



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Ursopol (kwas ursodeoksycholowy)
we wskazaniu: **Rozpuszczanie kamieni żółciowych u
chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm,
przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich
z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-26/2014

Data ukończenia: 9 września 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: PharmaSwiss Czeska Republika s.r.o. reprezentowanym przez Valeant sp.z o.o. sp.j

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: PharmaSwiss Czeska Republika s.r.o. . reprezentowanym przez Valeant sp.z o.o. sp.j

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: PharmaSwiss Czeska Republika s.r.o. . reprezentowanym przez Valeant sp.z o.o. sp.j

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAFP – *American Academy of Family Physicians*

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ALT – (ang. *alanine transaminase*) – aminotransferaza alaninowa

APD – analiza problem decyzyjnego

ASA – *American Society of Anesthesiologists*

AUGIS – *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland*

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BCMA – *British Columbia Medical Association*

CDCA (ang. *chenodeoxycholic acid*) – kwas chenodeoksycholowy

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

DNBSL – *Dornier National Biliary Lithotripsy Study*

EMA – (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków

ESWL – (ang. *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*) – litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki

HAS – (franc. *Haute Autorité de Santé*) – Francuska agencja HTA

HTA – (ang. *Health Technology Assessment*) – ocena technologii medycznych

ITT – *Intention to Treat*

KCE – *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NICE – (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – Brytyjska agencja HTA

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo un knąc wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PLC – placebo

RB – (ang. *Relative Benefit*) – korzyść względna

RCT – (ang. *Randomized Controlled Trial*) – randomizowane badanie kliniczne

NHMRC – *National Health and Medical Research Council*

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

TCGSG – *Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980*

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UDCA – (ang. *ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodeoksycholowy

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny.	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.	13
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	19
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
4. Ocena analizy ekonomicznej	33
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	33
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	34
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	39
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	40
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	42
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	42
5. Ocena analizy wpływu na budżet	43
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	47

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	47
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	50
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	51
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	53
8.1. Rekomendacje kliniczne	53
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	53
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	54
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	55
10. Opinie ekspertów.....	56
11. Kluczowe informacje i wnioski	57
12. Źródła.....	63
13. Załączniki	64

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

07.07.2014
MZ-PLR-460-21213-1/KB/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223;
- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124;

Wnioskowane wskazanie:

- Rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Lek dostępny z odpłatnością 30% limitu finansowania (obie wnioskowane dawki)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223:
[redacted]
- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124:
[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Podmiot odpowiedzialny:

PharmaSwiss Czeska Republika s.r.o.

Praha, Janowcova 1569/2c

Czechy

Wnioskodawca:

PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Proursan – PRO.MED.CS. Praha a.s.; PRO.MED.PL Sp. z o.o.; Al. Korfantego 125 A; 40-156 Katowice; Polska
 2. Ursocam – Polfarmex S.A.; ul. Józefów 9; 99-300 Kutno; Polska
 3. Ursofalk - Dr. Falk Pharma GmbH; Ewopharma AG Sp. z o.o.; ul. Świętokrzyska 36/16; 00-116 Warszawa
 4. Ursopol - ICN Polfa Rzeszów S.A; ul. Przemysłowa 2; 35-959 Rzeszów
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 7 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-21213-1/KB/14 ministerstwo zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223;
- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124.

Zgodnie z treścią wniosków refundacyjnych, leki mają być finansowane we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 17 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-4350-26(4)/[REDACTED]/2014 Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 17 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-21213-2/KB/2014 Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 8 sierpnia 2014 r, Minister Zdrowia pismem znak MZ-PLR-460-21213-3/KB/2014 przekazał do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego; Analiza kliniczna; [REDACTED]; Wersja 1.0; Aestimo s.c.; Kraków 2014;
- Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego; Analiza ekonomiczna, wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna; [REDACTED]; Wersja 1.01; Aestimo s.c.; Kraków 2014.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy (zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, w zakresie wnioskowanego poziomu finansowania technologii wnioskowanej (§ 2. Rozporządzenia). W przedłożonych dwóch wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w poz. 28 formularza, jako wnioskowany poziom odpłatności wskazano 30% dla obu wnioskowanych dawek leku Ursopol. Jednakże zgodnie z treścią art. 14. ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696), produkt leczniczy Ursopol (Acidum ursodeoxycholicum), kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124, kwalifikuje się do ryczałtowego poziomu odpłatności.	Niezgodność częściowo spełniona – Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla założenia przyjętego w przedłożonych z wnioskiem analizach. Nie przedstawił on jednak oszacowań uzupełniających wskazaną niezgodność. Odpowiednie oszacowania zostały więc wykonane przez analityków AOTM i przedstawione w AWA.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, odnośnie utworzenia nowej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). Brak jest uzasadnienia odnośnie do utworzenia nowej grupy limitowej.	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia zgodnego z brzmieniem art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji. W związku z czym, odstąpiono od przedstawienia powyższego w AWA.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne dla wnioskowanej interwencji nie były do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny w całości został opracowany w oparciu o rozdział 1.3 – *Kamica żółciowa i zapalenie dróg żółciowych*, *Interny Szczeklika*, wydanie z 2014 r. [Szczeklika 2014].

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Kamica pęcherzyka żółciowego jest chorobą spowodowaną tworzeniem się złożeń w pęcherzyku żółciowym.

Epidemiologia

W populacji polskiej kamica pęcherzyka żółciowego występuje u 20%, 4-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a jej częstość zwiększa się z wiekiem, niezależnie od innych czynników. W krajach zachodnich ponad 75% złożeń żółciowych stanowią złoże cholesterolowe, natomiast kamienie barwnikowe dominują w krajach Afryki i Azji.

Etiologia i patogenezę

Kamienie żółciowe tworzą się w wyniku precypitacji nierozpuszczalnych składników żółci: cholesterolu, bilirubiny i innych barwników żółciowych, soli kwasów żółciowych i białek. W zależności od składu dzieli się je na:

- cholesterolowe (żółte lub żółtobrunatne);
- barwnikowe;
- mieszane.

Przyczyny powstawania żółci litogenicznej:

- zwiększenie wątrobowego wytwarzania i wydzielania cholesterolu na skutek zwiększonej aktywności enzymu warunkującego jego syntezę (reduktaza HMG-CoA);
- zmniejszenie aktywności α -hydroksylazy cholesterolu odpowiedzialnej za syntezę kwasów żółciowych;
- zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w żółci;
- zastój żółci wynikający z upośledzenia motoryki pęcherza żółciowego.

Czynniki ryzyka kamicy cholesterolowej:

- czynniki genetyczne;
- płeć żeńska;
- podeszły wiek;
- przyjmowanie estrogenów;
- cukrzyca;
- otyłość;
- hipertriglicydemia;
- leczenie fibratami;
- wahania masy ciała;
- mukowiscydoza.

Czynniki ryzyka kamicy barwnikowej:

- niedokrwistość hemolityczna;
- choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC);
- marskość wątroby;
- długotrwałe całkowite żywienie pozajelitowe.

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe:

- napadowy ostry ból brzucha (tzw. kolka żółciowa; główny objaw kliniczny, pojawia się często po spożyciu tłustego pokarmu, w wyniku wzrostu ciśnienia w pęcherzyku żółciowym po zamknięciu przewodu pęcherzykowego przez zółg; zlokalizowany w okolicy podżebrowej prawej lub w nadbrzuszu środkowym, może promieniować pod prawą łopatkę, utrzymuje się przez kilka godzin i stopniowo ustępuje);
- nudności i wymioty (mogą towarzyszyć bólowi);
- niecharakterystyczne objawy: zgaga, dyskomfort w nadbrzuszu po spożyciu tłustego pokarmu, wzdęcie brzucha.

Utrzymywanie się bólu >6 h, gorączka i dreszcze mogą wskazywać na ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych lub ostre żółciopochodne zapalenie trzustki.

Objawy przedmiotowe:

- bolesność palpacyjna w okolicy podżebrowej prawej;
- objaw Chelmońskiego (ból przy wstrząsaniu okolicy podżebrowej prawej);
- niekiedy objawy ograniczonego zapalenia otrzewnej w sąsiedztwie pęcherzyka żółciowego (wzmoczone napięcie powłok brzucha, objaw Blumberga);
- wyczuwalny powiększony i tkliwy pęcherzyk żółciowy (u niektórych chorych).

Diagnostyka

Badania pomocnicze

Badania obrazowe:

- USG – skuteczność diagnostyczna >95%; uwidacznia złogi o średnicy ≥ 3 mm, pozwala ocenić powiększenie pęcherzyka żółciowego, szerokość dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych oraz narządy sąsiednie. Złóg można pomylić z polipem (ten nie jest ruchomy i nie daje cienia akustycznego) i z błotkiem (szlamem żółciowym – kryształki cholesterolu; nie daje cienia akustycznego, ale zmienia swoje położenie przy zmianie pozycji ciała badanego);
- RTG przeglądowy jamy brzusznej – może uwidoczniać uwapnione złogi (<20% chorych) i tzw. pęcherzyk żółciowy porcelanowy (uwapniony).

Badania laboratoryjne: u niektórych chorych z kolką żółciową przejściowe zwiększenie aktywności AST, ALT, ALP, amylazy lub lipazy w surowicy oraz hiperbilirubinemia.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie typowego obrazu złogów w pęcherzyku żółciowym w USG.

U chorych z objawową kamicią pęcherzyka żółciowego i małym ryzykiem kamicy przewodowej zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego nie ma wskazań do przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych obrazujących drogi żółciowe. U chorych, którzy przebyli ostre zapalenie trzustki, w wieku >55 lat oraz tych, u których stwierdza się wzrost aktywności ALT, AST i ALP, wskazane jest wykonanie EUS lub MRCP przed planowanym zabiegiem operacyjnym lub przeprowadzenie śródoperacyjnej cholangiografii. W razie potwierdzenia kamicy przewodowej zaleca się wykonanie endoskopowej cholangiografii z ewakuacją złogów przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

Rozpoznanie różnicowe

W różnicowaniu kolki żółciowej należy uwzględnić inne przyczyny ostrego bólu w nadbrzuszu:

- świeży zawał serca;
- tętniak rozwarstwiający aorty brzusznej;
- zapalenie opłucnej;
- zapalenie osierdzia;
- choroba wrzodowa żołądka;
- perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy;
- ostre i przewlekłe zapalenie trzustki;
- ostre zapalenie wyrostka robaczkowego.

Należy również wykluczyć z pomocą gastroskopii chorobę wrzodową żołądka, ze względu na podobną lokalizację bólu.

W różnicowaniu obrazu USG należy uwzględnić polipy pęcherzyka żółciowego i szlam żółciowy.

Leczenie i cele leczenia

Leki przeciwbólowe:

- paracetamol i NSLPZ w typowych dawkach,
- w razie silniejszego bólu opioidy – petydyna 50–100 mg *i.m.* lub *s.c.* lub pentazocyna 30–60 mg *i.m.*

Nie należy stosować morfiny ze względu na jej działanie kurczące zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej.

Leki rozkurczowe:

- drotaweryna 40–80 mg *p.o.*, *s.c.*, *i.m.* lub *i.v.*;
- hioscyna 20 mg *p.o.*, *p.r.*, *i.m.* lub *i.v.*, także preparaty złożone z paracetamolem lub metamizolem;
- oksyfenonium 5-10 mg *p.o.*;
- papaweryna *s.c.* lub *i.m.* 40–120 mg albo powoli *i.v.* maks. 40 mg; *p.r.* czopki.

W razie potrzeby możesz powtórzyć dawkę leku.

Przewlekłe leczenie farmakologiczne:

U chorych z kamicią pęcherzyka żółciowego, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego, stosuje się – w celu rozpuszczenia złogów – kwas ursodeoksycholowy (UDCA) 8-12 mg/kg/d w postaci 2-3 podzielonych dawek przyjmowanych podczas posiłków, przez 6-24 miesiące. Pierwsza kontrola skuteczności po 6 miesiącach. Leczenie należy kontynuować przez 3 miesiące po potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni, a przerwać jeżeli nie ma poprawy po 9 miesiącach stosowania leku. Mechanizm jego działania polega na zmniejszeniu wydzielania cholesterolu do żółci i hamowaniu powstawania jąder krystalizacji. Najlepsze rezultaty obserwuje się u chorych z licznymi, małymi (5-10 mm) złogami. Przyjmowanie UDCA zmniejsza średnicę kamieni cholesterolowych o ~1 mm w ciągu 1 miesiąca leczenia. Niestety nawet staranne przestrzeganie wszystkich zasad leczenia nie zmniejsza dużego ryzyka nawrotów kamicy (50-60%).

Przeciwwskazania do stosowania UDCA: kamienie barwnikowe, kamienia uwapnione, złogi o średnicy > 15 mm, kamienie mnogie, otyłość, ciąża, towarzysząca choroba wątroby, ciężki przebieg kamicy.

Nie stosuje się już kwasu chenodeoksycholowego ze względu na jego działanie hepatotoksyczne.

Leczenie operacyjne:

Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest objawowa kamica pęcherzyka żółciowego oraz jej powikłania.

Cholecystektomia laparoskopowa: metoda preferowana., zminimalizowanie inwazyjności zabiegu w znacznym stopniu zmniejsza ból pooperacyjny i przyspiesza rekonwalescencję chorego. Przeciwwskazania: liczne blizny po przebytych wcześniej zabiegach operacyjnych, rozlane zapalenie otrzewnej. U ~5% chorych operowanych laparoskopowo konieczna jest w trakcie operacji konwersja do zabiegu klasycznego (metodą otwartą). U chorych z kamicią pęcherzykową i przewodową należy przed planowaną operacją laparoskopową wykonać ECPW ze sfinkterotomią endoskopową i usunięciem złogów z dróg żółciowych.

Cholecystektomia metodą otwartą: wskazana u chorych z przeciwwskazaniami do zabiegu laparoskopowego. Klasyczna cholecystektomia jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia kamicy pęcherzyka żółciowego, obciążona małą śmiertelnością (0,1-0,2%). Ryzyko zgony jest większe u osób: >60 r.ż., chorych na cukrzycę, choroby układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, z niewydolnością nerek, marskością wątroby i gdy zabieg wykonuje się ze wskazań nagłych.

Cholecystektomia profilaktyczna: budzi kontrowersje. Proponowane wskazania do jej zastosowania:

- chorzy z niedokrwistością sierpowatokrwinkową;
- chorzy leczeni immunosupresyjnie;
- otyłość III stopnia, BMI ≥ 40 kg/m² (cholecystektomia w czasie operacji bariatrycznej);

- zwapniały pęcherzyk żółciowy (porcelanowy; należy usunąć ze względu na zwiększone o 25% ryzyko rozwoju raka).

Obecnie przyjmuje się, że bezobjawowa kamica pęcherzyka żółciowego nie jest wskazaniem do cholecystektomii u osób > 50. r.ż.

Przebieg naturalny i rokowanie

U ~2/3 chorych przebieg bezobjawowy, u 1/3 kolka żółciowa nawraca co kilka dni, tygodni do kilku miesięcy. Nasilenie pierwszego i kolejnych napadów bólu jest zwykle podobne.

W przypadku niepowikłanej kamicy pęcherzyka rokowanie jest dobre. Pojawienie się powikłań kamicy w znacznym stopniu pogarsza rokowanie. Częstość powikłań i śmiertelność zwiększają się z wiekiem chorego i czasem trwania choroby.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223; Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	A05 AA 02 - preparaty kwasów żółciowych
Postać	Ursopol 150 mg: kapsułki koloru żółto-brązowego, wypełnione jasnokremowym, bezwonny proszkiem; Ursopol 300 mg: kapsułki koloru jasnozielono-brązowego, wypełnione jasnokremowym, bezwonny proszkiem;
Substancja czynna	Kwas ursodeoksycholowy (acidum ursodeoxycholicum)
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Kwas ursodeoksycholowy jest kwasem żółciowym fizjologicznie występującym w niewielkich ilościach w żółci. Hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach i zmniejsza wydzielanie cholesterolu do żółci, dzięki czemu zmniejsza wysycenie żółci cholesterolom. Prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów dochodzi do stopniowego rozpuszczania złogów cholesterolowych. Działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczych hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Źródło: ChPL Ursopol

2.5.2. Status rejestracyjny.

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Ursopol 150 mg: 02.11.1998; data przedłużenia pozwolenia – 29.12.2003; Ursopol 300 mg: 02.11.1998; data przedłużenia pozwolenia – 23.01.2004
Wnioskowane wskazanie*	Rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta. Jeśli nie zaleci on inaczej, zazwyczaj stosuje się następujące dawki: Dorośli Doustnie, od 8 do 10 mg/kg masy ciała na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych w trakcie posiłków. U otyłych pacjentów dawkę zwiększa się do 15 mg/kg masy ciała na dobę. Leku nie stosuje się u dzieci.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie objawowe pierwszej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. Niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego.

	Obecność zwapnień w obrębie złożeń. Zaburzenia czynności skurczowej pęcherzyka żółciowego. Częste występowanie kolki żółciowej. Produktu nie należy również stosować, jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

* *Komentarz analityka AOTM:* W tabeli przedstawiono wnioskowane wskazanie, zgodne z przedłożonymi wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla obu dawek leku Ursopol. Należy zauważyć, iż różni się ono nieznacznie od wskazania rejestracyjnego, w brzmieniu: „Rozpuszczanie *cholesterolowych* kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana”, w którym to określono rodzaj kamieni żółciowych, w których wnioskowany lek może być stosowany. Jednakże w treści przedłożonych analiz HTA uwzględniono również to ograniczenie, co czyni je zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Źródło: ChPL Ursopol

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma PharmaSwiss Czeska Republika s.r.o.

W Stanach Zjednoczonych we wnioskowanym wskazaniu FDA zarejestrowała 2 produkty lecznicze, zawierające UDCA (nazwy handlowe: Actigall – data dopuszczenia do obrotu: 31 grudnia 1987 r. oraz Ursodiol – data dopuszczenia do obrotu: 25 maj 2000 r.)

Źródło: ChPL Ursopol; strona internetowa: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (data dostępu: 04.09.2014 r.)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223: [redacted] Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek wydawany na receptę
Poziom odpłatności	Lek dostępny z odpłatnością 30% limitu finansowania (obie wnioskowane dawki)
Grupa limitowa	Refundacja w ramach nowej grupy limitowej

Źródło: wniosek refundacyjny Ursopol

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeprowadzono niesystematyczne przegląd wytycznych (data wyszukiwania: 9 i 10 lipca 2014 roku) w następujących bazach danych: *National Guideline Clearinghouse*, *Trip DataBase* (zastosowano filtr: *guidelines*), *New Zealand Guidelines Group* oraz *Guidelines International Network*. Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia: Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, *European Association for the Study of the Liver*, *World Gastroenterology Organisation*, *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* (KCE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odpowiadające analizowanemu wskazaniu. Odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia kamicy żółciowej opracowanej przez *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland* (AUGIS 2013), *American Academy of Family Physicians* (AAFP 2005) oraz *British Columbia Medical Association* (BCMA 2001) oraz dodatkowo dokument

opracowany przez *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014)* pozostający w chwili opracowywania niniejszego raportu w przygotowaniu¹.

Odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacje kliniczne zalecają cholecystektomię laparoskopową jako postępowanie standardowe w kamicy żółciowej. Zgodnie z wytycznymi *AUGIS 2013* nie istnieją żadne dowody wskazujące, iż zastosowanie procedur nieoperacyjnych, takich jak m.in. terapia polegająca na rozpuszczaniu kamieni żółciowych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego, mogłoby przynosić korzyści w całkowitym wyleczeniu kamicy żółciowej. Dodatkowo w rekomendacjach *AAFP 2005* oraz *BCMA 2001* podkreślano, że leczenie doustne polegające na rozpuszczaniu kamieni żółciowych z zastosowaniem kwasów żółciowych było skuteczne w bardzo ograniczonej populacji chorych, a obecnie terapia kwasami żółciowymi zalecana jest jedynie w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne. Ponadto w dodatkowym źródle informacji, stanowiącym pierwotną wersję dokumentu *NICE*, będącego w przygotowaniu, wskazuje się potencjalną możliwość zastosowania doustnego leczenia mającego na celu rozpuszczenie złożeń żółciowych u chorych na bezobjawową kamica żółciową. Ponadto należy zauważyć, iż zgodnie z treścią nadesłanych do AOTM opinii ekspertów praktyki klinicznej wskazano, iż u chorych z objawową kamica żółciową stosuje się cholecystektomię (laparoskopową lub w przypadku przeciwwskazań otwartą), zaś u chorych, którzy nie wyrazili zgody na operację stosuje się jedynie niskotłuszczową dietę. Każdy z ekspertów wskazał, iż nie ma innego leczenia farmakologicznego, które byłoby stosowane w nieoperacyjnym leczeniu kamicy pęcherzyka żółciowego.

Podsumowując, w świetle analizowanych wytycznych praktyki klinicznej oraz dostępnej literatury, leczenie farmakologiczne z zastosowaniem preparatów zawierających w swoim składzie kwas ursodeoksycholowy jest zarezerwowane co najwyżej dla grupy pacjentów, u których stwierdza się obecność cholesterolowych kamieni żółciowych z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego lub niewyrażających na nie zgody. Ponadto zgodnie z pierwotną wersją wytycznych *NICE 2014*, będących w opracowaniu, dopuszcza się możliwość zastosowania kwasu ursodeoksycholowego w przypadku kamicy bezobjawowej.

Mając na uwadze analizowaną populację pacjentów, nie zidentyfikowano w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku, stanowiącym Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r., interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Charakterystykę odnalezionych rekomendacji oraz treść otrzymanych opinii ekspertów praktyki klinicznej, odnoszących się do standardów terapii kamicy żółciowej przedstawiono w poniższych tabelach.

¹ Zakładana data publikacji październik 2014 r. (<https://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-CGWAVE0657> data dostępu: 09.09.2014 r.)

