23	21	21	20	15	14	17
120 μg/kg/zi	19	19	16	16	11	11	15
Toate dozele	42	40	37	36	26	25	32

Figura 2: Modificarea medie (±ES) față de inițial a scorului pentru severitatea pruritului (scărpinatului) în timp



Numărul de pacienți																											
Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	15	15	15	13	12
40 μg/kg/zi	23	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	19	19	17
120 μg/kg/zi	19	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
Toate dozele	42	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	35	35	34	31	

Conform rezultatelor corespunzătoare reducerii pruritului (scărpinatului), odevixibatul a redus procentul de zile în care pacientul a avut nevoie de calmare, iar pacienții au avut nevoie mai rar de ajutor pentru a adormi și au avut mai puține zile în care au avut nevoie să doarmă cu un îngrijitor. Tratamentul cu odevixibat a dus, de asemenea, la îmbunătățiri ale rezultatelor testelor funcției hepatice, față de momentul inițial (Tabelul 2). De asemenea, este prezentat efectul odevixibatului asupra parametrilor creșterii, pe durata a 24 de săptămâni.

Tabelul 2: Comparație între rezultatele de eficacitate pentru parametrii de creștere și parametrii biochimici hepatici între odevixibat, față de placebo, pentru perioada de 24 de săptămâni de tratament la pacienții cu CIFP în Studiul 1

Criteriu de eficacitate	Placebo (N=20)	Odevixibat		
		40 µg/kg/zi (N=23)	120 µg/kg/zi (N=19)	Total (N=42)
Alaninaminotransferaza (U/l) (medie [ES])				
Inițial	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Modificare la săptămâna 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Diferență medie față de placebo (ÎI 95 %) ^a		-14,8 (16,63) (-48,3 - 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6 - 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1 - 15,4)
Aspartataminotransferaza (U/l) (medie [ES])				
Inițial	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Modificare la săptămâna 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Bilirubină totală (µmol/l) (medie [ES])				
Inițial	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Modificare la săptămâna 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Scoruri z pentru înălțime (medie [ES])				
Inițial	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Modificare la săptămâna 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Diferență medie față de placebo (ÎI 95 %) ^a		0,32 (0,16) (0,00 - 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18 - 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05 - 0,53)
Scoruri z pentru greutate (medie [ES])				
Inițial	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Modificare la săptămâna 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Diferență medie față de placebo (ÎI 95 %) ^a		0,28 (0,14) (-0,01 - 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22 - 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08 - 0,44)

^aPe baza mediilor celor mai mici pătrate dintr-un model mixt pentru determinări repetate (MMRM) cu valoarea inițială drept covariabilă și grupul de tratament, vizita, interacțiunea dintre tratament și vizită, interacțiunea dintre tratament și momentul inițial și factorii de stratificare (tipul CFIP și categoria de vârstă) ca parametrii ficși.

Studiul 2 este un set intermediar de date dintr-un studiu de extensie în derulare, cu medicație cunoscută și cu durata de 72 de săptămâni efectuat la pacienți cu CIFP tratați cu Bylvay 120 µg/kg/zi. Cei 79 de pacienți (CIFP1 [22 %], CIFP2 [51 %], CIFP3 [5 %] sau CFIP6 [1 %]) tratați cu 120 µg/kg/zi până la 48 de săptămâni au prezentat un efect durabil asupra reducerii valorilor serice ale acizilor biliari, îmbunătățire a scorului corespunzător pruritului, ALT, AST și bilirubinei totale. Din cei 79 de pacienți, 45 au avut evaluări la sau după 48 de săptămâni de tratament cu odevixibat, și anume 13, 30, 1 și 1 pacienți cu CIFP1, CIFP2, CIFP3 și CIFP6; 9, 21, 4, și, respectiv, 0 pacienți nu



ajunseseră încă la 48 de săptămâni de tratament și erau încă în curs la data limită a datelor. Per total, 7 pacienți cu CIFP2 au oprit tratamentul înainte de 48 de săptămâni de tratament cu odevixibat. Îmbunătățirea scorurilor z pentru înălțime și greutate indică o viteză crescută a creșterii și potențialul de recuperare a creșterii la copiii aflați în faza de creștere activă.

6. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul cu documentația Bylvay transmis pentru evaluare.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente :

- autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă ;
- autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
TOTAL PUNCTAJ	70

8. CONCLUZIE



Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ODEVIXIBATUM pentru indicația: “ **tratatamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste**”, întrunește punctajul de admitere **condiționat** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum pentru medicamentul DC Bylvay (DCI Odevixibatum), în funcție de punctajul obținut în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale.

Totodată, având în vedere necesitatea efectuării testelor genetice (ce implică costuri corespunzătoare) pentru identificarea afecțiunii (datorate prevalenței generale scăzute în rândul populației), emitem recomandarea de decontare parțială/totală de către companie a testelor genetice la indicația medicului curant, pentru diagnosticarea amiloidozei ereditare cu transtiretină.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ODEVIXIBATUM pentru indicația: “**tratatamentul colestazei intrahepatice familiale progresive (CIFP) la pacienți cu vârsta de 6 luni sau peste**”

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

- 1.Srivastava A. *Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol. 2014 Mar;4(1):25-36.*
- 2.Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. *Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009 Jan 08;4:1*
- 3.Raport HAS(https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/bylvay_27102021_avis_ct19310.pdf)
- 4.Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6986/umar-odevixibat-bylvay-final-march-2022-amended-5522-for-website.pdf>)
- 5.Raport G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5313/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_BAnz.pdf)
6. RCP Bylvay (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230531159442/anx_159442_ro.pdf)
- 7.European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-12-1028>
- 8.Orphanet-The portal for rare diseases and orphan drugs-([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Inq=EN&data_id=25207&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=PROGRESSIVE-INTRAHEPATIC-CHOLESTASIS&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=MYO5B-related-progressive-familial-intrahepatic-cholestasis&title=MYO5B-related%20progressive%20familial%20intrahepatic%20cholestasis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Inq=EN&data_id=25207&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=PROGRESSIVE-INTRAHEPATIC-CHOLESTASIS&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=MYO5B-related-progressive-familial-intrahepatic-cholestasis&title=MYO5B-related%20progressive%20familial%20intrahepatic%20cholestasis&search=Disease_Search_Simple))
- 9.European Medicines Agency. Bylvay EPAR, (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay>)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

10.ORDIN Nr. 861/2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 22.06.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

