



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELAFIBRANORUM

INDICAȚIE: *tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA*

Data depunerii dosarului

09.12.2024

Numărul dosarului

38697

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ELAFIBRANORUM

1.2. DC: Iqirvo 80 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: A05AX06

1.4. Data eliberării APP: 19 Septembrie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Ipsen Pharma, Franța

1.6. Tip DCI: nou (orfan)

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	80 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. PEID x 30 compr. film.

1.8. Preț conform conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată nr. AR 20036/09.12.2024 eliberat de către Ministerul Sănătății:

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)
Iqirvo 80 mg comprimate filmate	26.442,21 RON	881,407 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică

Iqirvo este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA.

Doze

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de elafibranor, pacientul nu trebuie să ia doza omisă ci, în schimb, să ia doza următoare la următorul moment de timp programat. Pacientul nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Grupe speciale de pacienți

Nu există o utilizare relevantă a elafibranorului la copii și adolescenți (sub 18 ani) în indicația de CBP.



Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). Siguranța și eficacitatea elafibranorului la pacienții cu CBP cu insuficiență hepatică severă nu au fost stabilite. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Mecanism de acțiune

Elafibranor și principalul său metabolit activ, GFT1007, sunt agoniști duali ai receptorului activat al proliferării peroxizomale (PPAR) α/δ . Se consideră că PPAR α/δ sunt regulatori cheie ai homeostaziei acidului biliar (AB), ai inflamației și ai fibrozei. Activarea PPAR α și PPAR δ scade toxicitatea biliară și îmbunătățește colestaza prin modularea sintezei acizilor biliari, a detoxifierii și a transportatorilor AB. Activarea PPAR α și PPAR δ are, de asemenea, efecte antiinflamatorii prin acționarea pe diferite căi.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Ipsen Pharma România S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ELAFIBRANORUM și DC Iqirvo 80 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Iqirvo este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată*”.

Compania a depus la dosar autorizația de studii clinice care dovedește derularea pe teritoriul României a studiului clinic ELFIDENCE “*A Phase III Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC)*” (Cod protocol CLIN-60190-454, EudraCT: 2023-505251-43-00, versiune 3.0/30.01.2024). Acest studiu a fost demarat în anul 2023 în continuarea studiului ELATIVE (EudraCT: 2019-004941-34; acest studiu nu s-a desfășurat și în România) care a evaluat eficacitatea elafibranorului la adulții cu CBP cu răspuns inadecvat sau intoleranță la UDCA.

În România, studiul ELFIDENCE se desfășoară în 5 centre: S.C. Sana Monitoring SRL București, Hightech Medical Services SRL București, Gastromedica SRL Iași, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, Spitalul Clinic Dr. I. Cantacuzino București.

Compania a solicitat acordarea celor 10 puncte pentru criteriul 2 din tabelul nr. 5: "2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:

a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață nu a depus la dosar raportul intermediar al studiului clinic ELFIDENCE care se desfășoară inclusiv pe teritoriul României, ci a depus raportul studiul ELATIVE, studiu care nu s-a desfășurat și în România. Conform informațiilor de pe site-ul <https://clinicaltrials.gov/> nu sunt încă disponibile rezultate intermediare ale studiului ELFIDENCE și se estimează că acesta se va finaliza în luna mai 2029. Astfel, nu sunt îndeplinite cerințele criteriului 2 din tabelul nr.5 pentru a putea fi acordate cele 10 puncte solicitate.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ELAFIBRANORUM și DC Iqirvo 80 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 6 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Franța, Germania, Italia, Marea Britanie și Spania.

2. COLANGITA PRIMARĂ PRIMARĂ - CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

CBP (colangita biliară primară) este o boală hepatică colestatică autoimună rară, cronică, progresivă, caracterizată prin colangită limfocitară și este asociată cu o mortalitate crescută. La pacienții netratați sau la cei cu un răspuns inadecvat la UDCA (acid ursodeoxicolic), CBP evoluează frecvent către fibroză, ciroză, insuficiență hepatică și deces, cu excepția cazului în care se efectuează un transplant hepatic.

Epidemiologie

Prevalența estimată a CBP în America de Nord, Europa și regiunea Asia-Pacific variază între 1,91 și 40,2 la 100.000 de persoane, iar incidența variază între 0,23 și 5,31 la 100.000 de persoane, cu o creștere a incidenței CBP de-a lungul timpului în America de Nord și Europa. CBP afectează predominant femeile, cu un raport femei-bărbați de aproximativ 9:1, deși unele studii recente au raportat valori mai scăzute. Colangita biliară primară este, de obicei, diagnosticată la vârste între 40 și 60 de ani, iar estimările globale sugerează că 1 din 1.000 de femei cu vârsta de peste 40 de ani suferă de CBP.