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu kamica żółciowa

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2014 (dokument w przygotowaniu)	– NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia kamicy żółciowej. W pierwotnej wersji dokumentu będącego w przygotowaniu wskazuje się potencjalną możliwość zastosowania doustnego leczenia mającego na celu rozpuszczenie złożeń żółciowych u chorych z bezobjawową kamica żółciową.
Wielka Brytania/Irlandia	AUGIS 2013	<ul style="list-style-type: none"> – W większości przypadków rekomenduje się cholecystektomię laparoskopową jako postępowanie standardowe. – Większość pacjentów z objawową kamica żółciową doświadcza samo ustępujących napadów bólu trwających przez kilka godzin. Objawy te mogą być często kontrolowane z zastosowaniem leczenia przeciwbólowego z uniknięciem postępowania radykalnego. W przypadku, gdy kontrolowanie tych objawów jest niemożliwe lub gdy pacjent cierpi z innego powodu (np. posocznicy) rekomenduje się leczenie szpitalne lub ratunkowe. – Skuteczne zapobieganie dalszym epizodom bólu ze strony dróg żółciowych można uzyskać poprzez zastosowanie diety niskotłuszczowej. – Żadne dowody nie popierają zastosowania hioscyny lub inhibitorów pompy protonowej w leczeniu objawów kamicy żółciowej. – Antybiotykoterapia powinna być zarezerwowana jedynie dla pacjentów z objawami posocznicy. – <u>Nie istnieją żadne dowody wskazujące, iż zastosowanie procedur nieoperacyjnych mogłoby przynieść korzyści w całkowitym wyleczeniu kamicy żółciowej (terapia polegająca na rozpuszczaniu kamieni żółciowych – kwas ursodeoksycholowy lub litotrypsja pozaustrojowa).</u> – U wszystkich pacjentów należy rozważyć endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną, sfinkterotomię lub usunięcie pęcherzyka żółciowego. W przypadku pacjentów ze znanymi chorobami współtowarzyszącymi ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym może przewyższać potencjalne korzyści. – Pacjentów z kamica żółciową i ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie należy poddać procedurze cholecystektomii. – Pacjenci z kamica żółciową i żółtaczką lub podejrzeniem niedrożności dróg żółciowych powinni być niezwłocznie poddani interwencji chirurgicznej.
USA	AAFP 2005	<p>Cholecystektomia pozostaje podstawową interwencją w leczeniu objawowej kamicy żółciowej i uważana jest za procedurę najbardziej efektywną kosztowo.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci doświadczający bólu ze strony dróg żółciowych powinni jak najszybciej zostać poddani cholecystektomii laparoskopowej (poziom rekomendacji: B). – <u>Leczenie doustne polegające na rozpuszczaniu kamieni żółciowych z zastosowaniem kwasów żółciowych było skuteczne w bardzo ograniczonej populacji chorych. Obecnie terapia kwasami żółciowymi zalecana jest jedynie w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne (poziom rekomendacji: C).</u> – W przypadku pacjentów z bezobjawową postacią kamicy żółciowej rekomenduje się uważną obserwację (poziom rekomendacji: C). <p><i>Poziom rekomendacji B: rekomendacja opracowana na podstawie sprzecznych względem siebie dowodów o ograniczonej jakości (dowody zorientowane na pacjenta). Poziom rekomendacji C: rekomendacja opracowana na podstawie konsensusu, zasad powszechnej praktyki, opinii ekspertów lub serii przypadków (dowody zorientowane na jednostkę chorobową).</i></p>
Kanada	BCMA 2001	<ul style="list-style-type: none"> – Leczenie chirurgiczne może być rozważone w przypadku pacjentów z objawową kamica żółciową, którzy kładą nacisk na prewencję nawracającego bólu. Cholecystektomia laparoskopowa rekomendowana jest w przypadku pacjentów z objawową kamica żółciową, którzy wyrażają chęć poddania się operacji i są odpowiednimi kandydatami do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. – <u>W grupie pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne wskazane jest leczenie doustnymi kwasami żółciowymi, których działanie polega na rozpuszczaniu kamieni żółciowych.</u> – Nie rekomenduje się litotrypsji w przypadku niepowiązanej kamicy żółciowej.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; AUGIS – Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; AAFP – American Academy of Family Physicians; BCMA – British Columbia Medical Association

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu kamica żółciowa w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Ewa Małecka-Panas Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii (woj. łódzkie)	„Wskazania do leczenia ma tylko kamica pęcherzyka żółciowego objawowa, co stanowi 20% wszystkich pacjentów z kamicy. Szacunkowo 70-80% jest <u>leczonych operacyjnie</u> . Około 20-30% nie wyraża zgody na operację i stosuje tylko <u>dięte niskotłuszczową</u> .”	„Nie ma powodów, aby przypuszczać, że ta linia postępowania będzie kontynuowana i rozwijana.”	„Cholecystektomia laparoskopowa”	„Cholecystektomia”	„Cholecystektomia”
Prof. dr hab. n. med. Mirosław Jarosz Konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii (woj. mazowieckie)	„Obecnie w Polsce w kamicy pęcherzyka żółciowego stosowane jest <u>leczenie operacyjne</u> - cholecystektomia laparoskopowa. 85-90% wszystkich cholecystektomii jest wykonywanych laparoskopowo. W pozostałym procencie przypadków, u osób z przeciwwskazaniami do cholecystektomii laparoskopowej wykonywana jest cholecystektomia metodą otwartą.”	„Nie ma innego farmakologicznego, nieoperacyjnego leczenia kamicy pęcherzyka żółciowego.”	„W kamicy pęcherzyka żółciowego technologią stosowaną w Polsce jest cholecystektomia laparoskopowa. Nie oceniono kosztów związanych z operacyjnym leczeniem kamicy.”	„W kamicy pęcherzyka żółciowego najskuteczniejszym sposobem postępowania jest cholecystektomia laparoskopowa lub metodą otwartą.”	„Rekomendowanym postępowaniem klinicznym stosowanym w Polsce w kamicy pęcherzyka żółciowego jest cholecystektomia laparoskopowa.”

* podkreślenia własne AOTM

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zgodnie z analizowanym wytycznymi praktyki klinicznej oraz dostępną literaturą podstawę leczenia kamicy żółciowej stanowi cholecystektomia laparoskopowa, klasyczna lub profilaktyczna. W przypadku przeciwwskazań do wykonania zabiegu lub braku zgody pacjenta na przeprowadzenie operacji, zgodnie ze starszymi wytycznymi, do leczenia, poza lekami przeciwbólowymi, rozkurczowymi lub antybiotykami, dopuszcza się wprowadzenie kwasów żółciowych. Zgodnie z załącznikami do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 45), opublikowanym na stronie internetowej URPL, obecnie w Polsce zarejestrowane są jedynie preparaty zawierające w swoim składzie kwas ursodeoksycholowy (Ursopol, Proursan², Ursocam³ oraz Ursofalk⁴). Żaden z wymienionych produktów leczniczych nie jest jednak refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na działanie hepatotoksyczne nie stosuje się już innego niż wnioskowany kwasu żółciowego – kwasu chenodeoksycholowego (Szczeklik 2012, Dąbrowski 2010).

Zgodnie z opinią nasłaną przez dwóch Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie gastroenterologii, technologią stosowaną obecnie w Polsce, najtańszą, najskuteczniejszą i zalecaną jest cholecystektomia laparoskopowa. Ponieważ włączenie do leczenia kwasu ursodeoksycholowego stanowi alternatywę w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu operacyjnego, ww. technologia medyczna nie może stanowić komparatora dla objętego wnioskiem produktu leczniczego Ursopol.

Mając na uwadze, że kwas ursodeoksycholowy nie jest stosowany w celu leczenia ataków kolki żółciowej (objawowa kamica żółciowa) oraz wobec braku refundacji innych preparatów kwasu ursodeoksycholowego oraz braku innych technologii opcjonalnych służących rozpuszczaniu złożeń, Wnioskodawca dokonał porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo).

Analitycy AOTM uznali wybór komparatora za zasadny.

Tabela 7. Komparator wybrany przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Naturalny przebieg choroby (brak leczenia/placebo)</p>	<p>„Zasadniczą metodą leczenia kamicy dróg żółciowych jest chirurgiczne usunięcie pęcherzyka żółciowego, jednak w wypadku istnienia przeciwwskazań do takiego zabiegu lub w przypadku braku zgody pacjenta na takie postępowanie, do leczenia wprowadzić można leki mające na celu rozpuszczenie złożeń, takie jak kwas ursodeoksycholowy. Inne leki z tej grupy, jak kwas chenodeoksycholowy wycofane zostały z użycia z uwagi na ich hepatotoksyczne działanie (Gašiorowska 2013). W chwili obecnej żaden preparat kwasu ursodeoksycholowego nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych (MZ 23/04/2014). Komparatorem dla kwasu ursodeoksycholowego nie są zabiegi cholecystektomii (jest to leczenie optymalne, farmakologiczne rozpuszczanie kamieni stosowane jest u pacjentów bez możliwości jego zastosowania) lub rozkruszania kamieni żółciowych (kwas ursodeoksycholowy może być stosowany jako leczenie dodatkowe celem rozpuszczania pozostałych złożeń).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych służących rozpuszczaniu złożeń (uwzględniając, że kwas ursodeoksycholowy nie jest stosowany w celu leczenia ataków kolki żółciowej), należy dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo).”</p>	<p>Wybór zasadny</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach dostarczonej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych z datą odcięcia 5 czerwca 2014 roku w następujących bazach informacji medycznych: *Cochrane Library*, *The Centre for Reviews and Dissemination*, *Embase* oraz *Medline*. W strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej, wnioskowanej technologii medycznej oraz rodzaju publikacji, obejmujące m.in. następujące frazy: *ursodeoxycholic acid*, *ursodiol*, *cholelithiasis*, *gallstone*, *systematic*, *meta-analysis*. Wyniki przeglądu przeprowadzonego przez

² Podmiot odpowiedzialny: PRO.MED.CS. Praha a.s.

³ Podmiot odpowiedzialny: Polfarmex S.A.

⁴ Podmiot odpowiedzialny: Dr. Falk Pharma GmbH

Wnioskodawcę zostały potwierdzone w wyszukiwaniu weryfikacyjnym Agencji, przeprowadzonym 10 lipca 2014 roku. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: *Medline* przez *PubMed*, *Embase* przez *Elsevier* oraz *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, nawiązano kontakt z producentem leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań oraz dokonano przeglądu rejestru badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*). W toku prowadzonych prac przeszukano również doniesienia konferencyjne *European Association for the Study of the Liver*, *American Gastroenterological Association*, *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*. Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia 5 czerwca 2014 roku.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej, wnioskowanej technologii medycznej oraz rodzaju badania (w bazie *Medline* i *Embase*) z zastosowaniem m.in. fraz *ursodeoxycholic acid*, *ursodiol*, *cholelithiasis*, *gallstone*, *randomized controlled trail*. Wyniki przeglądu przeprowadzonego przez Wnioskodawcę zostały potwierdzone w wyszukiwaniu weryfikacyjnym Agencji przeprowadzonym 10 lipca 2014 roku. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które powinny zostać włączone przez Wnioskodawcę do analizy klinicznej na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, spełniające założone kryteria selekcji.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę dokonano selekcji badań pierwotnych opartej na predefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>✓ Pacjenci z obecnością kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</p> <p>✓ Dopuszczano badania w których kwas ursodeoksycholowy stosowano jako leczenie dodatkowe po litotrypsji celem rozpuszczenia pozostałych złogów.</p>	nie uwzględniono	brak uwag
Interwencja	✓ Kwas ursodeoksycholowy stosowany doustnie przez co najmniej 6 miesięcy, w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Ursopol 2013, w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji.		
Komparatory	✓ Placebo/brak leczenia.		
Punkty końcowe	✓ Odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych, odsetek chorych z częściowym rozpuszczeniem kamieni, jakość życia, ocena bezpieczeństwa.		
Typ badań	✓ Poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną kwasu ursodeoksycholowego w docelowej populacji chorych.		
Inne kryteria	✓ Nie zastosowano ograniczeń czasowych, natomiast stosowano językowe – uwzględniono jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.		

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 7 publikacji przedstawiających wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu kamicy żółciowej u chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (Tuncer 2012). Badania włączone do analizy klinicznej Wnioskodawcy obejmują następujące pozycje: DNBSL - Dornier National Biliary Lithotripsy Study (Schoenfield 1990), Fromm 1983, Maher 1990, Marks 1994, Nakagawa 1977, TCGSG – Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980 (TCGSG 1980) oraz Tuncer 2012, które zostały opisane szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>DNBSL* <i>Schoenfield 1990</i></p> <p>Źródło finansowania w badaniu podano informację, że dostęp do tabletek zawierających w swoim składzie badaną substancję oraz placebo zapewniła firma <i>Dr. Falk Pharmaceutical Company</i></p>	<p>- liczba ośrodków 10 (USA)</p> <p>- okres obserwacji 6 miesięcy (u 85,2% pacjentów) i dodatkowo 1 tydzień przed zabiegiem ESWL (litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową)</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji podwójnie zaślepione**, randomizowane badanie wieloośrodkowe prowadzone w układzie grup równoległych</p>	<p>- interwencja badana UDCA (Ursofalk, tabl. a 250 mg) w dobowej dawce 10-12 mg/kg m.c. przyjmowanej przed snem</p> <p>- komparator PLC</p> <p>Dodatkowo ESWL (z możliwością dwukrotnego powtórzenia procedury) i opcjonalnie leki znieczulające i uspokajające przez pierwszym zabiegiem.</p>	<p>- kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 lub mniej kamieni żółciowych o średnicy 5-30 mm (niewidoczne w obrazie RTG); - <u>z warstwą zwapniałą < 3 mm</u> - cholecystografia doustna w celu uwidocznienia pęcherzyka żółciowego - chorzy z bólem pęcherzyka żółciowego - ocena ryzyka okołoperacyjnego: I, II lub III stopień w skali ASA - brak przeciwwskazań do wykonania ESWL <p>- kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z rozrusznikiem serca - arytmia - alergja na substancję kontrastującą - koagulopatia - niedrożność lub kamienie w przewodzie żółciowym - ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych lub trzustki - hemoliza - marskość - kamienie barwnikowe - ocena ryzyka okołoperacyjnego: IV lub V stopień w skali ASA - ciąża <p>- liczebność populacji UDCA: 296 PLC: 304</p> <p>- przeciętna średnica największego kamienia żółciowego UDCA: 5-9,9 mm: 8,4%; 10-20 mm: 41,9%; 20,1-30mm: 19,3% PLC: 5-9,9 mm: 7,2%; 10-20 mm: 40,8%; 20,1-30mm: 16,4% Przeciętna średnica największego kamienia w obu ramionach badania wynosiła 16 mm</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych po 6 miesiącach leczenia - bezpieczeństwo

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fromm 1983</p> <p>Źródło finansowania National Institutes of Health, grant AM-19689</p>	<p>- liczba ośrodków brak danych</p> <p>- okres obserwacji UDCA: średnio 22±4,3 mies. PLC: średnio 20±7,6 mies.</p> <p>- maksymalnie 24 mies. (83,3% pacjentów w ramieniu UDCA oraz 75% w ramieniu PLC)</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji podwójnie zaślepione, randomizowane badanie wieloośrodkowe prowadzone w układzie grup równoległych</p>	<p>- interwencja badana[^] UDCA w dawce 800 mg dziennie, średnio 11 mg/kg m.c.</p> <p>- komparator PLC</p>	<p>- kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich kamieniami żółciowymi z funkcjonującym pęcherzykiem żółciowym (w cholecystografii doustnej), bez oznak obstrukcji w tradycyjnym obrazie RTG - prawidłowa czynność wątroby (na podstawie testów parametrów wątrobowych, tj. AAT, AST, ALP, GGT, czas protrombinowy, bilirubina) - standardowe testy krwi i moczu w normie - < 200% najkorzystniejszej masy ciała <p>- kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, żółtaczkę lub zapalenie dróg żółciowych w wywiadzie - aktywna choroba wątroby, przewodu pokarmowego, płuc, nerek lub ciężka choroba serca - chorzy przyjmujący hormony płciowe, barbiturany, leki antycholinergiczne, hepatotoksyczne, kortykosteroidy, antybiotyki, leki przeciw hiperlipidemii, fenytoinę (diphenylhydantoin) - kobiety po menopauzie lub stosujące niehormonalne metody antykoncepcji <p>- liczebność populacji UDCA: 12 PLC: 12</p> <p>- przeciętna średnica największego kamienia żółciowego UDCA: 20,3 mm PLC: 15,7 mm</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów u których stwierdzono zmniejszenie lub zanik kamieni żółciowych - wysycenie żółci cholesterolom (<i>lithogenic index</i>) - bezpieczeństwo
<p>Maher 1990</p> <p>Źródło finansowania brak danych</p>	<p>- liczba ośrodków badanie wieloośrodkowe (USA)</p> <p>- okres obserwacji 6 miesięcy i dodatkowo 1 tydzień przed zabiegiem ESWL, następnie 12 miesięcy terapii UDCA (zamiana terapii z PLC na UDCA, wszyscy chorzy otrzymywali interwencję badaną)[#]</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji podwójnie zaślepione, randomizowane badanie wieloośrodkowe prowadzone w układzie grup równoległych</p>	<p>- interwencja badana^{^^} UDCA w dawce 10-12 mg/m.c. przed snem</p> <p>- komparator PLC</p> <p>Dodatkowo zabieg ESWL oraz opcjonalnie leki znieczulające przed ESWL, leki rozkurczające i antybiotyki pozajelitowe.</p>	<p>- kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - kolka żółciowa - ≤ 3 kamienie żółciowe przepuszczalne dla promieni rentgenowskich; średnica: 5-30 mm - czynność pęcherzyka żółciowego potwierdzona doustną cholecystografią - ocena ryzyka okołoperacyjnego: I-III stopień w skali ASA - świadoma zgoda chorego na udział w badaniu <p>- kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena ryzyka okołoperacyjnego: IV lub V stopień w skali ASA - koagulopatia - nadwrażliwość na substancję podawaną jako kontrast - ciąża - przeciwwskazania do przeprowadzania zabiegu ESWL - chorzy z rozrusznikiem serca lub arytmia 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych - ocena bezpieczeństwa

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - niedrożność lub kamienie w przewodzie żółciowym - zapalenie pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych lub trzustki - obecność kamieni barwnikowych - hemoliza - marskość wątroby - tętniak naczyniowy, płuca lub torbiel w okolicy stosowania fali uderzeniowej <p>- liczebność populacji UDCA: 58 PLC: 58</p> <p>- przeciętna średnica największego kamienia żółciowego 16 mm w obu grupach</p>	
<p>Marks 1994</p> <p>Źródło finansowania National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, grant AM 37080, Ciba-Geigy Corporation</p>	<p>- liczba ośrodków brak danych</p> <p>- okres obserwacji 9 miesięcy, następnie 12 miesięcy terapii UDCA bez zaślepienia (wprowadzono UDCA do grupy placebo)[§]</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych</p>	<p>- interwencja badana 1200 mg/dzień (2 × dziennie po 600 mg); średnia: 13,4 mg/kg m.c. (zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy)</p> <p>- komparator placebo</p>	<p>- kryteria włączenia - chorzy z kamieniami żółciowymi powstałymi po intensywnym odchudzaniu (rozpoznanie w 16 tyg. diety)</p> <p>- kryteria wykluczenia brak danych</p> <p>- liczebność populacji UDCA: 10 PLC: 12</p> <p>- charakterystyka kamieni żółciowych większość chorych w obu grupach miała wiele kamieni o średnicy <10 mm</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których stwierdzono zanik kamieni żółciowych - bezpieczeństwo
<p>Nakagawa 1977***</p> <p>Źródło finansowania brak danych</p>	<p>- liczba ośrodków brak danych</p> <p>- okres obserwacji 6 miesięcy</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych</p>	<p>- interwencja badana UDCA w dawce 600 mg dziennie; średnia 10,2 mg/kg m.c.</p> <p>- komparator placebo</p>	<p>- kryteria włączenia - chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich kamieniami żółciowymi, przy widocznym pęcherzyku żółciowym</p> <p>- kryteria wykluczenia - częste ataki kolki wątrobowej - obstrukcyjne zaburzenia czynności wątroby potwierdzone wynikami badań laboratoryjnych - alergia na leki w wywiadzie - przyjmowanie leków żółciotwórczych lub barbituranów - ciąża lub karmienie piersią</p> <p>- liczebność populacji UDCA: 15 PLC: 13</p> <p>- przeciętna średnica największego kamienia żółciowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których stwierdzono zanik lub zmniejszenie kamieni żółciowych - bezpieczeństwo

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			brak danych	
TCGSG 1980*** Źródło finansowania brak danych	- liczba ośrodków 21 (Japonia) - okres obserwacji 6-12 miesięcy - metoda badania wg autorów publikacji podwójnie zaślepione, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych	- interwencja badana UDCA w dawce 600 mg dziennie; średnia 10,5 mg/kg m.c. - komparator placebo	- kryteria włączenia – chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich kamieniami żółciowymi z funkcjonującym pęcherzykiem żółciowym (z lub bez zwapnienia) – u żadnego chorego nie odnotowano choroby wątroby, zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia trzustki, wrzodów i ataków ko ki żółciowej w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania - kryteria wykluczenia – kobiety w wieku reprodukcyjnym – ciąża – stosowanie hormonów płciowych, leków antyhiperlipidemicznych, barbituranów oraz leków żółciopędnych było zabronione - liczebność populacji UDCA: 52 PLC: 45 - charakterystyka kamieni żółciowych W ramieniu UDCA odsetek pacjentów z kamieniami żółciowymi ≤15 mm wynosił 79,3%, natomiast w ramieniu placebo 60%.	–odsetek chorych z całkowitym zan kiem kamieni żółciowych –odsetek chorych z częściowym zan kiem kamieni żółciowych –odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (całkowity lub częściowy zan k kamieni żółciowych) –bezpieczeństwo
Tuncer 2012### Źródło finansowania brak danych	- liczba ośrodków brak danych - okres obserwacji 12 miesięcy - metoda badania wg autorów publikacji randomizowane badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych bez zaślepienia	- interwencja badana UDCA w dawce 15 mg/kg m.c. - komparator brak leczenia	- kryteria włączenia – bezobjawowe lub łagodne objawy kamieni cholesterolowych – chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich kamieniami żółciowymi o średnicy <20 mm – prawidłowa czynność pęcherzyka żółciowego, drożne przewody żółciowe – łagodne objawy choroby, brak rozpoznania ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego – brak niedawnego zachorowania na zapalenie trzustki, zapalenie dróg żółciowych lub kolkę żółciową w wywiadzie - kryteria wykluczenia – wszelkie nieprawidłowości pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego lub trzustki, widoczne w RTG lub USG – choroby ogólnoustrojowe – stosowanie innych leków – ciąża/laktacja – nadużywanie alkoholu - liczebność populacji UDCA: 30	–odsetek pacjentów, u których stwierdzono zan k kamieni żółciowych –bezpieczeństwo

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			PLC: 15 - przeciętna średnica największego kamienia żółciowego UDCA: 8,1 mm PLC: 8,0 mm	

* U chorych w obu grupach zastosowano dodatkowo zabieg litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL, ang. *Extracorporeal Shock Wave Litotripsy*). Do badania włączono chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy 5-30 mm. Interwencja stanowiąca przedmiot wniosku refundacyjnego, kwas ursodeoksycholowy, była podawana pacjentom przed i po zabiegu ESWL jako leczenie adjuwantowe. W przypadku stwierdzenia średnicy kamieni żółciowych > 5 mm po 6 tygodniach od pierwszego zabiegu, ponawiano ESWL. Chorzy, u których stwierdzono całkowity zanik kamieni żółciowych w wyniku pierwszego przeprowadzonego zabiegu ESWL wykluczono z analizy.

** W przypadku 9 (1,5%) chorych konieczne było zniesienie zaślepienia.

^ Nie przedstawiono wyników badania dla grupy pacjentów poddanych terapii UDCA w dawce 400 mg/dzień oraz CDCA w dwóch różnych dawkach. Interwencje te nie stanowią przedmiotu analizy ze względu na wieć kość dawki w przypadku UDCA oraz wybór innego komparatora w przypadku CDCA.

Jeśli po 9 miesiącach terapii UDCA lub placebo stwierdzono obecność kamieni żółciowych, rozpoczynano terapię UDCA bez zaślepienia (w grupie placebo wprowadzano lek), po 3 i 9 miesiącach UDCA wykonywano badanie USG i w przypadku braku kamieni kontynuowano stosownie UDCA jeszcze przez 3 miesiące i potwierdzano wyn k w kolejnym badaniu USG.

