



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 360/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku

w sprawie substancji czynnej kwas ursodeoksycholowy, we wskazaniu pozarejestacyjnym: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu pozarejestacyjnym: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC).

Uzasadnienie

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (primary sclerosing cholangitis- PSC) jest rzadką, przewlekłą cholestatyczną chorobą wątroby i dróg żółciowych. Występuje głównie u młodych mężczyzn chorujących na nieswoiste zapalenie jelit i jest procesem nieodwracalnym, prowadzącym do marskości wątroby i jej powikłań. U 6-20% chorych rozwija się rak dróg żółciowych. Chorzy, u których PSC współwystępuje z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) zagrożeni są rozwojem dysplazji i raka okrężnicy.

Zapadalność na PSC na świecie szacuje się na 0,9 do 1,3 przypadków na 100 000 osób. W Polsce populacja chorych może obejmować od 3266 do 4995 osób.

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Za mechanizmem autoimmunologicznym przemawia fakt, że PSC często występuje z innymi chorobami o udowodnionej autoimmunologicznej etiopatogenezie, argumentem przeciw tej hipotezie, jest brak skuteczności leczenia immunosupresyjnego i to, że choroba rzadziej dotyka kobiet.

Nie ma skutecznego leczenia PSC. Leczenie farmakologiczne kwasem ursodeoksycholowym (UDCA- ursodeoxycholic acid) jest nieskuteczne. U chorych z PSC i „dominującym” zwężeniem dróg żółciowych leczeniem z wyboru jest rozszerzenie endoskopowe. Chorzy z PSC i niewydolnością wątroby albo podejrzeniem raka dróg żółciowych są kandydatami do przeszczepiania wątroby.

Wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na korzyści leczenia farmakologicznego. Zalecane interwencje (operacja endoskopowa, przeszczepienie wątroby) mogą zostać przeprowadzone tylko u wybranych



pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Postępowaniem, jakie może zostać zastąpione przez podawanie UDCA jest obserwacja pacjentów.

Wyniki 5 przeglądów systematycznych (Saffioti 2017, Zhu 2015, Othman 2012, Poroprat 2011, Shi 2009), obejmujących 9 randomizowanych badań klinicznych wskazują, że UDCA nie jest technologią bardziej skuteczną od placebo w odniesieniu do zmniejszenia śmiertelności, konieczności przeprowadzenia przeszczepienia wątroby, poprawy objawów i obrazu cholangiograficznego, ryzyka rozwoju nowotworów przewodów żółciowych. Wyniki badań przemawiające na korzyść leku dotyczą surogatowych punktów końcowych - zmniejszenia aktywności ALP, AST, GGTP i poziomu bilirubiny, których związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi nie został udowodniony w badaniach. Na podstawie dostępnych badań nie można ocenić skuteczności stosowania UDCA w subpopulacji dotkniętej jednocześnie PSC i WZJG. W przeglądzie nie uwzględniono również, jako punktu końcowego, ryzyka rozwoju nowotworu jelita grubego.

W badaniu Olsson 2005, w którym oceniano m.in. jakość życia, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi UDCA i placebo. W wieloletnich, wielośrodkowych badaniach nad skutecznością dużych dawek UDCA wykazano, że pomimo poprawy parametrów laboratoryjnych końcowy efekt leczenia był gorszy niż w grupie kontrolnej (u większej liczby chorych rozwinęła się marskość wątroby, żylaki przełyku, rak dróg żółciowych, było więcej przeciwwskazań do przeszczepienia wątroby). W wyniku tych doniesień American College of Gastroenterology 2015 sformułował przeciwwskazania do stosowania dawek powyżej 28 mg/kg/dobę. Amerykańskie Towarzystwo do Badań Chorób Wątroby (AASLD, American Association for the Study of Liver Disease) w zaleceniach z 2010 r. nie rekomendowało stosowaniu tego leku w PSC.

Istnieją rozbieżności między stanowiskiem towarzystwa europejskiego (European Association for the Study of the Liver- EASL) z 2009 r. i amerykańskiego AASLD z 2010 r. w kwestii stosowania UDCA w prewencji raka jelita grubego u chorych z PSC. Europejskie Towarzystwo do Badań nad Wątrobą dopuszcza, a AASLD nie zaleca takiego postępowania.

Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r., uwzględniając wytyczne europejskie stwierdziła, że brak jest jednoznacznych rekomendacji do stosowania UDCA w leczeniu PSC. Lek w dawce 15-20 mg/kg/dobę poprawia parametry biochemiczne, ale pozostaje bez wpływu na czas przeżycia. Zastosowanie UDCA należy rozważyć, szczególnie u chorych z PSC z wysokim ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego. Wniosek, że UDCA może wpływać na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworu jelita grubego u pacjentów z PSC sformułowano na podstawie dowodów niskiej jakości.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla UDCA w PSC.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.732.2017.2.MB z dnia 23.10.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej kwas ursodeoksycholowy, we wskazaniu pozarejestryjnym: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC).

Przewodniczący Rady Przejrzystości

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.4321.6.2017 „Kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)”. Data ukończenia: 2 listopada 2017 r.