Etiologie și patogeneză



CBP este în prezent considerată o boală autoimună, deși recent au fost sugerați și alți factori implicați în patogeniza bolii. În ansamblu, autoimunitatea reprezintă o componentă importantă a patogenizei, care este însă slab înțeleasă.

Prezentare clinică, diagnostic și stadiu/prognoză

Aproximativ 60% dintre pacienții cu CBP sunt asimptomatici la momentul diagnosticului, fiind adesea trimiși la un hepatolog din cauza testelor hepatice anormale observate în timpul unei evaluări de sănătate de rutină. Pacienții prezintă cel mai frecvent niveluri crescute de fosfatază alcalină (ALP) sau gamma-glutamil transferază (GGT). Pacienții pot fi diagnosticați și în timpul evaluărilor de laborator pentru boli autoimune non-hepatice (de exemplu artrită reumatoidă, sindrom Sjögren, psoriazis) sau în urma investigațiilor pentru colesterol crescut sau colestază postpartum care nu s-a remis. Majoritatea pacienților devin simptomatici în decurs de 10 ani de la diagnostic. Simptomele inițiale la pacienții simptomatici pot include: oboseală, prurit, pierdere în greutate, durere abdominală în cadrantul superior drept și, uneori, icter.

Criteriile de diagnostic conform ghidurilor de practică clinică (EASL 2017; Lindor 2022; Lindor 2019) includ prezența a cel puțin două dintre următoarele trei criterii: nivel seric crescut de ALP (>1,5 ori limita superioară a valorii normale); dovezi histologice de distrugere cronică nesupurativă a canaliculelor biliare (leziuni floride de ducte biliare); prezența anticorpilor anti-mitochondriali (AMA) la un titru de 1:40 sau mai mare. Biopsia hepatică nu este în general necesară pentru diagnostic, dar poate fi utilă în cazuri neclare, cum ar fi cele cu anticorpi AMA negativi sau cele care sugerează diagnostice alternative precum hepatita autoimună sau steatohepatita non-alcoolică (NASH).

În stadiile incipiente ale CBP, pacienții sunt de obicei asimptomatici în ciuda leziunilor inflamatorii subiacente ale canaliculelor biliare mici și a unor anomalii ușoare ale testelor biochimice hepatice serice; această fază poate continua pe parcursul mai multor decenii. Urmează o fază intermediară a CBP în care pot apărea anomalii biochimice și simptome clinice de colestază, în timp ce leziunile subiacente progresează către ductopenie și fibroză hepatică; această fază poate dura până la 10 ani sau mai mult. În stadiile avansate ale CBP, pacienții pot dezvolta icter progresiv, hipertensiune portală și insuficiență hepatică, uneori starea de sănătate deteriorându-se pe parcursul a 2 până la 4 ani și progresând către deces cauzat de afecțiuni hepatice, în absența unui transplant hepatic. În stadiile avansate ale CBP poate apărea carcinomul hepatocelular. La pacienții cu CBP avansată și icter, poate apărea malabsorbția vitaminelor liposolubile din cauza reducerii acizilor biliari în secreția biliară.

În CBP, nivelul ALP crește odată cu progresia bolii. De asemenea, și valoarea bilirubiei crește în stadiile mai avansate, ambele fiind asociate cu rezultate clinice pe termen lung mai slabe. Pe măsură ce CBP avansează, nivelurile de ALT și AST pot fi, de asemenea, crescute din cauza leziunilor hepatocelulare secundare colestazei.

Aproape toți pacienții cu CBP devin simptomatici pe parcursul evoluției bolii. Pruritul și oboseala sunt cele mai frecvente simptome, la care se adaugă și alte simptome comune precum complexul sicca, dureri abdominale, artralgiile, sindromul picioarelor neliniștite, insomnie, depresie și disfuncție cognitivă.

Pruritul afectează până la 70% dintre pacienții cu CBP și poate contribui semnificativ la morbiditate. Deoarece pruritul urmează un ritm circadian și este adesea mai intens pe timpul nopții, pacienții cu CBP pot suferi de o calitate redusă a somnului, ceea ce duce la oboseală crescută și la o calitate a vieții afectată negativ. Pruritul poate apărea în stadiile incipiente ale bolii și poate persista chiar și la pacienții cu răspuns biochimic sau la care are loc normalizarea nivelului de ALP în urma tratamentului cu UDCA.