^^ leczenie rozpoczynano tydzień przed ESWL i kontynuowano przez 6 miesięcy (po 6 miesiącach chorzy z grupy UDCA kontynuowali leczenia, a pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczynali UDCA w dawce 10-12 mg/kg mc. – okres leczenia nieuwzględniony w analizie) po zabiegu lub do 3 miesięcy po odnotowaniu zaniku kamieni żółciowych (w zależności, co wystąpiło pierwsze).

§ W dalszej części analizy nie przedstawiono danych z okresu obserwacji bez zaślepienia.

*** Nie opisano grupy pacjentów przyjmujących UDCA w dawce 150 mg dziennie ze względu na zbyt małe dawkowanie w stosunku do wskazań z *ChPL Ursopol*.

Nie opisano grupy pacjentów przyjmujących UDCA w skojarzeniu z domperidonem, gdyż terapia w takim schemacie nie stanowi przedmiotu analizy.

DNBSL – *Dornier National Biliary Lithotripsy Study*; UDCA (ang. *ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodeoksycholowy, PLC – placebo; RTG – rentgenografia; ASA – *American Society of Anesthesiologists*; CDCA (ang. *chenodeoxycholic acid*) – kwas chenodeoksycholowy; TCGSG – *Tokyo Cooperative Gallstone Study Group 1980*

Tabela 10. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	Fromm 1983	TCGSG 1980
częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych	zmniejszenie objętości kamieni żółciowych o > 50%	zmniejszenie wymiarów lub liczby kamieni żółciowych o > 40%

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Większość badań została oceniona jako próby dobrej jakości i przyznano im 4 punkty na 5 możliwych. Wszystkie włączone do analizy badania były randomizowanymi badaniami klinicznymi przeprowadzonymi w układzie grup równoległych, w których podano informację o utracie pacjentów z badania. Większość stanowiła próby z podwójnym zaślepieniem, a wyjątek stanowiło jedynie badanie *Tuncer 2012*. W żadnym z włączonych do analizy badań nie przedstawiono opisu procesu randomizacji. Wyniki oceny jakości poszczególnych badań w skali Jadad przedstawiają się następująco:

- *DNBLS*: 4/5 punktów w skali Jadad (utrata punktu ze względu na brak opisu randomizacji);
- *Fromm 1983*: 3/5 punktów w skali Jadad (utrata punktów ze względu na brak opisu randomizacji i brak opisu zaślepienia);
- *Maher 1990*: 4/5 punktów w skali Jadad (utrata punktu ze względu na brak opisu randomizacji);
- *Marks 1994*: 4/5 punktów w skali Jadad (utrata punktu ze względu na brak opisu randomizacji);
- *Nakagawa 1977*: 4/5 punktów w skali Jadad (utrata punktu ze względu na brak opisu randomizacji);
- *TCGSG 1980*: 4/5 punktów w skali Jadad (utrata punktu ze względu na brak opisu randomizacji);
- *Tuncer 2012*: 2/5 punktów w skali Jadad (utrata punktów ze względu na brak opisu randomizacji oraz brak zaślepienia).

Wszystkie badania zostały zaszeregowane do kategorii IIA wg klasyfikacji AOTM.

W zależności od oceny skuteczności bądź bezpieczeństwa przeprowadzono analizę ITT (ang. *Intention to Treat*) lub *per protocol*:

- *DNBLS* – skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
- *Fromm 1983* – skuteczność i bezpieczeństwo: *per protocol*
- *Maher 1990* – skuteczność i bezpieczeństwo: *per protocol*
- *Marks 1994* – skuteczność: *per protocol*, bezpieczeństwo: ITT
- *Nakagawa 1977*: skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
- *TCGSG 1980*: skuteczność: *per protocol*, bezpieczeństwo: ITT
- *Tuncer 2012*: skuteczność i bezpieczeństwo: *per protocol*

W większości dostępnych publikacji z badań klinicznych nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna (w analizie Wnioskodawcy dla porównań aktywnego leczenia z ramieniem placebo założono hipotezę typu *superiority*). Badanie *DNBLS* oraz *Tuncer 2012* opisano jako badania typu *superiority* (dla porównań odpowiednio UDCA vs placebo oraz UDCA vs brak leczenia).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono syntezę ilościową wyników dotyczących skuteczności UDCA względem placebo/braku leczenia. W przypadku gdy kilka badań prezentowało dane z takiego samego okresu leczenia, dane agregowano przy pomocy metaanalizy, a wyniki generowano z podziałem na chorych poddanych procedurze ESWL i populacji całkowitej w obrębie wszystkich analizowanych publikacji. Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych badań stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

W toku przygotowywania analizy weryfikacyjnej Agencji stwierdzono ograniczenia wiarygodności wyników metaanalizy wnioskodawcy przeprowadzonej dla punktu końcowego odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych. Niewłaściwie określono odsetek pacjentów, u których odnotowano całkowity zanik kamieni żółciowych w 6 miesiącu obserwacji w badaniu *Tuncer 2012*. Wyniki tego badania uwzględnione

we wskazaniu: kamica pęcherzyka żółciowego

w metaanalizie wnioskodawcy, wykonanej dla tego punktu końcowego, są zawyżone i w rzeczywistości dotyczą skuteczności UDCA obserwowanej w 12 miesiącu leczenia, co również zawyża wyniki samej metaanalizy.

W dostarczonej przez Wnioskodawcę analizie bezpieczeństwa, ze względu na charakter dostępnych danych, przeprowadzono jedynie analizę jakościową wyników.

Poniżej opisano cechy różniące badań, włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy, wpływające na ich heterogeniczność. Włączone do części właściwej analizy Wnioskodawcy badania różnią się liczebnością populacji chorych zrandomizowanych do poszczególnych ramion badania. Najmniejszymi badaniami były badania *Fromm 1983*, *Marks 1994* i *Nakagawa 1977*, w których randomizacji poddano odpowiednio 24, 22 i 28 chorych. Największym badaniem było badanie *DNBLS* (600 chorych).

W dwóch badaniach (*DNBLS* i *Maher 1990*) chorych poddano procedurze rozbijania kamieni żółciowych z zastosowaniem zabiegu ESWL. Terapię UDCA u tych pacjentów rozpoczynano tydzień przed tą procedurą i kontynuowano przez 6 miesięcy po jej wykonaniu. W pozostałych przypadkach pacjenci otrzymywali wyłącznie farmakoterapię w okresie 6 do 24 miesięcy, a w niektórych przypadkach po potwierdzeniu rozpuszczenia złogów leczenie było profilaktycznie kontynuowane przez 1-3 miesięcy (*Maher 1990*, *Marks 1994*, *TCGSG 1980*). W trzech badaniach dopuszczano stosowanie dodatkowej terapii: leki znieczulające i uspokajające podawane przed zabiegiem ESWL (*Maher 1994*, *DNBLS*), leki podawane w celu kontroli kolki żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego (*Maher 1994*) oraz antybiotyki i środki przeciwbólowe w przypadku ostrej choroby (*Nakagawa 1977*).

W trzech badaniach (*DNBLS*, *Maher 1990*, *Fromm 1983*) włączeni pacjenci odznaczeni się średnią wielkością kamieni żółciowych wynoszącą od 16 mm do około 18 mm. W badaniu *Tuncer 2012* średnica kamieni wynosiła jedynie około 8 mm. Jedynie autorzy jednego badania (*TCGSG 1980*) wyróżnili dane na podstawie których stwierdzono, że u około 79% pacjentów w grupie UDCA i u 60% w grupie kontrolnej obecne były kamienie o średnicy nieprzekraczające 15 mm (podgrupa zgodna z wielkością kamieni żółciowych określoną w *ChPL Ursopol 2013*). Natomiast w dwóch pozostałych badaniach albo nie podano danych na ten temat (*Nakagawa 1977*) albo zaznaczono jedynie, że większość pacjentów miała o średnicy < 10 mm (*Marks 1994*).

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Wnioskodawcę

„Analizę ograniczono do badań z randomizacją ze względu na ścisłą zależność pomiędzy cechami kamieni żółciowych (wielkość, skład), a skutecznością leczenia oraz możliwością samoistnej ewakuacji mniejszych kamieni w naturalnym przebiegu choroby. Analiza wyników badań bez randomizacji, a zwłaszcza bez grupy kontrolnej, uniemożliwiłaby wiarygodne stwierdzenie czy obserwowana skuteczność wynika z rozpuszczenia kamieni, a nie z ich samoistnej ewakuacji. Jedynie zastosowanie losowego przydziału do grup pacjentów z kamieniami o różnych cechach fizycznych, jak również możliwość uwzględnienia w ocenie potencjalnej samoistnej ewakuacji kamieni w grupie kontrolnej, umożliwiła rzeczywistą ocenę skuteczności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.

- W żadnym z włączonych badań RCT nie przedstawiono opisu procesu randomizacji, co obniżyło ich jakość; dodatkowo badanie *Fromm 1983* miało niższą jakość z powodu braku opisu sposobu zaślepienia podawanej interwencji (UDCA vs placebo), ponadto nie podano w nim informacji odnośnie różnic w charakterystykach wyjściowych chorych; natomiast próba *Tuncer 2012* była prowadzona według otwartego protokołu (be zaślepienia; porównanie UDCA vs brak terapii), co miało wpływ na wiarygodność wyników;
- w badaniu *DNBLS* konieczne było zniesienie zaślepienia u 9 (1,5%) chorych, co mogło wpłynąć na wiarygodność wyników i efekt leczenia;
- autorzy większości badań, z wyjątkiem próby *DNBLS*, nie prezentowali opisu oszacowania wielkości próby i w większości przypadków oceniano niewielkie populacje chorych, co stanowi ograniczenie w kontekście oceny statystycznej różnic między grupami, a także wpływa na wielkość efektu klinicznego związanego z UDCA; w szczególności dotyczy to badań *Fromm 1983*, *Marks 1994* i *Nakagawa 1977*, w których w obu grupach ocenie poddano kilkunastu chorych (brak mocy statystycznej celem wykazania skuteczności interwencji, zwłaszcza w kontekście częściowego rozpuszczenia kamieni);
- w obrębie włączonych populacji oceniano chorych z kamieniami żółciowymi o różnej wielkości (średnia 8-18 mm), ale tylko w jednym badaniu (*TCGSG 1980*) wyróżniono bezpośrednio dane dotyczących pacjentów z kamieniami o średnicy ≤ 15 mm (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem); ponieważ skuteczność leku jest większa w przypadku mniejszych kamieni wyniki należy traktować jako konserwatywne ;

- w próbie DNBSL u 13% pacjentów stwierdzono niewielkie zwapnienie (minor calcification) złogów cholesterolowych, a w badaniu TCGSG 1980 nie podano danych o odsetku kamieni zwapniających; ponieważ skuteczność leku w przypadku kamieni zwapniających jest mniejsza (zarejestrowane wskazanie dotyczy kamieni żółciowymi przepuszczanych dla promieni RTG) wyniki należy traktować jako konserwatywne;
- w badaniach Nakagawa 1977, Marks 1994, Fromm 1983 i TCGSG 1980 UDCA stosowano w dawce 600 do 1200 mg/dzień, co stanowi różnicę w stosunku do zalecanego dawkowania leku przeliczanego na masę ciała pacjenta; w większości tych prób podano jednak średnią dawkę leku, która wynosiła 10,2-11,0 mg/kg i odpowiadała dawce zalecanej, z wyjątkiem próby Marks 1994; niemniej po podzieleniu całkowitej dawki w tym badaniu (1200 mg/dzień) przez średnią masę ciała chorych w grupie UDCA wyniosła ona 13,4 mg/kg;
- w analizowanych badaniach nie przedstawiono oceny jakości życia ocenianych chorych;
- we wszystkich badaniach ocenę bezpieczeństwa przedstawiano dla całej populacji chorych; w większości publikacji, w próbie Maher 1990 prezentowano dane osobno dla UDCA i placebo, jednak były one ograniczone (często sprowadzające się do pojedynczych stwierdzeń odnośnie określonych działań niepożądanych), bez przedstawienia oceny istotności różnic między grupami (przedstawiano jedynie ocenę zmian w trakcie leczenia w obrębie grup); wyjątek stanowi próba DNBSL, w której przedstawiono ograniczoną analizę międzygrupową.”

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności kwasu ursodeoksycholowego w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia w okresie obserwacji 6-24 miesięcy w populacji pacjentów z kamicią pęcherzykową. Przeciętna średnica największego z rozpoznanych kamieni żółciowych w badaniach DNBSL, Maher 1990, Fromm 1983 oraz Tuncer 2012 wynosiła 8-20 mm. Jedynie w badaniu TCGSG odniesiono się do zapisów ChPL Ursopol i zamieszczono informację, że w przypadku ok. 79% pacjentów w grupie UDCA i u 60% pacjentów w grupie kontrolnej obecne były kamienie o średnicy nieprzekraczającej 15 mm. Natomiast w badaniu Nakagawa 1977 nie podano danych na temat wielkości kamieni żółciowych, zaś w badaniu Marks 1994 zaznaczono jedynie, że u większości pacjentów wielkość kamieni żółciowych nie przekraczała 10 mm. Wśród pacjentów biorących udział we wszystkich analizowanych badaniach stwierdzono kamienie żółciowe przepuszczalne dla promieni rentgenowskich (w badaniu DNBSL dopuszczano zwapniałą warstwę kamieni nieprzekraczającą 3 mm).

Poniżej szczegółowo opisano jedynie wyniki odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego w dawce zgodnej z ChPL Ursopol i dla okresu obserwacji, w którym porównywano wnioskowaną interwencję z komparatorem stanowiącym placebo lub brak leczenia.

Wyniki analizy skuteczności opisano w AWA w podziale na oceniane punkty końcowe, takie jak: odsetek chorych z całkowitym lub częściowym zanikiem kamieni żółciowych (z wyszczególnieniem chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm), odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych (z wyszczególnieniem chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 10 i ≤ 15 mm) oraz odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych (z wyszczególnieniem chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

❖ **Odsetek chorych z całkowitym lub częściowym zanikiem kamieni żółciowych**

Zgodnie z wynikami badań Fromm 1983, Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącym od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm były zgodne z powyższymi wynikami, uzyskanymi dla populacji ogólnej. W większości przypadków wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy analizowanymi grupami wskazującą na przewagę podawania UDCA względem braku leczenia, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania Nakagawa 1977.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dwóch badań (Nakagawa 1977, TCGSG 1980) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 7-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec placebo, wyrażone jako $RB=7,19$ (95%CI: 1,42; 36,2), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych

Badanie	Okres leczenia [mies.]	UDCA n/N (%)	Placebo n/N (%)	RB (95% CI)
Fromm 1983	12	5/10 (50)	0/11 (0)	12,05 (1,47; 118,85)
	24	7/10 (70)	0/9 (0)	13,57 (1,84; 131,34)
Nakagawa 1977	6	4/15 (26,7)	0/13 (0)	7,84 (0,88; 79,51)
TCGSG 1980	6	10/29 (34,5)	1/20 (5)	6,90 (1,33; 40,56)
Metaanaliza				
Nakagawa 1977, TCGSG 1980	6	RB=7,19 (95% CI: 1,42; 36,2)		
Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm				
TCGSG 1980	6	10/23 (43,5)	1/12 (8,3)	5,22 (1,10; 30,37)

UDCA (ang. *ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodeoksycholowy; RB (ang. *Relative Benefit*) – korzyść względna; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

❖ **Odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych**

Na podstawie wyników zaczerpniętych z badań *Fromm 1983*, *Marks 1994*, *Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącym od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) bez przeprowadzenia zabiegu ESWL w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤10 lub ≤15 mm potwierdziły powyższe. W większości przypadków wykazano brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Tuncer 2012*. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie trzech badań (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 6-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych w ramieniu UDCA względem ramienia kontrolnego (placebo lub brak leczenia), wyrażone jako RB=6,47 (95% CI: 1,55; 26,95), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Należy podkreślić, że w przedstawionej przez Wnioskodawcę metaanalizie błędnie określono odsetek chorych, u których odnotowano całkowity zanik kamieni żółciowych w badaniu *Tuncer 2012*, przyjmując zawyżoną wartość z tego badania, odpowiadającą skuteczności UDCA w 12 miesiącu leczenia, nie zaś w 6 miesiącu leczenia, zgodnie z założeniami Wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności UDCA jako interwencji stosowanej po zabiegu ESWL, w odniesieniu do wyników z pojedynczych badań, jak i przeprowadzonej metaanalizy, wskazują na wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych UDCA w porównaniu z ramieniem kontrolnym przy wykazaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki metaanalizy bez uwzględnienia podziału pacjentów ze względu na przebyty, bądź nie zabieg ESWL potwierdzają powyższe i wskazują na około 2-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec braku aktywnego leczenia, wyrażone jako RB=2,45 (95%CI: 1,74; 3,46) z uzyskanym poziomem istotności różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. W związku z błędnie przyjętym odsetkiem całkowitego zaniku kamieni żółciowych w badaniu *Tuncer 2012* w 6 miesiącu obserwacji, należy interpretować w wyniki z ostrożnością, mając na uwadze uwzględnienie przez Wnioskodawcę zawyżonych wyników dotyczących skuteczności UDCA w 6 miesiącu leczenia.

Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych

Badanie	Okres leczenia [mies.]	UDCA n/N (%)	Placebo/brak leczenia n/N (%)	RB (95% CI)
UDCA bez ESWL				
Fromm 1983	12	1/10 (10)	0/11 (0)	3,29 (0,30; 38,33)
	24	3/10 (30)	0/9 (0)	6,33 (0,72; 64,88)
Marks 1994*	9	4/6 (66,7)	6/11 (54,5)	1,22 (0,49; 2,67)
Nakagawa 1977	6	2/15 (13)	0/13 (0)	4,35 (0,44; 47,09)

Badanie	Okres leczenia [mies.]	UDCA n/N (%)	Placebo/brak leczenia n/N (%)	RB (95% CI)
TCGSG 1980	6	7/29 (24)	1/20 (5)	4,83 (0,89; 29,19)
Tuncer 2012	12	9/22 (40,9)	0/13 (0)	11,40 (1,41; 111,49)
Metaanaliza UDCA bez ESWL				
Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012	6	RB=6,47 (95% CI: 1,55; 26,95)		
UDCA po ESWL				
DNBLS	6	61/296 (20,6)	28/304 (9,2)	2,24 (1,48; 3,40)
Maher 1990	6	21/58 (36)	10/58 (17)	2,10 (1,11; 4,07)
Metaanaliza UDCA po ESWL				
DNBLS, Maher 1990	6	RB=2,20 (95% CI: 1,55; 3,13)		
Metaanaliza bez względu na zabieg ESWL				
Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, DNBLS, Moher 1990	6	RB=2,45 (95% CI: 1,74; 3,46)		
Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤10 lub ≤15 mm				
Nakagawa 1977 (≤10 mm)	6	2/6 (33,3)	0/5 (0)	4,23 (0,50; 43,99)
TCGSG 1980 (≤15 mm)	6	7/23 (30,4)	1/12 (8,3)	3,65 (0,72; 21,86)

UDCA (ang. *ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodeoksycholowy; RB (ang. *Relative Benefit*) – korzyść względna; ESWL (ang. *Extracorporeal Shock Wave Litotripsy*) – zabieg litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

* W badaniu Marks 1994 obliczono odsetki chorych uzyskujących całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych po 9 miesiącach sumując chorych uzyskujących zanik kamieni po 3 miesiącach oraz w okresie 3-9 miesięcy, przeliczając wynik na populację ITT pomniejszoną o chorych którzy opuścili badanie do 9-tego miesiąca.

❖ **Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych**

Zgodnie z wynikami badań *Fromm 1983*, *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980* przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącym od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo częściowego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych UDCA w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤15 mm były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej. W większości przypadków wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Fromm 1983*, w którym dla 12 mies. okresu leczenia wykazano przewagę stosowania UDCA względem braku aktywnego leczenia.

W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dwóch badań (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 5-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia kamieni żółciowych względem placebo, wyrażone jako RB=4,62 (95%CI: 0,58; 36,77), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych

Badanie	Okres leczenia [mies.]	UDCA n/N (%)	Placebo n/N (%)	RB (95% CI)
<i>Fromm 1983</i>	12	4/10 (40)	0/11 (0)	9,86 (1,15; 98,73)
	24	4/10 (40)	0/9 (0)	8,14 (0,98; 81,49)
<i>Nakagawa 1977</i>	6	2/15 (13)	0/13 (0)	4,35 (0,44; 47,09)
<i>TCGSG 1980</i>	6	3/29 (10)	0/20 (0)	4,86 (0,50; 51,18)
Metaanaliza				
<i>Nakagawa 1977</i> , <i>TCGSG 1980</i>	6	RB=4,62 (95% CI: 0,58; 36,77)		
Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm				
<i>TCGSG 1980</i>	6	3/23 (13)	0/12 (0)	3,72 (0,40; 38,99)

UDCA (ang. *ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodeoksycholowy; RB (ang. *Relative Benefit*) – korzyść względna; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w porównaniu z placebo/brakiem leczenia dostarcza dowodów na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w obu analizowanych grupach (5,8% UDCA vs 6,7% placebo – badanie TCGSG 1980) przy czym różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W grupie chorych otrzymujących UDCA częściej obserwowano biegunkę niezależnie od stopnia ciężkości (TCGSG 1980, DNBSL)⁵, ból w prawej części brzucha (Tuncer 2012) oraz zwiększenie aktywności transferaz (TCGSG 1980), przy czym dla zdarzenia biegunka w badaniu DNBSL odnotowano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami chorych. Do zdarzeń niepożądanych obserwowanych częściej w grupie placebo należą ból typowy dla kamicy żółciowej (Marks 1994), zwiększenie aktywności ALT (DNBSL)⁶ oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z drogami żółciowymi (DNBSL), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie jedynie dla punktu końcowego zwiększenie aktywności ALT. W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano zaburzeń hematologicznych, ani zaburzeń ze strony układu moczowego (TCGSG 1980).

Dodatkowo, zgodnie z analizą bezpieczeństwa dostarczoną przez Wnioskodawcę: „Nie odnotowano istotnych zmian wartości parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia w większości punktów czasowych z okresu leczenia od 6 do 24 miesięcy w obrębie ocenianych grup (Fromm 1983, Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012) (jedynie w próbie Fromm 1983 odnotowano znamienne redukcję stężenia cholesterolu po 6 miesiącach terapii w grupie UDCA). Podobnie nie zaobserwowano zmian masy ciała chorych w trakcie leczenia (TCGSG 1980)”.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa stosowania UDCA, pochodzące z włączonych do AKL Wnioskodawcy badań klinicznych.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa UDCA na podstawie włączonych badań klinicznych

Badanie	Okres leczenia [mies.]	Punkt końcowy	UDCA n/N (%)	Placebo/brak leczenia n/N (%)	RR (95% CI)
UDCA ogółem					
Fromm 1983	24	zwiększenie aktywności ALT	1/9 (11)	1/9 (11)	1,00 (0,11; 8,77)
Marks 1994	9	ból typowy dla kamicy żółciowej*	1/10 (10)	2/12 (17)	0,60 (0,08; 4,01)
Nakagawa 1977	6	biegunka	bd/0 (0)	bd/0 (0)	nie dotyczy
TCGSG 1980	≤12	zdarzenia niepożądane ogółem	3/52 (5,8)	3/45 (6,7)	0,87 (0,21; 3,61)
		poważna biegunka**	3/52 (5,8)	0/45 (0)	6,07 (0,59; 64,28)
		zwiększenie aktywności transferaz**	2/52 (3,8)	1/45 (2,2)	1,73 (0,23; 13,00)
		zaburzenia hematologiczne	0/52 (0)	0/45 (0)	nie dotyczy
		zaburzenia układu moczowego	0/52 (0)	0/45 (0)	nie dotyczy
Tuncer 2012	12	ból w prawej górnej części brzucha [^]	4/18 (22)	0/13 (0)	6,57 (0,74; 66,89)
UDCA po ESWL					
DNBSL	6	zwiększenie aktywności ALT	41/296 (14)	73/304 (24)	0,58 (0,41; 0,81)

⁵ Zgodnie z wynikami badania Nakagawa 1977 nie obserwowano biegunki w żadnej z analizowanych grup chorych.

⁶ W badaniu Fromm 1983 obserwowano taki sam odsetek zdarzeń dla punktu końcowego zwiększenie aktywności ALT (różnica nieistotna statystycznie).

Badanie	Okres leczenia [mies.]	Punkt końcowy		UDCA n/N (%)	Placebo/brak leczenia n/N (%)	RR (95% CI)
		zdarzenia niepożądane niezwiązane z drogami żółciowymi ^{^^}	nudności	216/600 (36)		nie dotyczy
			biegunka	96/296 (32,6)	75/304 (24,7)	1,31 (1,02; 1,70)
			niestrawność	121/600 (20,1)		nie dotyczy
		ciężkie zdarzenia niepożądane związane z drogami żółciowymi		10/296 (3,4)	14/304 (4,6)	0,73 (0,34; 1,59)

UDCA (ang. *ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodeoksycholowy; RR (ang. *Relative Risk*) – ryzyko względne; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; ALT (ang. *alanine transaminase*) – aminotransferaza alaninowa

* Pojawiający się sporadycznie w okolicy górnej części brzucha, utrzymujący się przez < 7 godzin; wystąpił u chorych od 2 tygodni do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

** Przejściowe działanie niepożądane, skutecznie kontrolowane bez konieczności przerwania leczenia.

^ O nasileniu łagodnym do umiarkowanego, czasem wymagający podania leków rozkurczających.

^^ Większość o nasileniu łagodnym; najczęstsze: nudności, biegunka.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursopol (data publikacji na stronie URPL: 23.05.2014 r.)

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ursopol, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): jasne stolce, biegunka;
- bardzo rzadko ($< 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki): silny ból w prawym górnym kwadracie brzucha (u pacjentów z pierwotną marskością żółciową), zwapnienie kamieni żółciowych (u pacjentów z pierwotną marskością żółciową nasilenie objawów choroby wątroby – częściowo ustępujące po odstawieniu UDCA), pokrzywka.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA oraz La Revue Prescrire

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ursopol w populacji chorych na kamice żółciową, Wnioskodawca przeprowadził dnia 6 czerwca 2014 (data ostatniej aktualizacji) wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Ursopol. Przeprowadzone przez Agencję, dnia 19 sierpnia 2014 roku, wyszukiwanie weryfikacyjne potwierdziło powyższe. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane przez Agencję informacje uzupełniające na temat bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego, pochodzące z angielskiej oraz francuskojęzycznej wersji czasopisma *La Revue Prescrire*.

La Revue Prescrire, Prescrire International 2012

W artykułach *La Revue Prescrire* oraz *Prescrire International*, opublikowanych 2012 r. zamieszczono informację, iż w grudniu 2011 roku *Health Canada*, zmodyfikowała treść dokumentu SPC (ang. *Summary of Product Characteristics* – charakterystyki produktu leczniczego) produktów zawierających w swoim składzie kwas ursodeoksycholowy i dodała informacje pochodzące z 5-letniego badania klinicznego przeprowadzonego z kontrolą placebo, którego celem była ocena wysokich dawek UDCA (dawka podwójna względem dawki rekomendowanej w SPC) w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych. W grupie chorych otrzymujących UDCA zaobserwowano szybszy spadek poziomu osoczowej transaminazy i fosfatazy alkalicznej, jednak ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony wątroby obejmujące zgon lub transplantację wątroby występowały dwa razy częściej w ramieniu UDCA w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych, obejmujących żylaki przełyku lub żołądka, marskość wątroby oraz rak przewodów żółciowych były częstsze w grupie chorych leczonych wysokimi dawkami UDCA niż w grupie placebo (63% vs 37%, $p < 0,01$).

Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu przewlekłych chorób cholestatycznych nie są wystarczająco przekonujące. Pomimo tego, do tej pory, długoterminowe stosowanie UDCA jest dopuszczalne w świetle akceptowanego profilu bezpieczeństwa, jednakże wyniki 5-letniego badania klinicznego, w którym stosowano podwójną dawkę terapeutyczną wywołały wątpliwości czy korzyści z stosowania kwasu ursodeoksycholowego przewyższają potencjalne ryzyko.

Dodatkowo we francuskojęzycznej wersji *Prescrire* zamieszczono dodatkowe informacje, iż wyższa dawka UDCA wymieniana powyżej wynosi ok. 30 mg/kg m.c.

Prescrire International 2002

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, nie przypisano UDCA żadnych działań niepożądanych. Z drugiej jednak strony odnotowano pewne dolegliwości żołądkowo – jelitowe, takie jak nudności, wymioty czy biegunka. W jednym raporcie dotyczącym mężczyzny ze zdiagnozowanym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, po dwóch miesiącach leczenia UDCA odnotowano zdekompensowaną marskość wątroby, którą opanowano miesiąc po zakończeniu udziału w badaniu. U kolejnych dwóch pacjentów, u których zdiagnozowaną tą samą jednostką chorobową kilka godzin po przyjęciu UDCA stwierdzono intensywny ból w prawej okolicy podżebrowej. W Japonii odnotowano zgłoszenia odnośnie trzech przypadków zapalenia jelit wśród pacjentów leczonych UDCA, a japońskie Ministerstwo Zdrowia zażądało uwzględnienia tego działania niepożądanego w dokumencie SPC.

Prescrire International 1996

W przeprowadzonych badaniach klinicznych zanotowano niewiele zdarzeń niepożądanych. Najpowszechniejsze z nich to biegunka, sporadyczny ból podbrzusza, nasilenie świądu oraz przemijająca wysypka. Zdarzenia te nie występowały jednakże istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu kontrolnym, w którym podawano pacjentom placebo. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych od czasu, gdy UDCA zostało po raz pierwszy wprowadzone na rynek, jako opcja terapeutyczna w leczeniu kamicy żółciowej.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki oraz założenia przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki analizy są zgodne z modelem wnioskodawcy, wersją papierową analizy ekonomicznej oraz z przyjętymi w niej założeniami.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu identyfikacji analiz ekonomicznych oceniających opłacalność terapii kamicy żółciowej kwasem ursodeoksycholowym wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie w bazach Embase oraz Medline (data wyszukiwania: 5 czerwca 2014 r.). Ostatecznie w ramach przeglądu włączono 1 analizę *Weinstein 1990* dotyczącą oceny efektywności zastosowania terapii kwasem ursodeoksycholowym w porównaniu z zabiegiem cholecystektomii w leczeniu pacjentów w wieku 50 – 70 lat z objawami kolki żółciowej, niezwapnionymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 20 mm potwierdzonymi za pomocą procedury cholecystografii.

W analizie *Weinstein 1990* wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla mężczyzn i kobiet. W ramach analizy porównywano cztery strategie terapeutyczne: cholecystektomię, terapię kwasem ursodeoksycholowym z możliwością przeprowadzenia zabiegu cholecystektomii w przypadku nawracającej kamicy żółciowej, terapię kwasem ursodeoksycholowym stosowanej tak długo jak jest ona skuteczna (do 2 lat lub do całkowitego rozpuszczenia kamieni), oraz w przypadku bezobjawowego przebiegu – obserwację. We wszystkich strategiach w przypadku wystąpienia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego lub innych powikłań stosowany jest zabieg operacyjny. Terapia kwasem ursodeoksycholowym w leczeniu zarówno kobiet jak i mężczyzn mających po 50 lat jest droższa niż zabieg operacyjny (5 703\$ vs 5 426\$ w podgrupie mężczyzn oraz 5 814\$ vs 5 437\$ w podgrupie kobiet). Jednakże w grupie 70-latków leczenie za pomocą kwasu ursodeoksycholowego jest terapią tańszą i bardziej efektywną w porównaniu do zabiegu cholecystektomii (kolejno w podgrupie mężczyzn i kobiet: 5 959\$ vs 6 998\$ oraz 6 268\$ vs 7 002\$).

Tabela 15. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski				
				Terapia	Koszty [\$]			
			Wiek: 50 lat		Wiek: 70 lat			
				M	K	M	K	
<i>Weinstein 1990</i>	bd	Interwencje: - kwas ursodeoksycholowy (stosowany do 2 lat lub do rozpuszczenia kamieni żółciowych) - kwas ursodeoksycholowy + w razie	Analiza kosztów efektywności (CEA) Horyzont: dożywni Perspektywa: społeczna Populacja: chorzy z objawami kolki żółciowej, z	Obserwacja	4 066	4 467	2 999	3 610
Źródła finansowania: grant Ciba-Geigy Pharmaceuticals Division.				Kwas ursodeoksycholowy	5 703	5 814	5 959	6 268

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski					
		konieczności zabieg operacyjny - zabieg cholecystektomii	niezwapnionymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 20 mm w wieku 50 lat oraz 70 lat	(do 2 lat lub do rozpuszczenia kamieni żółciowych)					
				Kwas ursodeoksycholowy + w razie konieczności zabieg operacyjny	5 730	5 840	6 000	6 313	
				Zabieg cholecystektomii	5 426	5 437	6 998	7 002	
M-mężczyźni; K-kobiety									

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania kwasu ursodeoksycholowego we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ursopol, tj. rozpuszczenie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Technika analityczna

- ✓ analiza kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis* – CUA) przeprowadzona z wykorzystaniem 2 scenariuszy: nowego zakładającego wprowadzenie leczenia farmakologicznego kwasem ursodeoksycholowym oraz istniejącego, w którym nie stosowane są metody farmakologicznego leczenia kamicy żółciowej.

Porównywane interwencje

- ✓ kwas ursodeoksycholowy (Ursopol, UDCA) w dobowej dawce 9 mg/kg m.c.
- ✓ naturalny przebieg choroby (brak leczenia farmakologicznego)

Perspektywa

- ✓ płatnik publiczny (NFZ)
- ✓ wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

- ✓ dożywotni

Dyskontowanie

- ✓ 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

Koszty

- ✓ Koszt leku: kwas ursodeoksycholowy (Ursopol)
- ✓ Koszty monitorowania pacjentów z kamicią żółciową
- ✓ Koszty przeprowadzenia zabiegu cholecystektomii

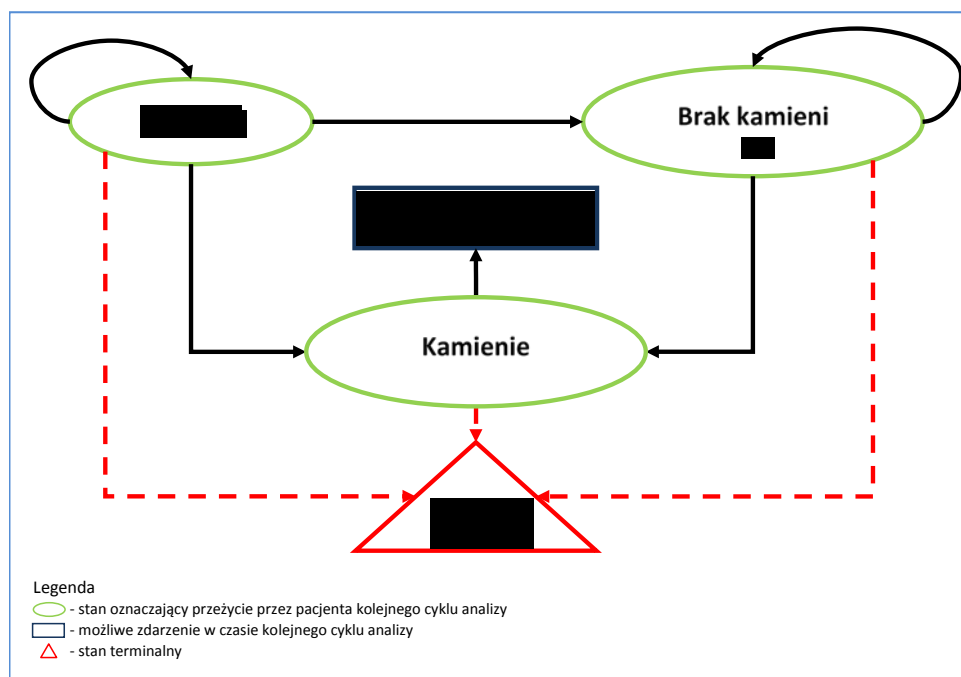
Model

Model ekonomiczny wnioskodawcy został zbudowany w programie TreeAge Pro 2014. Wykorzystano model drzewa decyzyjnego Markowa z mikrosymulacjami Monte Carlo (10 000 iteracji). Każda z przeprowadzonych prób (iteracji), odpowiadała jednemu wirtualnemu pacjentowi poruszającemu się między zdefiniowanymi w modelu stanami ze ściśle określonym prawdopodobieństwem ustalonym na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjęto, że długość leczenia UDCA wynosi 4 cykle trwające 0,5 roku (natomiast cykl modelu trwa rok), a następnie u pacjentów stosowano leczenie standardowe polegające min. na przeprowadzeniu zabiegu cholecystektomii. Zdarzenia, które mogą wystąpić w cyklu, uwzględniają: zanik kamieni (brak kamieni także w przypadku braku leczenia farmakologicznego), ponowna obecność kamieni (nawrót kamicy, w tym po uzyskaniu zaniku kamieni), zabieg cholecystektomii, brak możliwości wykonania cholecystektomii i przejście do dożywotniego stanu z obecnymi kamieniami, zgon z jakiegokolwiek przyczyny (stan pochłaniający). Zgodnie z danymi przedstawionymi w papierowej wersji AE wnioskodawcy średni czas terapii

UDCA wyniósł 22 miesiące (na podstawie badania *Fromm 1983*). Dodatkowo, zgodnie z zapisami *ChPL Ursopol*, pacjenci otrzymywali UDCA co najmniej przez 3 miesiące (terapia podtrzymująca) po radiologicznie lub ultrasonograficznie potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni. W przypadku chorych wcześniej kończących terapię (po 6 miesiącach) doliczono bowiem pełny kwartał terapii, natomiast w przypadku pełnej terapii, gdzie posłużono się średnim czasem trwania leczenia z badania *Fromm 1983*, przyjęto, że obejmuje on już ten dodatkowy okres leczenia i lepiej odzwierciedla rzeczywistą praktykę.

W wyniku analizy przedłożonego modelu stwierdzono rozbieżności pomiędzy przedstawionym opisem, a samym modelem w programie TreeAge Pro 2014. Zostały one szczegółowo opisane w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

Rysunek 1. Struktura modelu analizy wnioskodawcy



Modelową charakterystykę populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka populacji pacjentów dla której w analizie wnioskodawcy modelowano koszty i efekty zdrowotne – analiza podstawowa (na podstawie Tabeli 25 AE wnioskodawcy)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Wiek [lata]	48,5	Średnie ważone wartości ustalone na podstawie badań: <i>Marks 1994; Tuncer 2012, Maher 1990, Fromm 1983, Marks 1994, Schoenfield 1990</i>
Rozkład płci chorych z kamica żółciową [%]	Kobiety: 68,1	
Masa ciała (kg)	78,2	

Poszczególnym stanom zdrowotnym, uwzględnionym w modelu, przypisano określone wartości użyteczności. Zastosowane w modelu wartości użyteczności otrzymano poprzez redukcję użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej o wartość odpowiadającą obecności kamieni żółciowych (okresowe silne bóle) oraz z wykonaniem zabiegu cholecystektomii.

Tabela 17. Wartości użyteczności oraz prawdopodobieństw przejść między stanami modelu (na podstawie Tabeli 25 AE wnioskodawcy)

Parametr		Wartość	Źródło danych
Użyteczności dla populacji ogólnej		Tabela 97 w AE wnioskodawcy	<i>Golicki 2010</i>
Redukcja użyteczności	wycięcie pęcherzyka żółciowego	-0,1	<i>Cook 1994</i>

Parametr	Wartość	Źródło danych
obecność kamieni żółciowych	-0,12	
Prawdopodobieństwo nawrotów w kolejnych cyklach po zakończeniu leczenia*	1 cykl - 0,0802; 2 cykl- 0,0802; 3 cykl - 0; 4 cykl - 0,0556; 5 cykl- 0,0468; 6 cykl - 0,0468;	na podstawie badania Hood 1993
Prawdopodobieństwo rozpuszczenia kamieni	UDCA	1 cykl: 0,238 2 cykl: 0,039 3 cykl: 0,031 4 cykl: 0,014
	brak leczenia	1 cykl: 0,096 2 cykl: 0 3 cykl: 0 4 cykl: 0
Prawdopodobieństwo wycięcia pęcherzyka żółciowego	0,225	na podstawie pracy Jaffe 1993 (wartość średnia)
Prawdopodobieństwo zgonu:	tablice trwania życia GUS za rok 2012	Raport AE wnioskodawcy – Tabela 7 – Roczne prawdopodobieństwo zgonu.

* odsetek leczonych UDCA, u których po 6 miesiącach leczenia stwierdzono całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych wyniósł 23,8%. Na podstawie ChPL Ursopol przyjęto, że u tych pacjentów terapia UDCA będzie trwała 9 miesięcy tj.: 6 miesięcy leczenia właściwego oraz 3 miesiące terapii podtrzymującej. U pozostałych 76,2% chorych konieczne będzie przeprowadzenie pełnej terapii UDCA.

Tabela 18. Dane kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło danych	Uwagi AOTM
Scenariusz aktualny			
Monitorowanie pacjenta z kamcią	Nazwa świadczenia: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Kod świadczenia: 5.30.00.0000011 Wycena wizyty ambulatoryjnej: 3,5 pkt x 9,05* zł =31,68 zł Średni koszt kwartalny monitorowania = 15,84 zł	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013).	W modelu wnioskodawcy założono, że pacjenci z kamcią żółciową podlegają raz na pół roku okresowej kontroli i nie otrzymują leczenia farmakologicznego.
Scenariusz nowy			
Koszt leku	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.^	PPP: ██████████ PPP+P: ██████████	Dane przedstawione przez wnioskodawcę
	Ursopol 0,15 g x 50 kaps.^	PPP: ██████████ PPP+P: ██████████	
Monitorowanie pacjenta z kamcią leczonego UDCA	Nazwa świadczenia: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Kod świadczenia: 5.30.00.0000011 Wycena wizyty ambulatoryjnej: 3,5 pkt x 9,05* zł =31,68 zł Średni koszt kwartalny monitorowania = 15,84 zł	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013).	U pacjentów z kamcią żółciową leczonych UDCA przez pierwsze 3 mies. co 4 tyg., a następnie co 3 mies. należy kontrolować parametry czynności wątroby – AST, ALT, GLT
	Nazwa świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Kod świadczenia: 5.30.00.0000012 Wycena wizyty ambulatoryjnej: 7,0 pkt x 9,05 zł =63,35 zł		Po 6-10 mies. od rozpoczęcia leczenia wykonywane jest badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego – „rtg jamy brzusznej-prześwietlenie”
Usunięcie pęcherzyka żółciowego	Nazwa świadczenia: G25 Wycięcie pęcherzyka żółciowego Kod świadczenia: 5.51.01.0007025 Wycena świadczenia: 36 pkt x 52 zł = 3 276,00 zł	Katalog świadczeń realizowanych w rodzaju: leczenie szpitalne (Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2014)	W analizie wrażliwości uwzględniono świadczenie wycięcie pęcherzyka żółciowego z powikłaniami. (Wycena punktowa: 71 pkt, koszt świadczenia: 3 692,00 zł)

PPP – perspektywa płatnika publicznego, PPP+P – perspektywa wspólna NFZ + pacjent

* wycenę punktową za świadczenie ambulatoryjne z zakresu gastroenterologii przyjęto na podstawie danych odnośnie średniej wyceny za punkt dostępnej dla ośrodków udzielających świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej;

we wskazaniu: kamica pęcherzyka żółciowego

[^] na podstawie danych sprzedażowych dla IMS produktu leczniczego Ursopol dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny ustalono udziały rynkowe wnioskowanych prezentacji leku. Założono, że aktualne udziały w sprzedaży opakowania Ursopol 0,15 g x 20 kaps. w scenariuszu nowym zostaną przejęte przez rodzaj opakowania, który będzie refundowany, czyli Ursopol 0,15 g x 50 kaps., a udziały w rynku wnioskowanej prezentacji wyniosą 60,6%, natomiast według powyższych danych udziały Ursopol 0,3 g x 50 kaps. szacowany będzie na 39,4% (zgodnie z aktualnym udziałem w sprzedaży tego opakowania). Na podstawie średniej ceny za gram substancji czynnej ważonej wielkością poszczególnych udziałów ustalono cenę detaliczną za opakowanie wnioskowanych produktów leczniczych.

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym (zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej,) na zmianę następujących założeń:

- wielkość stopy dyskontowej dla kosztów i efektów:
 - ✓ koszty 5%, efekty 5%;
 - ✓ koszty 5%, efekty 0%;
 - ✓ koszty i efekty 0%;
- wyjściowy wiek chorych: minimum: 43,7 lat; maksimum: 53,7 lat;
- rozkład płci chorych z kamicią żółciową (odsetek kobiet): minimum: 63,6%; maksimum: 82,9%⁷;
- odsetek wykonań cholecystektomii: minimum: 0,2; maksimum: 0,25;
- redukcja użyteczności związana z:
 - ✓ wycięciem pęcherzyka żółciowego: minimum: -0,13⁸; maksimum: -0,07 (Cook 1994);
 - ✓ obecnością kamieni żółciowych: minimum: -0,14; użyteczność maksimum -0,1 (Cook 1994);
- prawdopodobieństwo zaniku kamieni: terapia UDCA – w 1 cyklu: 0,238, pozostałe: 0; brak leczenia – wartość 0 we wszystkich 4 cyklach,
- prawdopodobieństwo nawrotu kamieni w kolejnym cyklu po zakończeniu leczenia: 0,0516⁹ (wartość z badania Hood 1993);
- koszt cholecystektomii (wycena świadczenia wycięcie pęcherzyka żółciowego z powikłaniami): 3 692,00 zł,
- brak kosztów monitorowania choroby poza farmakoterapią (UDCA).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem analizy według wnioskodawcy jest brak *"refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i brak innych technologii opcjonalnych służących rozpuszczaniu złogów (uwzględniając, że kwas ursodeoksycholowy nie jest stosowany w celu leczenia ataków kolki żółciowej), dokonano porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo)"*.