Oboseala afectează până la 80% dintre pacienții cu CBP și are un impact negativ asupra calității vieții. Oboseala interferează adesea cu capacitatea pacientului de a desfășura activitățile zilnice și se caracterizează printr-o reducere a capacității mentale și fizice. În timp ce pruritul poate să se amelioreze după transplantul hepatic, oboseala poate persista chiar și după această intervenție.

Management

Terapiile care au fost aprobate în SUA și Europa pentru tratamentul CBP sunt: acidul ursodeoxicolic (UDCA, un acid biliar cu caracter hidrofil și non-citotoxic) și acidul obeticholic (DC Ocaliva), un analog semi-sintetic al acidului chenodeoxicolic (acid biliar primar) care activează selectiv receptorul X farnesoid (FXR) responsabil de modularea sintezei acidului biliar. Acidul obeticholic a fost aprobat ca terapie de linia a doua pentru tratamentul CBP în anul 2016 de către FDA și EMA pentru tratamentul CBP, fie în combinație cu UDCA la pacienții cu un răspuns inadecvat la tratamentul cu UDCA, fie ca monoterapie la pacienții care nu tolerează UDCA. Ulterior, Agenția Europeană pentru Medicamente a recomandat ca autorizația de introducere pe piață a medicamentului Ocaliva să fie revocată deoarece beneficiile acestuia nu depășesc riscurile. La data de 30 august 2024 Comisia Europeană a emis o decizie obligatorie din punct de vedere juridic aplicabilă în toate statele membre ale UE de revocare a autorizației de introducere pe piață condiționată a medicamentului Ocaliva. Astfel, terapia cu acid obeticholic nu mai este disponibilă.

Acidul ursodeoxicolic administrat într-o doză zilnică de 13-15 mg/kg/zi este singura terapie de primă linie aprobată pentru tratamentul CBP. Tratamentul cu UDCA s-a dovedit că îmbunătățește biomarkerii hepatici de răspuns, încetinește progresia bolii și îmbunătățește supraviețuirea fără transplant. Cu toate acestea, până la 40% dintre pacienții tratați cu UDCA au un răspuns inadecvat, iar acești pacienți rămân cu un risc crescut de progresie a bolii și au rate mai scăzute de supraviețuire fără transplant comparativ cu cei clasificați ca respondenți la UDCA. În ciuda terapiei în curs, 26% până la 44% dintre pacienții cu valori ale ALP $>1,67$ x limita superioară a valorii normale progresează către transplant hepatic sau deces în decurs de 15 ani. Mai mult, tratamentul cu UDCA nu a demonstrat un efect asupra debutului sau ameliorării simptomelor precum pruritul sau oboseala și se estimează că între 3% și 5% dintre pacienții cu CBP sunt intoleranți la UDCA.

Fibrații utilizați frecvent pentru tratamentul dislipidemieii, sunt utilizați în afara indicațiilor aprobate prin autorizația de punere pe piață pentru tratarea bolilor colestatice cronice precum CBP. Bezafibratul este utilizat frecvent ca terapie de linia a doua în Europa, în timp ce fenofibratul este mai frecvent utilizat în SUA.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, realizat pe 100 de pacienți cu CBP și cu răspuns inadecvat la UDCA, tratamentul timp de 24 de luni cu bezafibrat a condus la un răspuns biochimic complet la 31% dintre pacienți, comparativ cu 0% pentru cei tratați cu placebo ($p < 0,001$). Dovezile pentru utilizarea fenofibratului ca terapie de linia a doua în CBP sunt mai puțin robuste.

În prezent, terapiile aprobate pentru tratamentul CBP nu au demonstrat un efect benefic asupra celor mai frecvente simptome experimentate de pacienți: pruritul și oboseala. Pentru prurit, ghidurile [EASL 2017; Lindor 2019] recomandă o abordare progresivă incluzând utilizarea colestiraminei, rifampicinei, naltrexonei și sertralinei. Într-un studiu cu durata de 21 de zile, utilizarea bezafibratului pentru pruritul colestatic cauzat de CBP, colangita sclerozantă primară și colangita sclerozantă secundară, a demonstrat o reducere mai mare a pruritelui moderat până la sever comparativ cu placebo, în timp ce dovezile care susțin un efect antipruriginos al fenofibratului sunt mai puțin robuste. Pentru oboseală, în ciuda impactului semnificativ al acestui simptom, nu au fost descrise până în prezent terapii eficiente.