Ograniczenia według AOTM

▪ Wartości użyteczności stanów zdrowia, prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu ustalono/wyznaczono na podstawie dostępnych publikacji lub innych danych, zgodnie z ogólnie przyjętymi wytycznymi odnośnie modelowania ekonomicznego. Dane te pochodzą z lat 80 oraz 90 XX wieku, co może stanowić o ich ograniczonej wiarygodności (ze względu na metodykę oraz zmianę podejścia terapeutycznego do wnioskowanego problemu zdrowotnego). Jednakże należy mieć na uwadze, iż są to jedyne tego typu dane dostępne w bazach informacji naukowych.

⁷ Komentarz analityka AOTM: Wariant, dotyczący zmiany rozkładu płci chorych na kamicią żółciową (wariant analizy wrażliwości uwzględniający odsetek kobiet: minimum: 63,6%; maksimum: 82,9%), został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, jednakże wyniki uzyskane dla tego wariantu nie zostały przedstawione w przedłożonej papierowej wersji AE. Testowanie powyższych wartości skrajnych wykazało, iż zmiana odsetka kobiet w populacji chorych z kamicią żółciową nie wpływa na zmianę wyników analizy podstawowej (zmiana <1%).

⁸ Uwaga analityka AOTM: W AWA podano wartość minimalnej redukcji użyteczności przyjętą w modelu wnioskodawcy, zgodną z tekstem źródłowym badania Cook 1994. Natomiast w wersji papierowej przedłożonej AE w tabl. 25 podano niewłaściwą wartość tego parametru, co stanowiło za pewne jedynie omyłkę pisarską, gdyż wyniki analizy wrażliwości były oszacowane dla właściwej wartości tego parametru.

⁹ Podana wartość jest wartością ostatecznie przyjętą przez wnioskodawcę w AE, po uwzględnieniu uwag AOTM w związku ze stwierdzeniem niezgodności względem wymagań określonych Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.

- W analizie wnioskodawcy nie podjęto wątku wpływu *compliance* UDCA na uzyskane koszty i efekty zdrowotne.
- Analiza wrażliwości nie zawiera wariantu testującego wpływ zmiany dawkowania na końcowy wynik analizy.
- W opisie testowanych wariantów w jednokierunkowej analizie wrażliwości wnioskodawca opisuje, iż testował zmianę rozkładu płci chorych z kamicią żółciową, jednakże w treści AE oraz w opisie wyników analizy ekonomicznej nie odnaleziono wyników opisujących wprowadzenie powyższej zmiany ani też komentarzy co do wpływu zmiany tego parametru na końcowy wynik analizy.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Do leczenia UDCA kwalifikowani są dorośli pacjenci z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wskazanie z wniosku refundacyjnego stanowi jedno ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Ursopol
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	AE przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+ pacjent). Mając na uwadze zakładaną częściową odpłatność po stronie pacjenta za leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol przyjęcie 2 powyższych perspektyw jest wystarczające do oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych związanych z podaniem UDCA.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	AE przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym przy założeniu maksymalnego czasu terapii UDCA wynoszącego 22 miesiące.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających	TAK	Brak uwag

wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? ^{**}		
---	--	--

^{**} - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, ponieważ brak jest technologii medycznych (w rozumieniu innej farmakoterapii) aktualnie refundowanych w terapii kamicy pęcherzyka żółciowego, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem: rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W modelu analizy ekonomicznej dotyczącej opłacalności stosowania UDCA w przebiegu kamicy żółciowej posłużono się modelem drzewa decyzyjnego zaprojektowanym w programie TreeAge Pro.

Zgodnie z oświadczeniem wnioskodawcy autorzy modelu użytego w analizie ekonomicznej przeprowadzili walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną modelu. Walidacja wewnętrzna polegała na testowaniu „wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu”. Walidacja zewnętrzna polegała na konfrontacji wyników analizy z wynikami opublikowanych opracowań ekonomicznych dotyczących kosztów stosowania UDCA we wnioskowanej populacji chorych.

Wnioskodawca nie przedstawił wyników walidacji wewnętrznej i zewnętrznej oraz konwergencji, np. w postaci raportu walidacji. Przedstawienie powyższych danych jest zalecane przez wytyczne AOTM (Rozdział Modelowanie – „Zasady dobrej praktyki modelowania i wytyczne krytycznej oceny modeli”).

Agencja przeprowadziła walidację kontrolną modelu sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczą się zgodnie z aktualnym stanem faktycznym. Ze względu na niską jakość oraz nieaktualne dane przedstawione w jedynej odnalezionej analizie ekonomicznej *Weinstein 1990* odstąpiono od analizy konwergencji. Ponadto podczas procesu weryfikacji w AOTM nie odnaleziono błędów w strukturze czy modelu wnioskodawcy, natomiast stwierdzono rozbieżności między danymi wejściowymi modelu a opisem umieszczonym w przedłożonej AE.

W opisie założeń analizy ekonomicznej wnioskodawca podał, iż w przypadku pełnej terapii średni czas terapii UDCA wynosi 22 mies. (zgodnie z wartością z badania *Fromm 1983*) i obejmuje on już dodatkowy kwartał leczenia UDCA, zgodny z zapisami *ChPL Ursopol*, stosowany w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu kamicy żółciowej. Natomiast jeżeli po 6 mies. terapii stwierdzono rozpuszczenie kamieni żółciowych, potwierdzone radiologicznie lub ultrasonograficznie, pacjenci otrzymywali UDCA przez kolejne 3 mies., czyli wnioskowany lek przyjmowali łącznie przez 9 mies. Jednakże w skutek analizy modelu wnioskodawcy, analitycy AOTM stwierdzili, iż w przypadku całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych (uzyskanego w 4 cyklu modelu), pacjent otrzymywał wnioskowaną terapię przez 27 mies. – tak więc w modelu założono, iż całkowity zanik kamieni może nastąpić najpóźniej po 2 latach terapii, po których leczenie kontynuowano, zgodnie z zapisami *ChPL Ursopol*, przez kolejne 3 mies. Powyższe nie znajduje odzwierciedlenia w opisie założeń modelu, przedstawionym w przedłożonej AE. Ponadto w przypadku nie uzyskania całkowitego rozpuszczenia kamieni w kolejnych cyklach modelu, przyjęto, że maksymalny całkowity czas terapii UDCA wynosi 22 mies. W opinii analityków AOTM powyższe założenie ma ograniczoną wiarygodność ze względu na niezasadność zaprzestania terapii UDCA przed upływem najczęściej stosowanego maksymalnego czasu terapii¹⁰.

Dodatkowo w opisie założeń analizy ekonomicznej wnioskodawca podaje, iż w obliczeniach dotyczących szacowania kosztów terapii UDCA posłużył się „średnią kwartalną dawką UDCA przypadającą na jednego chorego z kamicią żółciową (...). (...) Koszt terapii UDCA na jednego chorego na kwartał jest iloczynem średniego zużycia UDCA w kolejnych kwartałach leczenia (patrz: Tabela 60 AE Wnioskodawcy)¹¹ oraz kosztu jednostkowego kwasu ursodeoksycholowego (...). Zgodnie z opisem oraz treścią wymienionej powyżej tabeli średnie kwartalne zużycie UDCA na pacjenta wynosi 64,25 g w pierwszych trzech kwartałach, następnie zaś, przez kolejne 4 kwartały, jest równe 48,96 g, a w ostatnim kwartale wynosi 16,32 g. Wartości te zostały przyjęte również w oszacowaniach wykonanych w ramach BIA wnioskodawcy. Natomiast

¹⁰ Zgodnie z *ChPL Ursopol* są to 2 lata (24 mies.).

¹¹ *Komentarz analityka AOTM*: autorzy AE wnioskodawcy odwołują się do tabeli umieszczonej w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dotyczącej szacowania zużytych zasobów (UDCA) oraz kosztów. Zgodnie z Tabelą 60 średnie ważone zużycie UDCA na kwartał wynosi 64,25 g/pacjenta.

w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wprowadzone średnie zużycie kwartalne UDCA wynosi 64,038 g. Powstałe rozbieżności wynikają z odmiennych szacunków masy pacjenta. W przypadku zużycia kwartalnego wynoszącego 64,25 g (jak również pozostałych wartości przyjętych w BIA dla kolejnych kwartałów) przyjęto średnią ważoną masę ciała z prac: *Schoenfield 1999* i *Marks 1994* wynoszącą 78,2 kg, natomiast dla wartości użytej w modelu ekonomicznym posłużono się masą ciała z pracy *Schoenfield 1999* równą 77,9 kg. Należy również zauważyć, iż w modelu AE nie uwzględniano zmian średniego kwartalnego zużycia UDCA, w kolejnych kwartałach – jak to ma miejsce w BIA. W przedłożonej AE przyjęto bowiem stałe zużycie równe 64,038 g. Powyższe powoduje jednak zawyżenie kwartalnych kosztów terapii UDCA przypadających na jednego pacjenta, ze względu na przyjęcie wyższego zużycia UDCA na pacjenta, niż miało to miejsce w BIA, czy też zostało opisane w papierowej wersji przedłożonej analizy ekonomicznej.

Reasumując, w tekście AE wnioskodawcy koszty terapii UDCA przedstawiono dla założonej średniej masy ciała wynoszącej 78,2 kg (zgodne z szacunkami umieszczonymi w analizie wpływu na budżet), natomiast same wyniki analizy ekonomicznej uwzględniają szacunki oparte na pracy *Schoenfield 1999* (masa ciała pacjentów, wprowadzona do modelu – 77,9 kg).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Komentarz analityka AOTM: W AE wnioskodawcy założono 30% odpłatność dla pacjenta związaną z zakupem produktu leczniczego Ursopol, zarówno w przypadku prezentacji zawierającej 50 kapsułek x 0,3 g jak i prezentacji 50 kapsułek x 0,15 g. Natomiast zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) opakowanie zawierające mniejszą dawkę substancji czynnej kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej (miesięczny koszt terapii dla świadczeniobiorcy, przy założeniu odpłatności 30%, przekracza wynikający z Ustawy próg 5% minimalnego wynagrodzenia, a sam lek wymaga stosowania ponad 30 dni).

Należy mieć także na uwadze, iż w obrębie istniejącego wykazu leków refundowanych, różne poziomy odpłatności dla tego samego produktu leczniczego lub substancji czynnej są stosowane jedynie dla odrębnych wskazań, nie zaś jak w powyższym przypadku, dla różnych dawek substancji czynnych.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Komentarz analityka AOTM: W związku ze zidentyfikowanymi rozbieżnościami w szacunkach zużycia UDCA (patrz rozdział 4.4) w ramach analizy weryfikacyjnej w modelu wnioskodawcy wprowadzono zmiany odnośnie przyjętego w modelu kwartalnego zużycia UDCA (pełna terapia) – zmiana 64,038 g na 64,25 g. Wartość ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniosła 18 833,42 zł/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej 39 311,98 zł/QALY i nie różniły się znacząco od wyników przedstawionych przez wnioskodawcę. Ponadto zmiana zużycia UDCA nie zmieniła wniosków dotyczących efektywności kosztowej ww. terapii.

Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania UDCA z brakiem leczenia farmakologicznego w horyzoncie czasowym analizy

Efekty zdrowotne	UDCA (scenariusz nowy)	OBS (scenariusz aktualny)
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	11,59	11,46
Liczba lat życia (LY)	15,79	15,76
Średnia liczba lat bez kamieni	5,94	1,80
Średnia liczba zaników kamieni	0,329	0,099

Terapia ocenianą technologią nie wpływa na wydłużenie życia pacjentów z kamcią pęcherzyka żółciowego, natomiast długość życia skorygowana o jego jakość (QALY) jest wyższa o 0,13 w grupie leczonej UDCA w porównaniu do pacjentów nie stosujących leczenia farmakologicznego.

Wyniki modelowania efektów zdrowotnych dla pacjenta z kamcią pęcherzyka żółciowego stosującego terapię produktem leczniczym Ursopol w porównaniu do braku farmakoterapii wskazują, iż zastosowanie UDCA prowadzi do wydłużenia czasu bez obecności kamieni żółciowych (o 4,1 roku), natomiast średnie prawdopodobieństwo zaniku kamieni wzrasta o 23% względem prawdopodobieństwa wynikającego z naturalnego przebiegu choroby (brak farmakoterapii).

Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania terapii UDCA z brakiem leczenia farmakologicznego w dożywnym horyzoncie analizy [zł]

Kategoria kosztów	UDCA (scenariusz nowy)	OBS (scenariusz aktualny)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
UDCA		
Monitorowanie i diagnostyka	450,48	261,90
Cholecystektomia	1 676,77	2 048,95
Koszty łączne [zł]		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
UDCA		
Monitorowanie i diagnostyka	450,48	261,90
Cholecystektomia	1 676,77	2 048,95
Koszty łączne [zł]		

Oszacowanie kosztów wprowadzenia farmakoterapii kamicy żółciowej z wykorzystaniem UDCA przypadające na 1 pacjenta, przy założonym 30% poziomie odpłatności (zarówno opakowanie zawierające 150 mg jaki i 300 mg), z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej na [redacted]. Głównym kosztem różniącym pomiędzy przyjętymi scenariuszami analizy, niezależnie od perspektywy, pozostaje koszt zakupu UDCA.

Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz oszacowanie ceny progowej

Parametr	UDCA vs OBS	
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,1311 LYG: 0,03	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [zł]	2 459,57	
ICUR [zł/QALYG]	18 763,55	
Cena progowa [zł]*	Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	324,69
	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	660,41
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]	5 135,46	
ICUR [zł/QALYG]	39 177,32	
Cena progowa [zł]*	Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	271,13
	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	322,76

* progowa cena zbytu netto oszacowana względem wartości ICUR z analizy podstawowej oraz obowiązującym progu opłacalności 3 x PKB *per capita* = 111 381 zł

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie terapii UDCA wiąże się z uzyskaniem 0,1311 QALY względem braku farmakoterapii kamicy żółciowej (OBS), natomiast oczekiwane przeżycie pacjentów jest zbliżone do wariantu bez wdrożonej farmakoterapii (terapia UDCA nie wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów z kamicy żółciową).

Koszt terapii UDCA w porównaniu do braku leczenia farmakologicznego (OBS) z perspektywy NFZ będzie wiązał się z dodatkowymi wydatkami w wysokości 18 763,55 zł/QALY. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszt uzyskania dodatkowego QALY wyniesie 39 177,32 zł. Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wyniesie 2 459,57 zł, z perspektywy wspólnej 5 135,46 zł.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł/QALY, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Ursopol 0,15 g x 50 kaps. z perspektywy płatnika publicznego wynosi 324,69 zł, a za opakowanie Ursopol 0,3 g x 50 kaps. 660,41 zł (patrz Tabela 22).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł/QALY, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Ursopol 0,15 g x 50 kaps. z perspektywy wspólnej (płatnik+pacjent) wynosi 271,13, a za opakowanie Ursopol 0,3 g x 50 kaps. 322,76 zł (patrz Tabela 22).

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jako uzupełnienie wersji podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano skrajne wartości parametrów użytych w analizie podstawowej (zostały one szczegółowo opisane w rozdziale 4.2. *Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy*, w podpunkcie: *Analiza wrażliwości*).

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż do parametrów, których zmiana powodowała największe odchylenia wartości ICUR względem analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego należą: alternatywne prawdopodobieństwo nawrotu kamieni oraz prawdopodobieństwo zaniku kamieni, a także wiek chorych. Należy jednakże zauważyć, iż żaden z testowanych wariantów analizy wrażliwości nie powoduje zmiany wnioskowania względem wyników analizy podstawowej, zaś otrzymany ICUR zawsze jest niższy od prognozy opłacalności kosztowej (111 381 zł/QALY).

Podobne wnioski dotyczą również perspektywy wspólnej, zaś oszacowane wartości ICUR oraz cen progowych nieznacznie różnią się od tych wyliczonych dla perspektywy płatnika publicznego (przedstawionych w poniższej tabeli).

Tabela 23. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wartości ICUR względem analizy podstawowej o więcej niż $\pm 10\%$ (perspektywa płatnika publicznego)

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana wartości ICUR względem analizy podstawowej [%]	Cena progowa [zł]	
				Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych					
Dyskontowanie	koszty 5%, efekty 5%	21 973,81	+17,11	276,27	563,57
	koszty 5%, efekty 0%	11 606,10	-38,15	529,07	1 069,17
	brak	12 125,43	-35,38	498,15	1 007,33
Wyjściowy wiek chorych	minimum	25 158,05	+34,08	240,52	492,05
	maksimum	26 232,56	+39,81	29,42	469,86
Prawdopodobieństwo zaniku kamieni	minimum	28 378,11	+51,24	220,77	452,57
	maksimum	16 669,15	-11,16	341,67	694,36
Alternatywne prawdopodobieństwo nawrotu kamieni	0,0516	49 592,20	+164,30	125,15	258,32
Użyteczności	minimum	16 393,98	-12,63	372,59	756,21
	maksimum	21 933,85	+16,90	276,79	564,60

* W powyższej tabeli nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości wnioskodawcy dla wariantów, dla których zmiana wartości ICUR względem analizy podstawowej przekraczała $\pm 10\%$, były to: zmiana odsetka wykonywanych cholecystektomii, prawdopodobieństwa zaniku kamieni oraz wariantów skrajnych dla przedstawionych powyżej zmiennych z uwagi na brak istotnych zmian w wyniku analizy w odniesieniu do analizy podstawowej.

Komentarz analityka AOTM: w ramach analizy wrażliwości przetestowano także wariant nie opisany w AE wnioskodawcy (patrz Ograniczenia według AOTM – rozdział 4.2.), dotyczący zmiany rozkładu płci chorych na kamicy żółciową (wariant analizy wrażliwości uwzględniający odsetek kobiet: minimum: 63,6%; maksimum: 82,9%). Zmiana odsetka kobiet w populacji chorych z kamicy żółciową nie wpływa na zmianę wyników analizy podstawowej (zmiana $<1\%$).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia dodatkowe związane z przyjęciem ryczałtowej odpłatności dla opakowania Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

W związku ze zidentyfikowanymi rozbieżnościami w poziomie odpłatności dla pacjenta dla wnioskowanych prezentacji produktu leczniczego Ursopol, wynikających z zapisów Ustawy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wykorzystując model ekonomiczny zbudowany w programie TreeAge Pro, dostarczony przez wnioskodawcę, przeprowadzono oszacowanie kosztów i wartości ICUR przy założeniu odpłatności za poszczególne opakowania produktu leczniczego Ursopol wynikające bezpośrednio z zapisów art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji tj.: 30% odpłatność dla opakowania Ursopol 0,3 g x 50 kaps. oraz odpłatność ryczałtową dla Ursopol 0,15 g x 50 kaps. Oszacowania te wykonano przy założeniu średniej masy ciała chorego równiej 77,9 kg, analogicznie do założenia przyjętego przez wnioskodawcę w przedłożonej analizie ekonomicznej. W wyniku przyjęcia powyższego założenia zmianie uległa różnica kosztów określona z perspektywy płatnika publicznego, a oszacowana wartość współczynnika ICUR w tej perspektywie

wyniosła: 23 199,83 zł/QALY. Natomiast oszacowania wykonane w perspektywie wspólnej nie uległy zmianie w odniesieniu do wyników analizy podstawowej AE Wnioskodawcy w tej perspektywie.

Powyższa wartość ICUR podobnie jak w przypadku analizy podstawowej wnioskodawcy jest niższa niż przyjęty w Polsce próg opłacalności kosztowej (111 381 zł/QALY).

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu ryczałtowej odpłatności dla pacjenta za produkt leczniczy Ursopol 0,15 g x 50 kaps. oraz 30% dla Ursopol 0,3 g x 50 kaps. z perspektywy płatnika publicznego

Parametr		UDCA vs OBS
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]		0,1311
Różnica kosztów [zł]		3 041,09
ICUR [zł/QALYG]		23 199,83
Cena progowa [zł]*	Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	
	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	

* Ze względu na fakt, iż oszacowany w perspektywie płatnika publicznego ICUR był niższy od progu opłacalności kosztowej równego 3 x PKB *per capita* (111 381 zł), w powyższej tabeli przedstawiono wnioskowane ceny zbytu netto, które w świetle wartości oszacowanych ICUR oraz art. 35 ust. 7 pkt 3 lit. e i art. 35 ust. 5 pkt 4 Ustawy o refundacji, spełniają warunki określone w ww. ustawie dla ceny progowej.

Obliczenia dodatkowe związane z przyjęciem maksymalnej dawki UDCA, zgodnej z ChPL Ursopol

Charakterystyka produktu leczniczego Ursopol dopuszcza stosowanie UDCA w dawce 8-10 mg/kg m.c. na dobę. W analizie podstawowej wnioskodawcy zastosowano wartość średnią wynoszącą 9 mg/kg m.c. W ramach obliczeń własnych Agencja, przy wykorzystaniu modelu ekonomicznego wnioskodawcy, przeprowadziła ocenę wpływu zwiększenia dawki UDCA do najwyższej dopuszczalnej tj. 10 mg/kg m.c. na końcowy wynik analizy. Oszacowania te wykonano przy założeniu średniej masy ciała chorego równiej 77,9 kg, analogicznie do założenia przyjętego przez wnioskodawcę w przedłożonej analizie ekonomicznej.

Oszacowane wartości współczynnika ICUR dla perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 21 003,08 zł/QALY i 43 684,10 zł/QALY. Powyższe wartości ICUR podobnie jak w przypadku analizy podstawowej wnioskodawcy są niższe niż przyjęty w Polsce próg opłacalności (111 381 zł/QALY).

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu maksymalnego dawkowania UDCA zgodnie z ChPL Ursopol (10 mg/kg m.c.)

Parametr		UDCA vs OBS
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [zł]		2 753,13
ICUR [zł/QALYG]		21 003,08
Cena progowa [zł]*	Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	
	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]		5 726,07
ICUR [zł/QALYG]		43 684,10
Cena progowa [zł]*	Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	
	Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	

* Ze względu na fakt, iż oszacowany w obu perspektywach ICUR był niższy od progu opłacalności kosztowej równego 3 x PKB *per capita* (111 381 zł/QALY), w powyższej tabeli przedstawiono wnioskowane ceny zbytu netto, które w świetle wartości oszacowanych ICUR oraz art. 35 ust. 7 pkt 3 lit. e i art. 35 ust. 5 pkt 4 Ustawy o refundacji, spełniają warunki określone w ww. ustawie dla ceny progowej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki oraz założenia przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki analizy są zgodne z modelem wnioskodawcy, wersją papierową analizy wpływu na budżet oraz z przyjętymi w niej założeniami.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie *prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w populacji dorosłych chorych z kamicią żółciową.*

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w przedłożonej analizie stanowią dorośli chorzy z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka, pomimo obecności kamieni. Jest to wskazanie rejestracyjne ocenianego produktu leczniczego.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjętej w analizie wpływu na budżet, autorzy analizy oszacowali prognozowaną liczbę osób powyżej 18 r.ż. w Polsce w latach 2013-2016 na podstawie danych GUS z lat 2007-2012 (regresja liniowa), następnie określili liczbę dorosłych chorych na kamicią żółciową w Polsce w latach 2014-2016 zgodnie z oszacowaną częstością występowania kamicy żółciowej w Polsce (przyjęto wartość średnią odnalezionych odsetków populacji z publikacji: *Gąsiorowska 2013, Tomecki 1995, Kalina 1992 i Pachmann 2013*). W kolejnym kroku autorzy określili odsetek chorych z pęcherzykową kamicią żółciową (na podstawie średniego odsetka chorych z kamicią przewodową – badanie *Gąsiorowska 2013*), następnie zaś określono średni odsetek chorych z objawową kamicią żółciową (bezobjawowa choroba nie wymaga leczenia) oraz średni odsetek chorych kwalifikujących się do farmakoterapii (odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego – *Jaffe 1993*). Następnie kolejno określono wielkość populacji chorych spełniających szczegółowe kryteria, zgodne z wnioskowanym wskazaniem, na podstawie: odsetka pacjentów z zachowaną normalną czynnością pęcherzyka żółciowego (*Larsen 2007*), odsetka chorych z kamicią żółciową, u których występuje cholesterolowy typ kamieni (*Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012*), odsetka pacjentów z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego kamieniami żółciowymi (*Gąsiorowska 2013*) oraz odsetka chorych, u których średnica kamieni nie przekracza 15 mm (*Lirussi 1999*). Ponadto założono, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej wszyscy chorzy, spełniający wnioskowane wskazanie, otrzymają leczenie ocenianym produktem leczniczym.

Wnioskodawca nie przedstawił w przedłożonej analizie oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Zamiast powyższego przedstawił łączną liczbę sprzedanych DDD wnioskowanego leku w 2013 roku, na podstawie danych NFZ o łącznej sprzedaży leków w aptekach wg kodu EAN w tymże roku. Na skutek wezwania Wnioskodawcy do uzupełnienia powyższej niezgodności z wymaganiami zgodnymi z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, przedstawił on uzasadnienie dla powyższej sytuacji, w którym podał, iż: „oszacowanie na podstawie powyższych danych populacji pacjentów, którzy są obecnie leczeni wnioskowanym produktem leczniczym, nie było możliwe ze względu na brak informacji o: udziale poszczególnych wskazań w stwierdzonej sprzedaży oraz stosowanym dawkowaniu (dawkowanie jest uzależnione od masy ciała pacjenta i jest ustalone indywidualnie) i długości trwania terapii (zwykle trwa ono od 6 mies. do 2 lat)”.

Komentarz analityka AOTM:

Zgodnie z informacją przedstawioną przez Wnioskodawcę w uzupełnieniu do niezgodności przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w oszacowaniu populacji docelowej w AWB uwzględniono również populację chorych, u których kwas ursodeoksycholowy (UDCA) stosowano po zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową, w celu rozpuszczeniu złożeń, które nie uległy samoistnej ewakuacji po zabiegu rozbijania większych kamieni. Należy zauważyć, iż takiego zastosowania UDCA nie wskazał żaden z ekspertów, którzy przesłali do AOTM swoje stanowiska w przedmiotowej sprawie. Natomiast zostało ono przywołane, w artykule z 2001 r., odnalezionym przez analityków AOTM (*Nowakowska-Duława 2001*), jednakże wskazano w nim również, iż „*żadna [litotrypsja i stosowanie doustnej terapii kwasami żółciowymi – przypis analityka] z opisanych metod nie spełniła pokładanych w niej nadziei i obecnie coraz rzadziej się z nich korzysta*”. Ponadto należy zauważyć, iż przedstawione przez Wnioskodawcę dane populacyjne nie odnoszą się bezpośrednio do niniejszej subpopulacji.

Perspektywa

- płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) – PPP;
- wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) – PPP + P.

Horyzont czasowy

Horyzont 2-letni: od początku 2015 r. (zgodnie z założeniem o przewidywanej dacie umieszczenia leku Ursopol na wykazie leków refundowanych) do końca 2016 r.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Chorzy z kamicią żółciową nie otrzymują aktywnego leczenia farmakologicznego.

Komentarz analityka AOTM: Wnioskodawca założył, iż chorzy nie otrzymują obecnie leczenia farmakologicznego z zastosowaniem UDCA. Jest to zgodne ze stanem faktycznym z perspektywy płatnika publicznego (żaden z produktów leczniczych, zawierających UDCA nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych¹²). Należy jednakże zauważyć, iż zgodnie z przedstawionymi w przedłożonej analizie Wnioskodawcy danymi NFZ można przypuszczać, iż oceniany lek może być aktualnie stosowany również we wnioskowanym wskazaniu, przy czym koszt tejże terapii jest obecnie w całości ponoszony przez pacjenta. Powyższe zastosowanie UDCA potwierdza również treść odnalezionego artykułu, opisującego praktykę kliniczną w Polsce (*Habior 2011*), zgodnie z którym zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu kamicy żółciowej może być rozważona jedynie w przypadku, gdy: *ryzyko operacji jest wysokie albo chory nie wyraża zgody na zabieg*. Jednakże należy podkreślić, iż żaden z ekspertów klinicznych nie zalecał stosowania UDCA we wnioskowanym wskazaniu, zaś zgodnie z informacją przedstawioną przez prof. Jarosza, oceniany produkt leczniczy jest bardzo rzadko stosowany w leczeniu kamicy pęcherzyka żółciowego. W związku z powyższym, pomimo faktu, iż Ursopol może być potencjalnie obecnie stosowany w ocenianym wskazaniu, przyjęte założenie o niestosowaniu farmakoterapii w leczeniu kamicy pęcherzyka żółciowego, jest zgodne z opinią ekspertów oraz treścią najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, które również nie wskazują na jego stosowanie we wnioskowanym wskazaniu.

- scenariusz nowy: Zakłada on, iż minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Ursopol, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1 we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto dla scenariusza nowego oszacowano wyniki scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W przypadku objęcia refundacją leku Ursopol we wskazaniu: *rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego*, wnioskowane jest jego finansowanie w nowej, odrębnej grupie limitowej (co zostało uzasadnione przez wnioskodawcę: brakiem innych leków, refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, nie zaś uzasadnieniem zgodnym z art. 15 ust. 3 pkt. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696]), w której Ursopol 0,3 x 50 kaps. będzie stanowił podstawę limitu, a obie dawki (150 i 300 mg) będą finansowane ze środków publicznych jako leki dostępne w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%.

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Uwaga analityka AOTM:

Należy zauważyć, iż w przypadku rozpatrywania poziomu odpłatności do którego kwalifikuje się opakowanie Ursopol o niższej dawce kwasu ursodeoksycholowego (Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124), okazuje się, że zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 2 Ustawy o refundacji, kwalifikuje się ono do odpłatności ryczałtowej (wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę). Powyższa niezgodność z przyjętym w analizach poziomem odpłatności została wskazana w piśmie o niezgodnościach przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. W nadesłanym uzupełnieniu wnioskodawca podtrzymał swoje pierwotne założenie o równym, 30%, poziomie odpłatności dla obu dawek kwasu ursodeoksycholowego, uzasadniając powyższe w sposób następujący: (...) *w obrębie istniejącego wykazu leków refundowanych, różne poziomy odpłatności dla tego samego produktu lub substancji stosowane są jedynie dla odrębnych wskazań (np. opioidowe leki przeciwbólowe), przyjęto, że skoro drugie opakowanie kwalifikuje się do odpłatności 30% i chorzy mają możliwość*

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.64)

stosowania terapii kwasem ursodeoksycholowym, której koszt nie przekracza poziomu 5%, w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla tej substancji, dla wszystkich preparatów, we wnioskowanym wskazaniu, przyjęty będzie ten sam poziom odpłatności, czyli 30%. Ze względu na powyższe oraz nie przedstawienie w nadesłanych uzupełnieniach analiz względem stwierdzonych niezgodności do wymagań, określonych Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, alternatywnych wyników AWB, w których uwzględniono by różne poziomy odpłatności dla każdej z dawek leku Ursopol (30% poziom odpłatności dla dawki 300 mg UDCA oraz ryczałt dla 150 mg UDCA), zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne Agencji, które zostały przedstawione w rozdziale: 5.3.2. *Obliczenia własne Agencji.*

Proponowana cena

Tabela 26. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Ursopol w zależności od dawki – dane wnioskodawcy

Preparat	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Poziom odpłatności	Podstawa limitu	Limit [zł]
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	■	■	30%	■	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	■	■	30%	■	■

Grupa limitowa

Zgodnie z założeniami przedłożonej analizy obydwie dawki leku Ursopol zostaną włączone do odrębnej, nowej grupy limitowej, z limitem ustalonym na cenie dawki detalicznej opakowania Ursopol 0,3 g x 50 kaps. Wnioskodawca uzasadnił powyższe stwierdzeniem o braku innych leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi analityków AOTM: Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla utworzenia nowej grupy limitowej zgodnego z brzmieniem art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy o refundacji [Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696], czyli odnoszącego się do wpływu na efekt zdrowotny bądź uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego ze względu na drogę podania leku lub jego postaci farmaceutycznej.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty bezpośrednie, związane z rozważanym problemem zdrowotnym, tj.:

- koszty kwasu ursodeoksycholowego oszacowane na podstawie danych o zużyciu zasobów z badań klinicznych – średniej dawki na kg m.c. (9 mg/kg/m.c.), średniej masy ciała chorych (78,2 kg), odsetka chorych, u których całkowity zanik kamieni osiągnięto po 6 mies. (23,8%) oraz długości całkowitej terapii UDCA u pozostałych pacjentów (22 mies.);
- koszty monitorowania chorych z kamcią żółciową (koszty wizyt ambulatoryjnych, w czasie których przeprowadza się kontrolę czynności wątroby oraz wykonuje badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego) – uwzględnione zarówno w scenariuszu aktualnym, jak również nowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nieścisłości związane z założeniami, wykorzystanymi przy oszacowaniu populacji wskazane w piśmie o niespełnieniu wymagań zgodnych z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, zostały wyjaśnione przez wnioskodawcę w nadesłanych uzupełnieniach.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Ze względu na brak refundowanych technologii alternatywnych, wnioskowany lek przejmie 100% udziałów w rynku (przy ich podziale pomiędzy 2 wnioskowane dawki)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/?	Założono, iż obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie jest stosowana farmakoterapia. Jednakże na podstawie przedstawionych danych NFZ dotyczących łącznej liczby sprzedaży leków w aptekach wg kodu EAN w 2013 r., można przypuszczać, iż produkt leczniczy Ursopol może być potencjalnie stosowany również w leczeniu kamicy pęcherzyka żółciowego. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale: 5.1. <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</i> , podpunkt Kluczowe założenia .
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Udziały w rynku zostały oszacowane na podstawie danych IMS dla leku Ursopol w 2014 r. oraz założenia, że w chwili wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej aktualne udziały w sprzedaży opakowania Ursopol 0,15 g x 20 kaps. przejmie Ursopol 0,15 g x 50 kaps.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	ND	Brak danych NFZ dla Ursopolu; ponieważ oceniany produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/?	Przyjęty 30% poziom odpłatności dla opakowania Ursopol 0,3g x 50 kaps. jest zgodny z założeniami, uwzględnionymi w art. 14 ustawy o refundacji. Jednakże opakowanie Ursopol 0,15 g s 50 kaps. zgodnie z treścią przedmiotowego art. kwalifikuje się do ryczałtowego poziomu odpłatności. Zostało to szczegółowo omówione w rozdziale: 5.1. <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</i> , podpunkt Wnioskowane warunki objęcia refundacją .
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/?	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia zgodnego z brzmieniem art. 15 ustawy o refundacji. (5.1. <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</i> , podpunkt Grupa limitowa)
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Uwzględniono koszty UDCA oraz koszty monitorowania chorych z kamicy żółciową.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację); ND – nie dotyczy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 28. Parametry kosztowe – koszt opakowania Ursopol w dawce 150 mg oraz 300 mg po 50 kaps. [PLN]

Produkt leczniczy, dawka, wielkość opakowania	Cena producenta	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Podstawa limitu	Limit
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	■	■	■	30%	■	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	■	■	■	30%	■	■

Tabela 29. Ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego, wykorzystane w przedłożonej AWB (PPP/PPP+P)

Rodzaj opakowania	Perspektywa	Koszt opakowania [zł/opakowanie]	Zawartość opakowania [g/opakowanie]	Udział w sprzedaży [%]	Koszt jednostkowy [zł/g]
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	PPP	■	15,0	39,4	■
	PPP+P	■	15,0		■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	PPP	■	7,5	60,6*	■
	PPP+P	■	7,5		■

*suma aktualnych udziałów w sprzedaży opakowań Ursopol 0,15 g x 20 kaps. oraz Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

Na podstawie powyższych danych wnioskodawca obliczył koszt jednostkowy (1 g kwasu ursodeoksycholowego) ważony udziałem w sprzedaży poszczególnych opakowań leku Ursopol, wykorzystany do dalszych obliczeń. W perspektywie płatnika publicznego koszt ten wyniósł ■ UDCA, zaś w perspektywie wspólnej ■ UDCA. Następnie na podstawie zużycia UDCA oraz powyższego kosztu jednostkowego oszacowano średni kwartalny koszt terapii UDCA, przypadający na 1 pacjenta z kamicią pęcherzyka żółciowego. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Średnie kwartalne koszty UDCA oraz średnie kwartalne łączne koszty terapii przypadające na pacjenta z kamicią żółciową w scenariuszu nowym

Perspektywa	Średnie zużycie UDCA [g/pacjent/kwartał]	Średni koszt jednostkowy [zł/g]	Średni koszt UDCA/kwartał/pacjent [zł]	Średni łączny koszt terapii* [zł/pacjent/kwartał]
PPP	50,61	■	■	■
PPP+P	50,61	■	■	■

* w tym koszty monitorowania oraz koszty UDCA

Ze względu na fakt, iż w obecnie lek Ursopol nie jest finansowany ze środków publicznych, aktualne wydatki na ten cel wynoszą 0 zł.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oszacowania populacji wg danych z analizy wpływu na system ochrony zdrowia Wnioskodawcy.

Tabela 31. Oszacowania populacji

Populacja [liczba chorych]	2015 r.	2016 r.
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	18 218	18 348
Populacja docelowa wskazana we wniosku	18 218	18 348
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	bd*	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz aktualny)	bd**	bd**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy)	18 218	18 348

Komentarz analityka AOTM:

* zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę oszacowanie rocznej liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Ursopol może być zastosowana jest zgodne z oszacowaniem populacji docelowej.

* Wnioskodawca w przedłożonej analizie przedstawił dane NFZ o łącznej liczbie sprzedaży leków w aptekach wg kodu EAN w 2013 r., zgodnie z którymi w tymże roku sprzedano łącznie 1 274 DDD kwasu ursodeoksycholowego. Jednakże ze względu na fakt, iż brak jest informacji o udziałach poszczególnych wskazań w powyższej sprzedaży, oraz o schemacie dawkowania i długości terapii, oszacowanie liczby chorych z kamicią żółciową otrzymujących UDCA nie było możliwe.

** Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania liczby chorych, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku.

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTM o przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej (chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego) w Polsce.

Tabela 32. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
Prof. dr hab. Ewa Malecka-Panas Konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Ekspert dla wnioskowanego wskazania podała następujące oszacowania populacji docelowej: ✓zapadalność: 14%; ✓chorobowość: 45-50 przypadków/100 000 Ekspert nie podał liczby/odsetka osób, stosujących obecnie Ursopol.
Prof. dr hab. n. med. Mirosław Jarosz Konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	✓Zapadalność: W populacji polskiej kamica pęcherzyka żółciowego występuje u 20%, z czego 75% to kamica cholesterolowa. ✓Liczba/odsetek osób stosujących Ursopol: W kamicy pęcherzyka żółciowego bardzo rzadko.

Komentarz analityka AOTM: Dane wskazane przez Ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na zapytanie AOTM, są zbieżne z danymi przyjętymi, przez wnioskodawcę w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, na poszczególnych etapach oszacowania wielkości populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika Wnioskodawcy, w obu przyjętych perspektywach.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ oraz wspólna [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
Scenariusz istniejący				
Ursopol	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
RAZEM*	1 154 100	1 162 400	1 154 100	1 162 400
	1 154 126	1 162 352	1 154 126	1 162 352
Scenariusz nowy				
Ursopol	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
RAZEM*	17 603 700	27 669 300	32 795 000	52 148 600
	17 603 727	27 669 302	32 795 010	52 148 595
Koszty inkrementalne				
Ursopol	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
RAZEM*	+16 449 600	+26 506 900	+31 640 900	+50 986 200
	+16 449 601	+26 506 950	+31 640 884	+50 986 243

* wartość sumy kosztów leku Ursopol oraz pozostałych kosztów, przedstawiona w analizie Wnioskodawcy, dla każdego ze scenariuszy oraz perspektyw została zaokrąglona do setek. Dlatego też powyższej tabeli dodano wiersze z wartością sumy z zaokrągleniem do jedności.

Przedstawione powyżej oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ursopol w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą wyższe: o ok. 16,45 mln zł w 2015 r. i o ok. 26,5 mln zł w 2016 r.

Ponadto powyższe oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wykazu leków refundowanych, ponoszone koszty w perspektywie wspólnej (NFZ +pacjenta) będą również wyższe o ok. 31,6 mln zł w 2015 r. oraz o ok. 51,0 mln zł w 2016 r.

Uwaga analityka AOTM:

Ze względu na przyjęcie przez wnioskodawcę w AE odmiennej średniej masy ciała pacjenta, równej 77,9 kg (pochodzącej z badania *Schoenfield 1999*), Agencja przeprowadziła, z wykorzystaniem przedłożonego przez

wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego MS Excel, alternatywne oszacowania wyników AWB, przy założeniu tejże średniej masy ciała. Wykazały one nieznaczny spadek oszacowanych wydatków inkrementalnych, wynoszących z perspektywy płatnika: ok. 16,40 mln zł w 2015 r. oraz 26,4 mln zł w 2016 r., zaś w perspektywie wspólnej, odpowiednio: 31,5 mln zł w 2015 r. oraz 50,8 mln zł w 2016 r.

Warianty skrajne analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy (analiza wpływu na system ochrony zdrowia) przedstawiono również analizę scenariuszy skrajnych, przedstawiającą wyniki AWB w scenariuszu minimalnym oraz maksymalnym, dla których to otrzymano kolejno najniższe oraz najwyższe wydatki, ponoszone przez płatnika publicznego.

Parametrem ocenianym w powyższych analizach była odmienna wielkość oszacowanej populacji docelowej, ze względu na przyjęcie różnych odsetków chorych z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego, a więc kwalifikujących się do doustnej farmakoterapii wnioskowanym lekiem. W wariantach minimalnym i maksymalnym analizy, przyjęto skrajne wartości przedziału odsetka częstości zachodzenia powyższej sytuacji, pochodzące z publikacji *Jaffe 1993* (wariant podstawowy: 22,5%):

- wariant minimalny: 20% (liczebność populacji docelowej w 2015 r. wyniesie: 16 194 pacjentów, natomiast w 2016 r. – 16 309 chorych),
- wariant maksymalny: 25% (liczebność populacji docelowej w 2015 r. wyniesie: 20 242 chorych, zaś w 2016 r. – 20 387 pacjentów).

W powyższy sposób szacowano wpływ niepewności w oszacowaniu populacji na wydatki płatnika i wyznaczono scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

Tabela 34. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna, koszty inkrementalne [mln zł]

Parametr	Koszt	Perspektywa NFZ [mln zł]		Perspektywa wspólna [mln zł]	
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
Analiza podstawowa	Ursopol				
	SUMA	16,4	26,5	31,6	51,0
Scenariusz minimalny	Ursopol				
	SUMA	14,6	23,6	28,1	45,3
Scenariusz maksymalny	Ursopol				
	SUMA	18,3	29,5	35,2	56,7

Przedstawiona analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ursopol ze środków publicznych, zarówno w perspektywie NFZ jak również perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) nastąpi wzrost kosztów inkrementalnych. Bowiem w perspektywie płatnika publicznego oszacowane wydatki będą wynosiły, odpowiednio: w 2015 r.: od 14,6 mln zł do 18,3 mln zł, zaś w 2016 r.: od 23,6 mln zł do 29,5 mln zł. Natomiast w perspektywie wspólnej wyniosą kolejno: od 28,1 mln zł do 35,2 mln zł w 2015 r. oraz od 45,3 mln zł do 56,7 mln zł w 2016 r.

Oszacowanie dodatkowe AOTM

Analicyści AOTM zdecydowali się dodatkowo przeprowadzić oszacowanie wpływu podania dawki maksymalnej ocenianego leku (10 mg/kg m.c.) na wyniki BIA. Wprowadzenie powyższej modyfikacji umożliwił arkusz kalkulacji programu MS Excel, przedłożony przez wnioskodawcę. Oszacowanie to wykazało oczywisty wzrost wydatków inkrementalnych, przy czym są one minimalnie niższe od wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę w scenariuszu maksymalnym. Wydatki inkrementalne wyniosły bowiem w perspektywie płatnika publicznego: ok. 18,1 mln zł w 2015 r. oraz ok. 29,2 mln zł w 2016 r., zaś w perspektywie wspólnej w kolejnych latach horyzontu analizy (odpowiednio 2015 i 2016 r.): ok. 35,0 mln zł oraz ok. 56,4 mln zł.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt opisany w Uwagach analityka AOTM w rozdziale: 5.1. *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*, w podpunkcie: *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*, dotyczący przyjęcia w przedłożonej analizie niewłaściwego, względem treści art. 14 Ustawy o refundacji, poziomu odpłatności dla opakowanie leku Ursopol o niższej dawce kwasu ursodeoksycholowego (Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124), zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne Agencji, w których

dla powyższego opakowania przyjęto ryczałtową odpłatność, zaś dla opakowania Ursopol 300 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798223 – 30% poziom odpłatności (tak jak ma to miejsce w AWB Wnioskodawcy). W wyniku przyjęcia ryczałtowego poziomu odpłatności dla opakowania Ursopol 150 mg, uległ zmianie, wykorzystany do dalszych oszacowań, koszt jednostkowy 1 g kwasu ursodeoksycholowego ważony udziałem w sprzedaży poszczególnych opakowań leku Ursopol w perspektywie płatnika publicznego. Wyniósł on w perspektywie NFZ: 7,940 zł/g UDCA.

W poniższej tabeli przedstawiono, oszacowane przez analityków AOTM, alternatywne wyniki AWB, w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz koszty inkrementalne, natomiast wyniki analizy w perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) nie uległy zmianie i zostały przedstawione w poprzednim rozdziale w Tabeli 33.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet, przy założeniu ryczałtowej odpłatności dla Ursopol 150 mg oraz 30% poziomu odpłatności dla Ursopol 300 mg, perspektywa NFZ oraz wspólna [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ	
	2015 r.	2016 r.
Scenariusz istniejący		
Ursopol		
Pozostałe koszty		
RAZEM*	1 154 100	1 162 400
Scenariusz nowy		
Ursopol		
Pozostałe koszty		
RAZEM*	20 900 900	32 982 300
Koszty inkrementalne		
Ursopol		
Pozostałe koszty		
RAZEM*	+19 746 800	+31 819 900

* wartość sumy kosztów leku Ursopol oraz pozostałych kosztów, przedstawiona w analizie Wnioskodawcy, dla każdego ze scenariuszy oraz perspektyw została zaokrąglona do setek.