În ciuda disponibilității terapiilor medicale aprobate pentru CBP, există o nevoie de terapii suplimentare având în vedere procentul mare de pacienți care nu răspund la terapia cu UDCA (pacienții au un risc ridicat de progresie către boala hepatică în stadiu terminal) și opțiunile limitate de tratament pentru simptomele de prurit și oboseală, care au un impact major asupra calității vieții pacienților.

Conform celor mai recente ghiduri, pacienții cu un răspuns inadecvat după 12 luni de terapie de primă linie ar trebui luați în considerare pentru terapia de linia a doua din cauza riscului crescut de progresie a bolii hepatice [EASL 2017; Lindor 2019]. Cu toate acestea, o posibilă limitare a acestei abordări progresive în gestionarea pacienților este reprezentată de faptul că pacienții cu cel mai mare risc de progresie a bolii (cei care nu răspund la terapia de primă linie) așteaptă cel mai mult timp pentru a primi un tratament eficient. Adăugarea timpurie a terapiei de linia a doua la pacienții cu un răspuns inadecvat la terapia de primă linie devine deosebit de importantă pentru prevenirea progresiei CBP.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE PENTRU MEDICAMENTE REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DCI ELAFIBRANORUM

La data de 25 Iulie 2019, Comisia Europeană prin decizia C(2019)5747 (final) a acordat desemnarea orfană către Genfit Franța pentru produsul medicamentos "Elafibranor" pentru indicația: *tratamentul colangitei biliare primare*. Acesta a fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/19/2182. Ulterior, la data de 2 Septembrie 2022, prin decizia Comisiei Europene C(2022)6475 (final), desemnarea produsului medicamentos "Elafibranor" ca produs medicamentos orfan, deținută de Genfit este transferată către Ipsen Pharma.

Decizia Comitetului pentru Medicamente Orfane care a stat la baza desemnării inițiale a elifibranorului ca produs medicamentos orfan pentru tratamentul colangitei biliare primare în anul 2019 s-a bazat pe următoarele motive:

- Intenția de a trata această afecțiune cu elafibranor a fost considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare care demonstrează că tratamentul poate reduce nivelurile de fosfatază alcalină la pacienții afectați de această afecțiune;
- Afecțiunea este cronic debilitantă și pune viața în pericol din cauza disfuncției hepatice progresive, cu dezvoltarea hipertensiunii portale și a insuficienței hepatice, precum și a riscului crescut de a dezvolta cancer hepatocelular. Simptomele frecvente includ prurit, hiperlipidemie, hipotiroidism, deficit de vitamine liposolubile și osteopenie.

La momentul desemnării orfane a medicamentului elifibranor, CBP a fost estimată ca afectând mai puțin de 3,9 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, sub pragul necesar pentru desemnarea orfană de 5 persoane din 10.000. În prezent, prevalența colangitei biliare primare rămâne sub 5 la 10.000 și este de aproximativ 2,6 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană. În prezent nu a fost autorizată nicio metodă satisfăcătoare în Uniunea Europeană pentru tratarea tuturor pacienților acoperiți de indicația terapeutică a medicamentului Iqirvo.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA1016 publicat pe site-ul NICE la data de 14 Noiembrie 2024, elafibranor este recomandat, în conformitate cu autorizația sa de punere pe piață, ca opțiune pentru tratarea colangitei biliare primare la adulți, atunci când este utilizat:

- în asociere cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau
- ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA.

Dovezile din studiile clinice arată că după 1 an mai mulți pacienți care au primit tratament cu elafibranor au avut rezultate normale la anumite teste ale funcției hepatice comparativ cu numărul pacienților care au primit placebo.

Estimările raportului cost-eficiență se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS, prin urmare elafibranor este recomandat, cu respectarea acordului comercial.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Eficacitatea elafibranorului a fost evaluată în cadrul studiului GFT505B-319-1 (ELATIVE), un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (DO), controlat cu placebo la 161 de adulți cu CBP cu răspuns inadecvat sau intoleranță la

UDCA. Participanții au fost randomizați într-un raport de 2:1 stratificat pe baza a doi factori (ALP > 3 x LSN sau Bilirubină Totală (BT) > LSN și scorul Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS) [Scala de evaluare numerică a celei mai rele mâncărimi posibile] în CBP ≥ 4) pentru a primi elafibrano 80 mg sau placebo o dată pe zi timp de cel puțin 52 de săptămâni. Atunci când a fost cazul, participanții și-au continuat doza de UDCA de dinaintea studiului pe toată durata studiului. Participanții au fost incluși în studiu dacă ALP a fost ≥ 1,67 x LSN și bilirubina totală (BT) a fost ≤ 2 x LSN. Participanții au fost excluși în caz de ciroză decompensată sau alte cauze de boală hepatică.