Przedstawione powyżej wyniki, obliczeń własnych Agencji, wykazały, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ursopol w ramach wykazu leków refundowanych, przy założeniu ryczałtowej odpłatności dla opakowania Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124 oraz 30% poziomu odpłatności dla drugiej wnioskowanej dawki (300 mg, EAN: 5909990798223), koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą wyższe: o ok. 19,7 mln zł w 2015 r. i o ok. 31,8 mln zł w 2016 r., co stanowi wzrost o odpowiednio: 3,3 mln zł i 5,3 mln zł, w stosunku do oszacowań wykonanych przez wnioskodawcę (wykonane przy założeniu, iż obie dawki leku Ursopol refundowane będą z 30% poziomem odpłatności).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy racjonalizacyjnej: „(...) przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu obejmującym rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u chorych z kamieniami ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.”

Horyzont czasowy: przyjęty w analizie racjonalizacyjnej (AR) horyzont czasowy wynosi 2 lata: 2015-2016 (co jest zgodne z założeniami analizy AWB).

Perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ)

Proponowane rozwiązanie polega na:

- **objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne: cetuksymab i fumaran tenofoviru dizoproksylu. Wybór leków jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych (odpowiednio Erbitux i Viread);**
- **ustaleniu wspólnego limitu finansowania preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej – peginterferonu alfa-2a (Pegasys) i peginterferonu alfa-2b (PegIntron).**

Kluczowe założenia przyjęte w analizach wnioskodawcy:

- w analizie racjonalizacyjnej uwzględniono koszty inkrementalne, wykazane w AWB w wariancie podstawowym;
- wygaśnięcie ochrony patentowej dla produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) i pojawienie się leków generycznych zawierających tę substancję czynną nastąpi we wrześniu 2014 r., zaś ze względu, iż ochrona patentowa dla leku Viread (fumaran tenofoviru dizoproksylu) wygasła, oraz w Polsce dostępne są 2 produkty generyczne tegoż leku (nazwa handlowa Tenofovir Zentiva), założono, że ich refundacja rozpocznie się od początku 2015 r.;
- zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej: cena preparatu generycznego nie może przekraczać 75% ceny odpowiednika tego preparatu, który jest już objęty refundacją. Dlatego też w analizie przyjęto, iż cena nowych leków, zawierających: cetuksymab oraz fumaran tenofoviru dizoproksylu, będzie maksymalną dopuszczalną zgodnie z ustawą ceną;
- roczne zużycie wymienionych leków nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy;
- w przypadku utworzenia wspólnej grupy limitowej dla preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej założono, że limit finansowania zostanie ustalony na poziomie ceny tańszego leku (peginterferonu alfa-2b), oraz że standardowa dawka tygodniowa dla peginterferonu alfa-2a wynosi: 180 µg, zaś dla peginterferonu alfa-2b jest równa: 120 µg (przy założeniu masy ciała chorego od 76 do 85 kg);
- ze względu na treść wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (ang. *American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD*) założono także, iż peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b w leczeniu WZW typu B wykazują podobną skuteczność (pomimo braku takiego wskazania rejestracyjnego dla produktu PegIntron).

Oszacowane przez wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego w AWB wynikające z refundacji leku Ursopol wyniosą w 2015 r. 16,4 mln zł, zaś 2016 r. 26,5 mln zł. Wnioskodawca określił, iż wprowadzenie zaproponowanych mechanizmów racjonalizacji spowoduje uwolnienie 22,9 mln zł w każdym roku horyzontu analizy. Oznacza to, że zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej może pozwolić na uwolnienie środków publicznych (łącznie w przeciągu 2 lat horyzontu analizy) w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet łączne wydatki inkrementalne płatnika publicznego (w latach: 2015-2016).

Należy jednakże zauważyć, iż w przypadku przyjęcia ryczałtowego poziomu odpłatności, do którego zgodnie z art. 14 ust.1 pkt 2 Ustawy o refundacji [Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696], kwalifikuje się opakowanie leku Ursopol, zawierające 150 mg UDCA, uwolnione środki nie pokryją w całości dodatkowych rocznych wydatków płatnika, oszacowanych w AWB (oszacowania własne AOTM).

Szczegółowe wyniki analizy racjonalizacyjnej zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 36. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [zł]

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (na rok)	
	2015	2016
Dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z BIA*	16 449 600	26 506 900
Wprowadzenie refundacji odpowiedników referencyjnego preparatu cetuksymabu	4 890 183	4 890 183
Wprowadzenie refundacji odpowiedników referencyjnego preparatu tenofoviru	4 749 616	4 749 616
Ustalenie wspólnej grupy limitowej dla peginterferonów alfa	13 275 082	13 275 082
Suma oszczędności	22 914 880	22 914 880
Bilans wydatków/uwolnionych środków	-6 465 280	+3 592 020
	ŁĄCZNIE*: -2 873 260	
Bilans wydatków/uwolnionych środków przy założeniu ryczałtowej odpłatności dla Ursopol 150 mg oraz 30% dla Ursopol 300 mg[^]	-3 168 080	+8 905 020
	ŁĄCZNIE*: +5 736 940	

* podano wartości zaokrąglone do setek

** bilans łącznego przyrostu wydatków oraz łącznych oszczędności na przestrzeni 2 lat horyzontu czasowego

^ oszacowania własne, dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z BIA, obliczone przez analityków AOTM

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

W odnalezionych czterech zagranicznych rekomendacjach klinicznych zaleca się ograniczone stosowanie terapii kwasem ursodeoksycholowym u pacjentów ze zdiagnozowaną kamicią żółciową. Niektóre ze zidentyfikowanych rekomendacji wskazują również na potencjalną możliwość zastosowania leczenia doustnego, mającego na celu rozpuszczenie złożeń żółciowych, w bezobjawowej kamicy żółciowej (NICE 2014). Zaleca się stosowanie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne (AAFP 2005, BCMA 2001). Natomiast w Brytyjskich wytycznych z 2013 roku (AUGIS 2013) podkreśla się, że nie istnieją żadne dowody wskazujące, iż zastosowanie procedur nieoperacyjnych, takich jak m.in. terapia polegająca na rozpuszczaniu kamieni żółciowych kwasem ursodeoksycholowym, mogłoby przynosić korzyści w całkowitym wyleczeniu kamicy żółciowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji klinicznych.

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE* Wielka Brytania 2014 rok	Kamica żółciowa – diagnostyka i leczenie kamicy żółciowej, zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz kamicy przewodowej	Przegląd dostępnej literatury i synteza danych	W pierwotnej wersji dokumentu będącego w przygotowaniu wskazuje się potencjalną możliwość zastosowania doustnego leczenia mającego na celu rozpuszczenie złożeń żółciowych u chorych z bezobjawową kamicią żółciową.
AUGIS Wielka Brytania/Irlandia 2013 rok	Kamica żółciowa – wytyczne	Przegląd dostępnej literatury i synteza danych	Nie istnieją żadne dowody wskazujące, iż zastosowanie procedur nieoperacyjnych mogłoby przynosić korzyści w całkowitym wyleczeniu kamicy żółciowej (terapia polegająca na rozpuszczaniu kamieni żółciowych – kwas ursodeoksycholowy lub litotrypsja pozaustrojowa).
AAFP USA 2005 rok	Leczenie kamicy żółciowej	Przegląd dostępnej literatury i synteza danych	Leczenie doustne polegające na rozpuszczaniu kamieni żółciowych z zastosowaniem kwasów żółciowych było skuteczne w bardzo ograniczonej populacji chorych. Obecnie terapia kwasami żółciowymi zalecana jest jedynie w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne (poziom rekomendacji: C). <i>Poziom rekomendacji C: rekomendacja opracowana na podstawie konsensusu, zasad powszechnej praktyki, opinii ekspertów lub serii przypadków (dowody zorientowane na jednostkę chorobową).</i>
BCMA Kanada 2001 rok	Leczenie kamicy żółciowej u pacjentów dorosłych	Przegląd dostępnej literatury i synteza danych	W grupie pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne wskazane jest leczenie doustnymi kwasami żółciowymi, których działanie polega na rozpuszczaniu kamieni żółciowych.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; AUGIS – Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; AAFP – American Academy of Family Physicians; BCMA – British Columbia Medical Association

* dokument w przygotowaniu

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM (data ostatniej aktualizacji: 10 lipca 2014 roku), zidentyfikowano 3 rekomendacje zagranicznych agencji oceny technologii medycznych: 2 dokumenty, wydane przez HAS w 2007 i 2013 roku oraz 1 rekomendację SMC z 2013 roku, w których odnoszono się do zastosowania kwasu ursodeoksycholowego (produkty lecznicze Ursolvan i Ursofalk) w leczeniu kamicy żółciowej u chorych z kamieniami ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

Zgodnie z treścią rekomendacji SMC 2013 wydano pozytywną opinię w sprawie stosowania produktu leczniczego Ursofalk 500 mg w ramach NHS Scotland, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem będącym przedmiotem analizowanego wniosku refundacyjnego. Rekomendacje HAS z 2007 i 2013 roku dotyczyły ponownej oceny zasadności refundacji produktu leczniczego Ursolvan 200 mg w leczeniu pacjentów

we wskazaniu: kamica pęcherzyka żółciowego

z łagodną lub bezobjawową postacią kamicy żółciowej, z kamieniami żółciowymi o wielkości ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego wykazanej na podstawie wyników cholecystografii doustnej, u chorych z poważnymi przeciwwskazaniami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. Były to również rekomendacje pozytywne.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji refundacyjnych.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dotyczące kwasu ursodeoksycholowego

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/uzasadnienie
SMC Szkocja 2013 rok	Finansowanie Ursofalk 500 mg, tabletki kwas ursodeoksycholowy	Zaakceptowano stosowanie produktu leczniczego Ursosol w ramach NHS Scotland w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych umiejscowionych w pęcherzyku żółciowym. Kamienie żółciowe powinny być nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich i nie większe niż 15 mm średnicy. Wymagane jest również zachowanie funkcjonalności pęcherzyka żółciowego. Wykazano biorównoważność równych dawek preparatów kwasu ursodeoksycholowego w postaci tabletek oraz kapsułek.
HAS Francja 2013 rok	Finansowanie Ursolvanu 200 mg, kapsułki kwas ursodeoksycholowy	Komisja wydała decyzję o podtrzymaniu wcześniejszej pozytywnej decyzji refundacyjnej, z zachowaniem 65% poziomu refundacji m.in. dla pacjentów z łagodną lub bezobjawową postacią kamicy żółciowej, z kamieniami żółciowymi o wielkości ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego wykazanej na podstawie wyników cholecystografii doustnej, u chorych z poważnymi przeciwwskazaniami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. Brak nowych danych klinicznych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego, opublikowanych w literaturze naukowej w ciągu ostatnich 5 lat czyli od czasu ostatniej decyzji refundacyjnej (2007 rok). Producent dostarczył nowe dane na temat bezpieczeństwa (PSUR od 01.06.2006 do 30.11.2011 roku) – niezmienny i znany profil bezpieczeństwa.
HAS Francja 2007 rok	Finansowanie Ursolvanu 200 mg, kapsułki kwas ursodeoksycholowy	Komisja wydała decyzję o podtrzymaniu wcześniejszej pozytywnej decyzji refundacyjnej, z zachowaniem 65% poziomu refundacji m.in. dla pacjentów z łagodną lub bezobjawową postacią kamicy żółciowej, z kamieniami żółciowymi o wielkości ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego wykazanej na podstawie wyników cholecystografii doustnej, u chorych z poważnymi przeciwwskazaniami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.

HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; PSUR (ang. Periodic Safety Update Reports) – okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych; NHS – National Services Scotland

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące zastosowania kwasu ursodeoksycholowego w kamicy żółciowej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE 2014*		+		Wskazuje się na potencjalną możliwość stosowania kwasu ursodeoksycholowego w bezobjawowej kamicy żółciowej.
	Wielka Brytania/Irlandia	AUGIS 2013			+	Nie wykazano żadnych dowodów, że stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu kamicy żółciowej mogłoby przynosić korzyści w postaci całkowitego wyleczenia.
	USA	AAFP 2005		+		Leczenie z zastosowaniem wnioskowanej interwencji jest skuteczne w bardzo ograniczonej populacji chorych. Obecnie terapia kwasami żółciowymi zalecana jest jedynie w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne.
	Kanada	BCMA 2001		+		Wnioskowana interwencja jest rekomendowana w grupie pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne.
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2013	+			Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się do produktów leczniczych zawierających w swoim składzie kwas ursodeoksycholowy innych niż wnioskowany produkt leczniczy Ursopol (rekomendacja SMC – Ursosol, rekomendacja HAS –
	Francja	HAS 2013	+			

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
	Francja	HAS 2007	+			Ursolvan) i obejmują wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

HAS – Haute Autorité de Santé ; SMC – Scottish Medicines Consortium ; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; AUGIS – Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; AAFP – American Academy of Family Physicians; BCMA – British Columbia Medical Association

* dokument w przygotowaniu

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA - wg informacji z wniosku o objęcie refundacją dla Ursopol w dawce 150 mg oraz 300 mg*

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Estonia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Grecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Portugalia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Węgry	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie

* W tabeli pogrubiono kraje, które na podstawie danych Eurostat za rok 2011 zostały uznane przez Agencję za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” – PKB per capita w granicach $\pm 15\%$ PKB per capita Polski (patrz komun kat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ursopol nie jest finansowany ze środków publicznych we wszystkich powyżej wymienionych krajach UE i EFTA, w związku z czym we wszystkich z wymienionych krajów instrumenty podziału ryzyka nie są stosowane.

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Ursopol we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. Dr hab. Ewa Małecka-Panas</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p><u>Nie powinna: nie ma uzasadnienia, korzyść być może odnieśliby bardzo nieliczni chorzy z wysokim ryzykiem operacyjnym.</u></p>	<p>Lek ten nie jest uwzględniony w żadnych wytycznych leczenia kamicy pęcherzyka żółciowego. Obowiązującą terapią objawowej kamicy pęcherzyka żółciowego jest cholecysektomia laparoskopowa lub metodą otwartą.</p> <p>Przyczynkarskie dane o leczeniu kamicy pęcherzyka żółciowego, głównie w piśmiennictwie sprzed wielu lat wskazują na liczne ograniczenia tej metody, możliwej do zastosowania u 10% chorych. Zastosowanie omawianego leku jest możliwe tylko w wypadku kamieni bogatocholesterolowych, niuwapnionych, przepuszczalnych dla promieni rtg średnicy < 15 mm. Konieczne są ponadto: prawidłowa funkcja motoryczna pęcherzyka żółciowego i drożny przewód pęcherzykowy.</p> <p>Przed zastosowaniem leczenia kwasem ursodeoksycholowym niezbędne jest wykonanie licznych, w tym trudno dostępnych badań, aby ustalić, czy chory spełnia w/w kryteria. Leczenie jest uciążliwe (6 miesięcy, potem 3 miesiące terapii podtrzymującej) i długotrwałe, a skuteczność mierna: 30-60%.</p> <p>Wysoka częstość nawrotów: 30-50% po 5 latach, wymaga powtarzania cykli terapii. Nie chroni przed powikłaniami kamicy pęcherzyka żółciowego, co jest niezależne od ich rozpuszczania.</p>	<p>Moje stanowisko wynika z wytycznych w tym zakresie, nie mam własnego doświadczenia w terapii kamicy żółciowej kwasem ursodeoksycholowym i nie znam wśród ekspertów zwolenników takiego postępowania.</p>
<p>Prof. Dr hab. n. med. Mirosław Jarosz</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ursopol ma w mojej ocenie, zasadność i powinno być finansowane w stanach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - autoimmunologicznych schorzeń wątroby przebiegających z cholestazą takich jak: pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; - cholestazie wątroby ciężarnych; - kamicy żółciowej przewodowej – obecność kamieni żółciowych w drogach żółciowych zewnątrzwątrobowych lub/i wewnątrzwątrobowych. Jest znana grupa chorych, którzy mają nawrotową kamice przewodów żółciowych co daje żółtaczkę i znaczną cholestazę przebiegającą, dość często, z zapaleniem dróg żółciowych. Ci chorzy niekiedy nawet kilka razy w roku mają wykonywane endoskopowe usuwanie złożeń co niewątpliwie jest zabiegiem 	<p><u>Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ursopol w celu rozpuszczania kamieni cholesterolowych u chorych z kamieniami < 15 mm nie ma, w mojej ocenie, zasadności.</u> Główną przyczyną powstawania kamieni cholesterolowych jest nieprawidłowy skład żółci. Taką żółć produkuje wątroba. Żółć ta zawiera nadmiar cholesterolu a ma niedobór kwasów żółciowych i to cholesterol wytrąca się w żółci dając złogi. Podanie kwasu żółciowego doustnie powoduje jego włączenie do krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych i zwiększenie ich puli w żółci a zmniejszenie ilości cholesterolu. W efekcie może dojść do rozpuszczenia złożeń cholesterolowych. Jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas w którym może dojść do rozpuszczenia złożeń jest długi – nawet 24 miesiące; • złogi nawet te poniżej 15 mm ulegają rozpuszczeniu zaledwie w 40- 	<p>Własne stanowisko zostało przedstawione w kolumnach po lewej</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych*	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>agresywnym. Wykorzystanie choleretycznego działania kwasu ursodeoksycholowego powoduje, iż łatwiej wypłukiwane są złoże z dróg żółciowych bez konieczności wykonywania zabiegu przez co zmniejsza się częstość weryfikacji dróg żółciowych (narkoza, wprowadzenie cewnika, podawanie kontrastu i wprowadzenie koszyczka Dormio do dróg żółciowych) i bezpieczeństwo leczenia.</p>	<p>60% przypadków;</p> <ul style="list-style-type: none"> • duże jest ryzyko nawrotów kamicy (w 50-60% przypadków) nawet przy starannym przestrzeganiu wszystkich zasad leczenia. <p>Jest bowiem bardzo wiele przyczyn i czynników ryzyka powstawania kamicy cholesterolowej i prawie nie jest możliwe ustalenie u danego pacjenta dlaczego doszło u niego do produkcji żółci kamieniotwórczej przez wątrobę i powstawania złożeń. Dodatkowo wieloletnie obserwacje kliniczne wykazały, że u 55-75% pacjentów, którzy mają kamicy pęcherzyka żółciowego ma ona charakter bezobjawowy a takiej kamicy, wg Konsensusu Strasburskiego, nie powinno się w ogóle leczyć. Zresztą podstawowym sposobem leczenia kamicy pęcherzyka żółciowego uznanym przez Konsensus Europejski ustalony w Strasburgu w 1991r. jest cholecystektomia czyli operacyjne leczenie kamicy pęcherzykowej. A przy dzisiejszym postępie chirurgii i anestezjologii, przypadki w których nie można leczyć kamicy operacyjnie, są sporadyczne.</p>	

* podkreślenia własne analityka AOTM

[Źródło: opinie ekspertów klinicznych przysłane do AOTM]

W opinii ekspertów klinicznych nie ma uzasadnienia dla stosowania produktu leczniczego Ursopol w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. Eksperti wskazują iż stosowanie tego preparatu nie jest wymieniane w żadnych rekomendacjach klinicznych. Zwracają również uwagę na uciążliwość leczenia preparatem Ursopol, problemy przy kwalifikacji do leczenia oraz niską skuteczność i częste nawroty choroby po zakończeniu kursu terapii. Podają natomiast, iż powszechnie akceptowaną i stosowaną techniką leczenia kamicy pęcherzyka żółciowego jest cholecystektomia laparoskopowa lub przeprowadzona metodą otwartą.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-21213-1/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223;
- Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124;

Zgodnie z treścią wniosków refundacyjnych, leki mają być finansowane we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 17 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-4350-26(4)/MDa/2014 Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 17 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-21213-2/KB/2014 Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 8 sierpnia 2014 r, Minister Zdrowia pismem znak MZ-PLR-460-21213-3/KB/2014 przekazał do Agencji uzupełnienia.

Problem zdrowotny

Kamica pęcherzyka żółciowego jest chorobą spowodowaną tworzeniem się złożeń w pęcherzyku żółciowym. W populacji polskiej występuje u 20% społeczeństwa, 4-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn,

a jej częstość zwiększa się z wiekiem, niezależnie od innych czynników. W krajach zachodnich ponad 75% złogów żółciowych stanowią złogi cholesterolowe, natomiast kamienie barwnikowe dominują w krajach Afryki i Azji.

Kamienie żółciowe tworzą się w wyniku precypitacji nierozpuszczalnych składników żółci: cholesterolu, bilirubiny i innych barwników żółciowych, soli kwasów żółciowych i białek. W zależności od składu dzieli się je na:

- cholesterolowe (żółte lub żółtobrunatne);
- barwnikowe;
- mieszane.

Rozpoznanie ustala się na podstawie typowego obrazu złogów w pęcherzyku żółciowym w USG. W trakcie terapii stosuje się leki przeciwbólowe i rozkurczowe. Nie należy stosować morfiny ze względu na jej działanie kurczące zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej. Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest objawowa kamica pęcherzyka żółciowego oraz jej powikłania. U chorych z kamicią pęcherzyka żółciowego, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego, stosuje się – w celu rozpuszczenia złogów – kwas ursodeoksycholowy (UDCA).

U ~2/3 chorych, schorzenie ma przebieg bezobjawowy, u 1/3 kolka żółciowa nawraca co kilka dni, tygodni do kilku miesięcy. Nasilenie pierwszego i kolejnych napadów bólu jest zwykle podobne.

W przypadku niepowikłanej kamicy pęcherzyka rokowanie jest dobre. Pojawienie się powikłań kamicy w znacznym stopniu pogarsza rokowanie. Częstość powikłań i śmiertelność zwiększają się z wiekiem chorego i czasem trwania choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (*AUGIS 2013, AAFP 2005, BCMA 2001*) oraz dostępną literaturą podstawę leczenia kamicy żółciowej stanowi cholecystektomia laparoskopowa. Zgodnie ze starszymi wytycznymi (*AAFP 2005* oraz *BCMA 2001*) w przypadku przeciwwskazań do wykonania zabiegu lub braku zgody pacjenta na przeprowadzenie operacji, do leczenia, poza lekami przeciwbólowymi, rozkurczowymi lub antybiotykami, dopuszcza się wprowadzenie kwasów żółciowych. Zgodnie z załącznikami do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 45), opublikowanym na stronie internetowej URPL, obecnie w Polsce zarejestrowane są jedynie preparaty zawierające w swoim składzie kwas ursodeoksycholowy (Ursopol, Proursan¹³, Ursocam¹⁴ oraz Ursofalk¹⁵). Żaden z wymienionych produktów leczniczych nie jest jednak refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na działanie hepatotoksyczne nie stosuje się już innego niż wnioskowany kwasu żółciowego – kwasu chenodeoksycholowego (*Szczeklik 2012, Dąbrowski 2010*).

Ponadto zgodnie z opinią nadesłaną przez ekspertów praktyki klinicznej, technologią stosowaną obecnie w Polsce, najtańszą, najskuteczniejszą i zalecaną jest cholecystektomia laparoskopowa. Ponieważ włączenie do leczenia kwasu ursodeoksycholowego stanowi alternatywę w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu operacyjnego, ww. technologia medyczna nie może stanowić komparatora dla objętego wnioskiem produktu leczniczego Ursopol.

Mając na uwadze powyższe Wnioskodawca dokonał porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo), co w opinii analityków AOTM stanowi prawidłowy wybór komparatora.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna załączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Ursopol, dotyczyła oceny skuteczności terapii kwasem ursodeoksycholowym w populacji pacjentów z kamieniami żółciowymi ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. W przebiegu wykonanego przeglądu systematycznego włączono 7 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu kamicy żółciowej u chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego w porównaniu brakiem leczenia (*Tuncer 2012*) lub z placebo (pozostałe badania). Badania

¹³ Podmiot odpowiedzialny: *PRO.MED.CS. Praha a.s.*

¹⁴ Podmiot odpowiedzialny: *Polfarmex S.A.*

¹⁵ Podmiot odpowiedzialny: *Dr. Falk Pharma GmbH*

włączone do analizy klinicznej Wnioskodawcy obejmują następujące pozycje: *DNBLS - Dornier National Biliary Lithotripsy Study (Schoenfield 1990), Fromm 1983, Maher 1990, Marks 1994, Nakagawa 1977, TCGSG – Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980 (TCGSG 1980) oraz Tuncer 2012.*

Wyniki analizy skuteczności kwasu ursodeoksycholowego w podziale na poszczególne punkty końcowe

– *Odsetek chorych z całkowitym lub częściowym zanikiem kamieni żółciowych*

Zgodnie z wynikami badań *Fromm 1983, Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm były zgodne z powyższymi wynikami, uzyskanymi dla populacji ogólnej. W większości przypadków wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy analizowanymi grupami wskazującą na przewagę podawania UDCA względem placebo, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Nakagawa 1977*. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dwóch badań (*Nakagawa 1977, TCGSG 1980*), dla okresu leczenia 6 miesięcy wykazano około 7-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec placebo, wyrażone jako $RB=7,19$ (95%CI: 1,42; 36,2), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

– *Odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych*

• *Subpopulacja chorych, u których nie przeprowadzono zabiegu ESWL*

Na podstawie wyników zaczerpniętych z badań *Fromm 1983, Marks 1994, Nakagawa 1977, TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącego od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) bez przeprowadzenia zabiegu ESWL w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 10 lub ≤ 15 mm potwierdziły powyższe. W większości przypadków wykazano brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Tuncer 2012*. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie trzech badań (*Nakagawa 1977, TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 6-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych w ramieniu UDCA względem ramienia kontrolnego (placebo lub brak leczenia), wyrażone jako $RB=6,47$ (95% CI: 1,55; 26,95), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

• *Subpopulacja chorych, u których przeprowadzono zabieg ESWL*

Wyniki analizy skuteczności UDCA jako interwencji stosowanej po zabiegu ESWL, w odniesieniu do wyników z pojedynczych badań, jak i przeprowadzonej metaanalizy, wskazują na wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych UDCA w porównaniu z ramieniem kontrolnym przy wykazaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

• *Populacja chorych bez podziału względem przeprowadzonego zabiegu ESWL*

Wyniki metaanalizy bez uwzględnienia podziału pacjentów ze względu na przebyty, bądź nie zabieg ESWL potwierdzają powyższe i wskazują na około 2-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec braku aktywnego leczenia, wyrażone jako $RB=2,45$ (95%CI: 1,74; 3,46) z uzyskanym poziomem istotności różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

W toku weryfikacji analizy klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę zidentyfikowano ograniczenia wiarygodności przeprowadzonych metaanaliz dla punktu końcowego odnoszącego się do całkowitego zaniku kamieni żółciowych, wynikające z błędnie określonego odsetka chorych, u których odnotowano całkowity zanik kamieni żółciowych w badaniu *Tuncer 2012* – przyjęto wartość zawyżoną, odpowiadającą skuteczności UDCA w 12 miesiącu leczenia zamiast w 6 miesiącu leczenia, zgodnym z założeniami metaanalizy Wnioskodawcy.

– *Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych*

Zgodnie z wynikami badań *Fromm 1983, Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980* przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącym od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo częściowego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych UDCA w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej. W większości przypadków wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi

grupami, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Fromm 1983*, w którym dla 12 mies. okresu leczenia wykazano przewagę stosowania UDCA względem braku aktywnego leczenia. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dwóch badań (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 5-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia kamieni żółciowych względem placebo, wyrażone jako $RB=4,62$ (95%CI: 0,58; 36,77), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W analizie klinicznej dotyczącej produktu leczniczego Ursopol, dostarczonej przez Wnioskodawcę, nie przedstawiono dodatkowych informacji na temat skuteczności praktycznej wnioskowanej interwencji.

Bezpieczeństwo stosowania

– Bezpieczeństwo stosowania na podstawie badań klinicznych

Ocena profilu bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w porównaniu z placebo/brakiem leczenia dostarcza dowodów na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w obu analizowanych grupach (5,8% UDCA vs 6,7% placebo – badanie *TCGSG 1980*) przy czym różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W grupie chorych otrzymujących UDCA częściej obserwowano biegunkę niezależnie od stopnia ciężkości (*TCGSG 1980*, *DNBSL*)¹⁶, ból w prawej części brzucha (*Tuncer 2012*) oraz zwiększenie aktywności transferaz (*TCGSG 1980*), przy czym dla zdarzenia biegunka w badaniu *DNBSL* odnotowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami chorych. Do zdarzeń niepożądanych obserwowanych częściej w grupie placebo należą: ból typowy dla kamicy żółciowej (*Marks 1994*), zwiększenie aktywności ALT (*DNBSL*)¹⁷ oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z drogami żółciowymi (*DNBSL*). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie jedynie dla punktu końcowego zwiększenie aktywności ALT. W żadnej z analizowanych grup pacjentów nie odnotowano zaburzeń hematologicznych, ani zaburzeń ze strony układu moczowego (*TCGSG 1980*).

Dodatkowo, zgodnie z analizą bezpieczeństwa dostarczoną przez Wnioskodawcę: „*Nie odnotowano istotnych zmian wartości parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia w większości punktów czasowych z okresu leczenia od 6 do 24 miesięcy w obrębie ocenianych grup (Fromm 1983, Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012) (jedynie w próbie Fromm 1983 odnotowano znamiennej redukcję stężenia cholesterolu po 6 miesiącach terapii w grupie UDCA). Podobnie nie zaobserwowano zmian masy ciała chorych w trakcie leczenia (TCGSG 1980)*”.

– Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (na podstawie ChPL Ursopol oraz zasobów URPL, EMA oraz FDA)

Zgodnie z informacjami zawartymi w *ChPL Ursopol*, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą jasne stolce i biegunka, natomiast działaniami niepożądanymi obserwowanymi bardzo rzadko są silny ból w prawym górnym kwadracie brzucha (u pacjentów z pierwotną marskością żółciową), zwapnienie kamieni żółciowych (u pacjentów z pierwotną marskością żółciową nasilenie objawów choroby wątroby – częściowo ustępujące po odstawieniu UDCA) oraz pokrzywka.

W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Ursopol. Zidentyfikowano natomiast 3 artykuły opublikowane w anglojęzycznej wersji czasopisma *La Revue Prescrire* (jeden z nich był również opisany w wersji francuskojęzycznej) dotyczące wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania UDCA w różnych wskazaniach, m.in. w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych. Szczegółowy opis ich treści przedstawiono w rozdziale 3.3.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W celu określenia opłacalności terapii UDCA (produkt leczniczy Ursopol) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania terapii: UDCA vs brak leczenia farmakologicznego u dorosłych pacjentów z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

¹⁶ Zgodnie z wynikami badania *Nakagawa 1977* nie obserwowano biegunki w żadnej z analizowanych grup chorych.

¹⁷ W badaniu *Fromm 1983* obserwowano taki sam odsetek zdarzeń dla punktu końcowego zwiększenie aktywności ALT (różnica nieistotna statystycznie).

W AE wnioskodawcy założono 30% odpłatność dla pacjenta związaną z zakupem produktu leczniczego Ursopol, zarówno w przypadku prezentacji zawierającej 50 kapsulek x 0,3 g jak i prezentacji 50 kapsulek x 0,15 g. Natomiast zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji opakowanie zawierające mniejszą dawkę substancji czynnej kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej (miesięczny koszt terapii dla świadczeniobiorcy, przy założeniu odpłatności 30%, przekracza wynikający z Ustawy próg 5% minimalnego wynagrodzenia, a sam lek wymaga stosowania ponad 30 dni). W związku z powyższym Agencja przeprowadziła obliczenia własne, które wykazały, iż przy założeniu różnych poziomów odpłatności dla poszczególnych dawek ICUR w perspektywie płatnika publicznego wynosi: 23 199,83 zł/QALY (ICUR w perspektywie wspólnej nie ulega zmianie). Jest to wartości zbliżona do wartości uzyskanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i jest niższa niż przyjęty w Polsce próg opłacalności kosztowej (111 381 zł/QALY). Szczegóły obliczeń przedstawiono w *rozdziale 4.5.4. Obliczenia własne Agencji*.

W związku ze zidentyfikowanymi przez analityków AOTM rozbieżnościami w szacunkach zużycia UDCA (patrz *rozdział 4.4 AWA*) w ramach analizy weryfikacyjnej w modelu wnioskodawcy wprowadzono zmiany odnośnie przyjętego w modelu kwartalnego zużycia UDCA (pełna terapia) – zmiana 64,038 g na 64,25 g. Wartość ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniosła 18 833,42 zł/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 39 311,98 zł/QALY i nie różniły się znacząco od wyników przedstawionych przez wnioskodawcę. Ponadto zmiana zużycia UDCA nie zmieniła wniosków dotyczących efektywności kosztowej ww. terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie terapii UDCA wiąże się z uzyskaniem 0,1311 QALY względem braku farmakoterapii kamicy żółciowej (obserwacja), natomiast oczekiwane przeżycie pacjentów jest zbliżone do wariantu bez wdrożonej farmakoterapii (terapia UDCA nie wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów z kamica żółciową).

Wykazano, że przy powyższych założeniach uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania UDCA w porównaniu do braku terapii (obserwacja) z perspektywy NFZ będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami w wysokości 18 763,55 zł/QALY. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszt uzyskania dodatkowego QALY wyniesie 39 177,32 zł. Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wyniesie 2 459,57 zł, a z perspektywy wspólnej 5 135,46 zł.

W terapii kamicy żółciowej cena progowa (tj. cena przy której wartość ICUR oszacowany w analizie podstawowej jest równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 zł/QALY) dla preparatu leczniczego Ursopol 0,15 g x 50 kaps. z perspektywy płatnika publicznego wynosi 324,69 zł, a za opakowanie Ursopol 0,3 g x 50 kaps.: 660,41 zł. Z perspektywy wspólnej progowa cena zbytu dla prezentacji produktu leczniczego Ursopol 0,15 g x 50 kaps wynosi 271,13 zł, natomiast za opakowanie Ursopol 0,3 g x 50 kaps.: 322,76 zł.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów użyteczności wskazują, iż do największych zmian wartości ICUR względem analizy podstawowej dochodzi między innymi w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości prawdopodobieństwa nawrotu kamieni żółciowych oraz ich zaniku oraz zmiany średniego wyjściowego wieku chorych z kamica żółciową. Żaden z testowanych wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wnioskowania względem wyników analizy podstawowej, zaś otrzymany ICUR zawsze jest niższy od aktualnie obowiązującego progu opłacalności kosztowej.

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą ponieważ brak jest technologii medycznych aktualnie refundowanych w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjenci) w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Ursopol stosowanego u chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka, pomimo obecności kamieni, w celu ich farmakologicznego rozpuszczenia.

Oceniania technologia medyczna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Oceny dokonano w perspektywie płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent), uwzględniającej koszty ponoszone przez chorych.

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Ursopol dotyczą refundacji, obu opakowań leku, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę za odpłatnością 30%. Wnioskodawca postuluje we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, z limitem równym cenie (detalicznej) wyższej dawki leku Ursopol (300 mg). Wnioskodawca nie przedstawił

argumentów uzasadniających wybór tego opakowania, jako podstawy limitu. Ponadto wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka, pomimo obecności kamieni.

Oszacowania populacji docelowej dokonano w wariacie epidemiologicznym, kompilującym ze sobą dane dotyczące liczby osób powyżej 18 r.ż. w Polsce, z częstością występowania pęcherzykowej kamicy żółciowej, która kwalifikuje się do doustnej farmakoterapii (kamica objawowa z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego) oraz spełniającej warunki określone we wnioskowanym wskazaniu.

Wśród założeń analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym, wnioskowany produkt leczniczy będzie refundowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, (w kategorii A1). Oszacowana przez autorów analizy wielkość populacji docelowej w scenariuszu podstawowym wynosi od ok. 18,2 tys. pacjentów w pierwszym roku finansowania do ok. 18,3 tys. chorych w kolejnym roku finansowania leku Ursopol ze środków publicznych.

Na podstawie wykonanych przez autorów analizy obliczeń wykazano, iż w scenariuszu istniejącym zarówno w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywie wspólnej oszacowane wydatki na obserwację chorych z pęcherzykową kamcią żółciową, wyniosą około 1,15 mln zł w 2015 r. oraz 1,16 mln zł w 2016 r.

Według przedłożonych obliczeń Wnioskodawcy, całkowite wydatki płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związane z rozpoczęciem refundacji produktu leczniczego Ursopol w scenariuszu nowym, wyniosą łącznie 17,6 mln zł w pierwszym oraz 27,7 mln zł, w drugim roku refundacji wnioskowanego leku. Koszt inkrementalny wynikający z wprowadzenia scenariusza nowego w porównaniu do scenariusza obecnie istniejącego w perspektywie płatnika publicznego wyniesie 16,4 mln zł w 2015 r. oraz 26,5 mln zł w 2016 r.

Natomiast na podstawie wyników, uzyskanych w perspektywie wspólnej przez autorów AWB, scenariusz nowy, związany z refundacją ze środków publicznych leku Ursopol, będzie wiązał się z wydatkami rządu od 32,8 mln zł w pierwszym roku do 52,1 mln zł w drugim roku refundacji, co spowoduje, że koszty inkrementalne w tej perspektywie wyniosą: 31,6 mln zł w 2015 r. oraz 51,0 mln zł w 2016 r.

Ze względu na fakt, iż opakowanie Ursopol o niższej dawce kwasu ursodeoksycholowego (Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124), zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 2 Ustawy o refundacji, kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej, oraz przyjęcie przez Wnioskodawcę w przedłożonej AWB założenia o 30% poziomie odpłatności dla obu dawek, w tym dla wspomnianej powyżej dawki 150 mg, w AWA zdecydowano się przedstawić wyniki oszacowań własnych Agencji. W obliczeniach tych założono odpłatność ryczałtową dla opakowania Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124 oraz 30% poziom odpłatności dla opakowania Ursopol 300 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798223 – (tak jak ma to miejsce w AWB Wnioskodawcy). Wyniki powyższych obliczeń AOTM wykazały, iż koszty ponoszone w perspektywie NFZ będą wyższe: o ok. 19,7 mln zł w 2015 r. i o ok. 31,8 mln zł w 2016 r., co stanowi wzrost o odpowiednio: 3,3 mln zł i 5,3 mln zł, w stosunku do oszacowań wykonanych przez wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W odnalezionych zagranicznych rekomendacjach klinicznych zaleca się ograniczone stosowanie terapii kwasem ursodeoksycholowym u pacjentów ze zdiagnozowaną kamcią żółciową. Rekomendacje wskazują na potencjalną możliwość zastosowania leczenia doustnego, mającego na celu rozpuszczenie złożeń żółciowych (*NICE 2014*¹⁸). Zaleca się stosowanie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne (*AAFP 2005, BCMA 2001*). W Brytyjskich wytycznych z 2013 roku (*AUGIS 2013*) podkreśla się, że nie istnieją żadne dowody wskazujące, iż zastosowanie procedur nieoperacyjnych, takich jak m.in. terapia polegająca na rozpuszczaniu kamieni żółciowych kwasem ursodeoksycholowym, mogłoby przynosić korzyści w całkowitym wyleczeniu kamicy żółciowej.

¹⁸ dokument w opracowaniu, przewidywana data publikacji: październik 2014 r.

12. Źródła

Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

- NICE 2014** Gallstone disease. Diagnosis and management of cholelithiasis, cholecystitis and choledocholithiasis. Clinical Guideline. Draft for Consultation National Institute for Health and Care Excellence 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0657/resources/gallstone-disease-draft-guideline-2> (data dostępu: 10.07.2014 r.)
- AUGIS 2013** Commissioning guide: Gallstone disease. Association of Upper Gastrointestinal Surgeons 2013. <http://www.rcseng.ac.uk/healthcare-bodies/docs/published-guides/gallstones> (data dostępu: 09.07.2014 r.)
- AAFP 2005** Management of Gallstones. American Family Physician Volume 72, Number 4, August 15, 2005. <http://www.aafp.org/afp/2005/0815/p637.pdf> (data dostępu: 09.07.2014 r.)
- BCMA 2001** Treatment of Gallstones in Adults. Guidelines and Protocols. Advisory Committee. BCHealthServices 2001. http://www.spitalmures.ro/files/protocoale_terapeutice/gastro/gallstone.pdf (data dostępu: 09.07.2014 r.)

Analiza kliniczna

- Szczeklik 2012** Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012.
- Dąbrowski 2010** Dąbrowski A. Wielka Interna. Gastroenterologia. Medical Tribune Polska.
- Schoenfield 1990** Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, Casarella W, Caslowitz P, Chumley D, Davis RC, Gillenwater JY, Johnson AC, Jones RS, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. The Dornier National Biliary Lithotripsy Study. N Engl J Med 1990; 323(18):1239-1245.
- Fromm 1983** Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. Gastroenterology. 1983; 85(6):1257-1264.
- Maher 1990** Maher JW, Summers RW, Dean TR, Swift J, Heitshusen D, Quinn G. Early results of combined electrohydraulic shock-wave lithotripsy and oral litholytic therapy of gallbladder stones at the University of Iowa. SURGERY. 1990;108(4):648-654.
- Marks 1994** Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. Dig Dis Sci. 1994;39(9):1981-1984.
- Nakagawa 1977** Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T, Dohi I. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. Lancet. 1977;2(8034):367-369.
- TCGSG 1980** Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double-blind trial. Gastroenterol-ogy. 1980;78:542-548.
- Tuncer 2012** Tuncer I, Harman M, Colak Y, Arslan I, Turkdogan MK. Effect of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans. 2012, Article ID 159438, doi:10.1155/2012/159438
- La Revue Prescrire 2012** Complément de gamme: Acide ursodéoxycholique à 500 mg: pas de progrès. La Revue Prescrire Novembre 2012/tome 32 n° 349 • page 825.
- Prescrire International 2012** Adverse effects. Ursodeoxycholic acid: increased mortality. Prescrire International September 2012/Volume 21 No 130. (data dostępu: 09.07.2014 r.)
- Prescrire International 2002** A second look : ursodeoxycholic acid. Primary biliary Cirrhosis: dashed hopes. Prescrire International June 2002, Volume 11 No 59.
- Prescrire International 1996** New Products: ursodeoxycholic acid. Prescrire International June 1996 Vaolume 5 No 23.

Rekomendacje refundacyjne

- SMC 2013** Product Update: ursodeoxycholic acid 500mg film-coated tablets (Ursofalk®) SMC No: (889/13). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ursodeoxycholic_acid_Ursofalk_Abbreviated_FINAL_July_2_013_amended_22.08.13.pdf (data dostępu 10.07.2014 r.)
- HAS 2013** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 20 mars 2013. URSOLVAN 200 mg, gélule B/30 (CIP : 34009 323 407 5-0). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12329_URSOLVAN_RI_avis2_CT12329.pdf (data dostępu: 10.07.2014 r.)
- HAS 2007** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 7 novembre 2007. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 1er décembre 2006 (JO du 21 décembre 2006) URSOLVAN 200 mg, gélule Boite de 30 gélules (CIP : 323 407-5). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4808_ursolvan_.pdf (data dostępu: 10.07.2014 r.)

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet

- Cook 1994** Cook J, Richardson J, Street A. A cost utility analysis of treatment options for gallstone disease: methodological issues and results. Health Econ 1994; 3(3):157-168
- Fromm 1983** Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. Gastroenterology. 1983; 85(6):1257-1264.
- Gąsiorowska 2013** Gąsiorowska A. Kamica żółciowa i zapalenie dróg żółciowych. W: Gajewski P. (red) Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 1020-1027.

Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Samoocena stanu zdrowia w Polsce – wyniki polskiego badania ewaluacyjnego kwestionariusza EQ-5D. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2010; 120 (7-8).
Habior 2011	Habior A. Kwas ursodeoksycholowy w cholestatycznych chorobach wątroby – w jakich sytuacjach jest skuteczny? Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases: current status. <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2011, tom 3, nr 2, 79–87
Hsu 2013	Hsu C-T, Liao Y, Liu J-H, Tung T-H. The clinical investigation of disparity of utility values associated with gallstone disease: a pilot study. <i>Gastroenterol Res Pract.</i> 2013;2013:216957.
Jaffe 1993	Jaffe PE. Gallstones. Who are good candidates for nonsurgical treatment? <i>Postgrad Med.</i> 1993;94(6):45-52; 57.
Kalina 1992	Kalina Z, Szwed Z, Wanat-Wiśniewska M, Waleczek J, Hausner L, Tokarz D. Epidemiology of cholelithiasis among professionally active persons in the Katowice province. <i>Wiad Lek.</i> 1992;45(7-8):251-254.
Larsen 2007	Larsen TK, Qvist N. The influence of gallbladder function on the symptomatology in gallstone patients, and the outcome after cholecystectomy or expectancy. <i>Dig Dis Sci.</i> 2007;52(3):760-763.
Lirussi 1999	Lirussi F, Nassuato G, Passera D, Toso S, Zalunardo B, Monica F, Virgilio C, Frasson F, Okolicsanyi L. Gallstone disease in an elderly population: the Silea study. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 1999;11(5):485-491.
Marks 1994	Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. <i>Dig Dis Sci.</i> 1994;39(9):1981-1984.
Nowakowska-Duława 2001	Ewa Nowakowska-Duława, Andrzej Nowak: Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób dróg żółciowych (<i>Progress in the diagnosis and treatment of the biliary tract diseases</i>). <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 2/2001, s. 3-13
Pachmann 2013	Pachmann C, Groger G, Rosien U. Kamica żółciowa W: Layer P, Rosien U. <i>Gastroenterologia praktyczna</i> Tom 2. Wyd. Urban & Partner, 2013
Reshetnyak 2012	Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. <i>World J Hepatol.</i> 27 2012;4(2):18–34.
Schoenfield 1990	Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, Casarella W, Caslowitz P, Chumley D, Davis RC, Gillenwater JY, Johnson AC, Jones RS, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. The Dornier National Biliary Lithotripsy Study. <i>N Engl J Med</i> 1990; 323(18):1239-1245.
Tomecki 1995	Tomecki R, Dzieniszewski J, Gerke W, Kalina Z, Marlicz K, Maliszewska E, Mandat A, Szwed Z, Tarnowska M, Butruk E. Cholecystolithiasis in the urban population of Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 1995;94(3):243-249.
Weinstein 1990	Weinstein MC, Coley CM, Richter JM. Medical management of gallstones: a cost-effectiveness analysis. <i>J Gen Intern Med.</i> 1990;5(4):277-284.

13. Załączniki

- Zal. 1. Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego; Analiza kliniczna; [redacted]; Wersja 1.0; Aestimo s.c.; Kraków 2014;
- Zal. 2. Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego; Analiza ekonomiczna, wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna; [redacted]; Wersja 1.01; Aestimo s.c.; Kraków 2014.