În general, vârsta medie a fost de 57,1 ani, iar greutatea medie a fost de 70,8 kg. Populația studiată a fost predominant de sex feminin (96 %) și de culoare albă (91 %). Concentrația medie de ALP la momentul inițial a fost de 321,9 U/l, 39 % dintre participanți au avut o concentrație inițială de ALP > 3 x LSN, iar 35 % dintre participanți au avut o boală avansată la momentul inițial, definită ca rigiditate hepatică > 10 kPa și/sau fibroză „în punte” sau ciroză la examenul histologic. Durata mediană a expunerii a fost de 63,07 și 61,00 săptămâni în grupurile cu elafibrano și, respectiv, cu placebo.

Concentrația medie de BT la momentul inițial a fost de 9,6 μmol/l și 96 % dintre participanți au avut o concentrație inițială de BT mai mică sau egală cu LSN. Valoarea medie a rigidității hepatice la momentul inițial măsurată prin elastografie tranzitorie a fost de 10,1 kPa. Scorul mediu WNRS în CBP la momentul inițial a fost egal cu 3,3 și 41 % au avut prurit moderat până la sever la momentul inițial (scorul WNRS în CBP ≥ 4); pentru cei cu prurit moderat până la sever, scorul mediu WNRS în CBP a fost de 6,2 pentru participanții din grupul cu elafibrano 80 mg și 6,3 pentru participanții din grupul cu placebo. Majoritatea participanților (95 %) au primit tratament în combinație cu UDCA sau ca monoterapie la 5 % dintre participanții care nu au putut tolera UDCA.

Criteriul principal de evaluare a fost răspunsul colestazei în săptămâna 52, definit ca fiind criteriul de evaluare compozit: ALP < 1,67 x LSN și BT ≤ LSN și scăderea ALP ≥ 15 %. Criteriile secundare cheie de evaluare au fost normalizarea ALP în săptămâna 52 și modificarea pruritului de la momentul inițial până în săptămâna 52 și până în săptămâna 24, pe baza scorului WNRS în CBP la participanții cu prurit moderat până la sever la momentul inițial.

Tabelul 1 prezintă criteriul principal de evaluare compozit a răspunsului colestazei și criteriul secundar cheie de evaluare a normalizării ALP.

Tabelul 1. Procentul de participanți adulți cu CBP care au atins criteriul principal compozit de evaluare a eficacității răspunsului colestazei și criteriul secundar cheie de evaluare a eficacității normalizării ALP în săptămâna 52

Analiza populației	Elafibrano r 80 mg (n=108)	Placebo (n=53)	Difere nța de tratam ent (Î 95 %) [3]	Raport ul cotelor (Î 95 %) [4]	Valoare P [4]
Criteriul principal compozit de evaluare: răspunsul colestazei [1]					
ITT	51 %	4 %	47 % (32, 57)	37,6 (7,6, 302,2)	< 0,0001

Primul criteriu secundar cheie de evaluare: normalizarea ALP ^[2]					
ITT	15 %	0	15 % (6, 23)	Infi nit (2, 8, infinit)	0,0019

ITT: intenția de tratament

^[1] Răspunsul colestatizei este definit ca $ALP < 1,67 \times LSN$ și $BT \leq LSN$ și scăderea ALP față de momentul inițial $\geq 15\%$ în săptămâna 52. Participanții care au întrerupt prematur tratamentul de studiu (eveniment intercurrent 1) sau au utilizat un tratament de salvare pentru CBP (eveniment intercurrent 2) înainte de evaluarea din săptămâna 52 au fost considerați ca fără răspuns la tratament. În cazul în care au lipsit datele în săptămâna 52 pentru participanții fără un eveniment intercurrent, a fost luată în considerare cea mai apropiată evaluare care nu a lipsit din perioada de tratament DO.

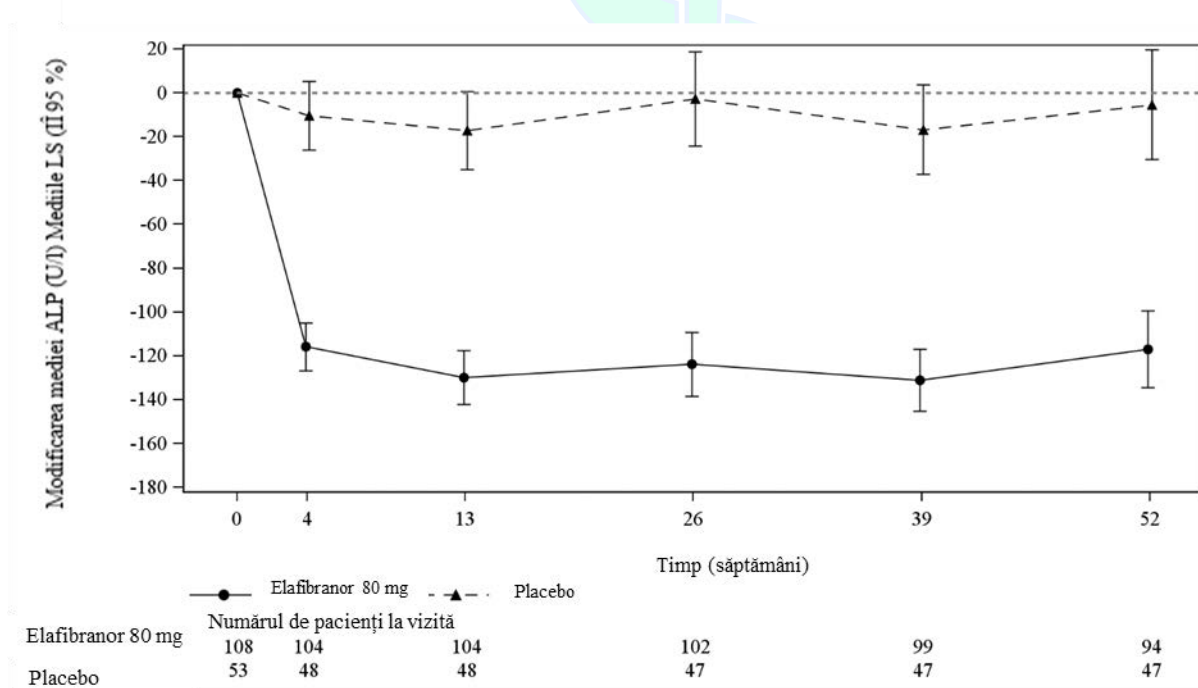
^[2] Normalizarea ALP în săptămâna 52 definită ca proporție de participanți cu $ALP \leq 1,0 \times LSN$. Abordarea interpretării evenimentelor intercurrente sau a datelor lipsă este aceeași ca și în cazul criteriului principal de evaluare.

^[3] Diferențele de rată de răspuns între grupurile de tratament și Î 95 % au fost calculate folosind metoda Newcombe stratificată în funcție de straturile de randomizare pentru răspunsul colestatizei și nestratificată pentru normalizarea ALP.

^[4] Raporturile cotelor de răspuns și valorile P pentru compararea tratamentelor au fost obținute aplicând testul exact Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat în funcție de straturile de randomizare.

O scădere semnificativă a ALP față de momentul inițial a fost observată încă din săptămâna 4 și a fost menținută pe parcursul a 52 de săptămâni de tratament în grupul cu elafibranor comparativ cu placebo (Figura 1).

Figura 1. Modificarea mediei (media Least Squares (LS) cu Î 95 %) ALP în timp față de momentul inițial - set de analiză ITT



Criteriul principal de evaluare a răspunsului colestatizei la participanții cu $ALP \leq 3 \times LSN$ sau $BT < LSN$ a fost atins la 71 % dintre participanții cu elafibranor față de 6 % dintre participanții cu placebo, comparativ cu cei cu $ALP > 3 \times$

LSN sau BT > LSN, unde răspunsul colestazei a fost atins la 21 % dintre participanții cu elafibranor față de 0 % cu placebo.

Dintre cei 54 de participanți cu boală în stadiu avansat, 16/35 (46 %) participanți cu elafibranor față de 0/19 (0 %) participanți cu placebo au atins criteriul principal de evaluare a răspunsului colestazei. Din cauza numărului limitat de participanți cu boală în stadiu avansat, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență.

Rezultate raportate de pacienți

La participanții cu prurit moderat până la sever la momentul inițial, o scădere semnificativă a mediei scorului WNRS în CBP până în săptămâna 52 și săptămâna 24 a fost observată la participanții randomizați cu elafibranor comparativ cu placebo, dar aceasta nu a atins o diferență statistic semnificativă (Tabelul 2).

Tabelul 2. Modificarea pruritului de la momentul inițial până în săptămâna 52 și săptămâna 24, măsurat prin WI-NRS în CBP la persoanele cu prurit moderat până la sever la momentul inițial

	Elafibranor 80 mg (n=44)	Placebo (n=22)	Diferența de tratament
Al doilea criteriu secundar cheie de evaluare: modificarea până în săptămâna 52 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-1,9 (-2,6; -1,3)	-1,1 (-2,1; -0,2)	-0,8 (-2,0; 0,4)
Al treilea criteriu secundar cheie de evaluare: modificarea până în săptămâna 24 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-1,6 (-2,2; -1,0)	-1,3 (-2,2; -0,3)	-0,3 (-1,5; 0,8)

^[1] Analiza a utilizat modelul mixt pentru măsurătorile repetate (MMRM) cu tratament, perioada de 4 săptămâni și interacțiunea tratament cu perioada de 4 săptămâni ca factori ficși și ajustarea pentru momentul inițial al WNRS în CBP și factorul de stratificare ALP > 3 x LSN sau BT > LSN. Se utilizează o structură de corelație nestructurată. Efectul tratamentului până în săptămâna 52 este media modificărilor scorului NRS față de momentul inițial pentru cele treisprezece perioade de 4 săptămâni. Efectul tratamentului până în săptămâna 52 și săptămâna 24 reprezintă media efectelor tratamentului asupra modificărilor scorului NRS față de momentul inițial în primele treisprezece perioade de 4 săptămâni și, respectiv, primele șase perioade de 4 săptămâni. Evaluările scorurilor WNRS în CBP după ce participanții au întrerupt prematur tratamentul de studiu sau au luat un tratament de salvare pentru prurit au fost considerate ca fiind lipsă.

Tratamentul cu elafibranor a fost asociat cu o ameliorare a pruritului, așa cum a fost demonstrat de o reducere a scorurilor totale PBC-40 Itch și 5-D Itch, comparativ cu placebo în săptămâna 52 (Tabelul 3).

Tabelul 3. Modificarea pruritului de la momentul inițial până în săptămâna 52 în scorurile totale PBC-40 Itch și 5-D Itch la persoanele cu prurit moderat până la sever la momentul inițial

	Elafibranor 80 mg (n=44)	Placebo (n=22)	Diferența de tratament
Scorul total PBC-40 Itch: modificare în săptămâna 52 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-2,5 (-3,4; -1,6)	-0,1 (-1,6; 1,3)	-2,3 (-4,0; -0,7)
Scorul total 5-D Itch: modificare în săptămâna 52 ^[1]			
Media celor mai mici pătrate (ÎI 95 %)	-4,2 (-5,6; -2,9)	-1,2 (-3,3; 0,9)	-3,0 (-5,5; -0,5)

[1] Analiza utilizează modelul mixt pentru măsurătorile repetate (MMRM) cu tratament, vizitele (până în săptămâna 52) și interacțiunea dintre tratament și vizită ca factor fix și ajustarea pentru scorul la momentul inițial și factorul de stratificare ALP > 3 x LSN sau BT > LSN.

Parametrii lipidici

Elafibranor a demonstrat un efect favorabil asupra parametrilor lipidici. Reducerea medie a colesterolului-lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL-C) și a trigliceridelor (TG) a fost mai mare la participanții tratați cu elafibranor comparativ cu placebo în săptămâna 52. Diferența medie a LS față de placebo în ceea ce privește VLDL-C a fost de -0,1 mmol/l [(Î 95 %: -0,2, -0,1); p < 0,001] și pentru TG a fost de -0,3 mmol/l [(Î 95 %: -0,4, -0,1)]; p < 0,001]. Colesterolul-lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) a rămas stabil în timpul tratamentului cu elafibranor.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament asociate cu tratamentul cu elafibranor (n = 108), care au apărut la mai mult de 10 % dintre participanți și cu o incidență mai mare decât în grupul placebo (n = 53; diferență > 1 %) au fost durerile abdominale (11,1 % față de 5,7 %), diareea (11,1 % față de 9,4 %), greața (11,1 % față de 5,7 %) și vărsăturile (11,1 % față de 1,9 %). Acestea nu au fost grave, au fost ușoare până la moderate, au apărut la începutul tratamentului și au avut tendința de a dispărea în câteva zile sau câteva săptămâni, fără nicio modificare a dozei sau măsuri de susținere.

Cea mai frecventă reacție adversă medicamentoasă care a dus la întreruperea tratamentului a fost creșterea CPK în sânge (3,7 %).

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteria	Nr. de puncte
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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i>	0

<i>d) 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.</i>	
Total	70

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Pentru calculul costului terapiei vom lua în considerare perioada de 1 an calendaristic de administrare a medicamentului Iqirvo cu doza recomandată conform RCP de 80 mg o dată pe zi.

Cost anual tratament cu Iqirvo 80 mg comprimate filmate : 365 x 881,407 RON (preț unitar/UT)= 321.713,55 RON.

Cost lunar tratament cu Iqirvo 80 mg comprimate filmate: 321.713,55 RON /12 luni= 26.809,46 RON.

6. CONCLUZII

- Colangita biliară primară este o boală hepatică colestatică autoimună rară, cronică, progresivă, caracterizată prin colangită limfocitară și este asociată cu o mortalitate crescută.

- În prezent, prevalența colangitei biliare este de aproximativ 2,6 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană.

- Aproximativ 60% dintre pacienții cu CBP sunt asimptomatici la momentul diagnosticului. Majoritatea pacienților devin simptomatici în decurs de 10 ani de la diagnostic. Simptomele inițiale la pacienții simptomatici pot include: oboseală, prurit, pierdere în greutate, durere abdominală în cadranul superior drept și, uneori, icter.

- Pacienții prezintă cel mai frecvent niveluri crescute de fosfatază alcalină (ALP) sau gamma-glutamil transferază (GGT).

- În CBP, nivelul ALP crește odată cu progresia bolii. De asemenea, și valoarea bilirubiei crește în stadiile mai avansate, ambele fiind asociate cu rezultate clinice pe termen lung mai slabe. Pe măsură ce CBP avansează, nivelurile de ALT și AST pot fi, de asemenea, crescute din cauza leziunilor hepatocelulare secundare colestatice.

- Acidul ursodeoxicolic administrat într-o doză zilnică de 13-15 mg/kg/zi este singura terapie de primă linie aprobată pentru tratamentul CBP. Tratamentul cu UDCA s-a dovedit că îmbunătățește biomarkerii hepatici de răspuns, încetinește progresia bolii și îmbunătățește supraviețuirea fără transplant.

- Până la 40% dintre pacienții tratați cu UDCA au un răspuns inadecvat, iar acești pacienți rămân cu un risc crescut de progresie a bolii și au rate mai scăzute de supraviețuire fără transplant comparativ cu cei clasificați ca respondenți la UDCA.

- Există o nevoie de terapii suplimentare având în vedere procentul mare de pacienți care nu răspund la terapia cu UDCA și opțiunile limitate de tratament pentru simptomele de prurit și oboseală, care au un impact major asupra calității vieții pacienților.

- Terapia cu elafibranor a dovedit că reduce nivelurile de ALP și bilirubină în sânge la pacienții cu colangită biliară primară, acest lucru fiind un indiciu al îmbunătățirii stării de sănătate a ficatului.



- Substanța activă elafibranor acționează prin atașarea și activarea receptorilor celulari PPAR care sunt implicați în controlul nivelurilor de acid biliar și în procesul de inflamație și fibroză a ficatului. Prin activarea receptorilor PPAR medicamentul Iqirvo reglează nivelurile de acid biliar și are, de asemenea, un efect antiinflamator asupra ficatului.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ELAFIBRANORUM și DC Iqirvo 80 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Iqirvo este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA*”, întrunește punctajul de **includere condiționată** 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ELAFIBRANORUM și DC Iqirvo 80 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Iqirvo este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primare (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulții cu un răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la pacienții care nu pot tolera UDCA*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP IQIRVO Iqirvo, INN-elafibranor
2. EPAR IQIRVO Iqirvo, INN-elafibranor
3. Decizia 5747 dec_145512_ro.pdf
4. Decizia 6475 dec_156852_ro.pdf
5. Orphan Maintenance Assessment Report - Iqirvo
6. NICE Elafibranor for previously treated primary biliary cholangitis

Raport finalizat în data de: 13.02.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu