

Rekomendacja nr 75/2015

z dnia 25 września 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum, kapsułki, 250 mg, 90 kaps. we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum, kapsułki, 250 mg, 90 kaps. we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, w ramach odrębnej grupy limitowej, z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla objęcia terapii lekiem Proursan finansowaniem ze środków publicznych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Proursan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby. Wnioskowanie opiera się na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej (niska jakość metodologiczna, niewielkie populacje osób badanych, względnie krótki czas obserwacji), w związku z czym wskazać także należy, że niepewność przedstawionych oszacowań jest wysoka.

Oszacowania analizy klinicznej wskazują, że terapia może być opłacalna, ale ze względu na ograniczenia wiarygodności założeń dotyczących spodziewanych efektów zdrowotnych (modelowanie dla punktów końcowych bez różnic istotnych statystycznie w analizie klinicznej) wynik ten może nie być powtórzony po objęciu leku refundacją ze środków publicznych. Z uwagi na fakt, że jest to terapia dodana do istniejącego schematu terapeutycznego niezależnie od efektu zdrowotnego, koszt terapii jest kosztem dodatkowym.

Analiza wpływu na budżet płatnika wskazuje na dodatkowe wydatki z tytułu refundacji przedmiotowej terapii wysokości kilku milionów złotych. Wobec wątpliwości co do potencjalnych efektów zdrowotnych oraz wątpliwości co do potencjalnej wielkości populacji docelowej, prognozowane wydatki nie są uzasadnione.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Proursan (Acidum Ursodeoxycholicum), 250 mg, 90 kapsułek, kod EAN 5909991203924, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Pierwotna marskość żółciowa wątroby (PBC – ang. *primary biliary cirrhosis*) jest przewlekłą chorobą o etiologii autoimmunologicznej przebiegającą z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. PBC charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA) we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby.

Podstawowe objawy to: przewlekłe zmęczenie, świąd skóry. W niektórych przypadkach bez aktywnego leczenia PBC ulega przez wiele lat minimalnej progresji, a czasem pomimo zastosowanej terapii w ciągu kilku lat rozwija się marskość wątroby.

Choroba ta nie występuje u dzieci. Znaczącą większość stanowią kobiety w wieku 50-70 lat. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce chorobowość PBC wynosi 150-300/1 mln mieszkańców, z czego 70% pacjentów ma początkowe stadium choroby.

Odsetek chorych bez istotnych objawów klinicznych ocenia się na 20-60%, w zależności od zastosowanych kryteriów. Czas trwania fazy bezobjawowej jest trudny do oceny. Średni okres przeżycia chorych bez objawów klinicznych jest taki jak w populacji ogólnej; w przypadkach objawowych jest natomiast znamienne krótszy. Marker rokowania stanowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, stężenie bilirubiny

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą.

Mukowiscydoza (CF – ang. *Cystic fibrosis*) jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze i dotyczy głównie układów oddechowego i pokarmowego. Na skutek choroby powstają w wątrobie ogniska stłuszczenia (ok. 70% dorosłych chorych) i dochodzi u około 10-20% pacjentów do powstania ognisk marskości żółciowej. Pęcherzyk żółciowy jest mały (ok. 25%) i u 10% chorych zawiera złogi. Jest ona dziedziczona autosomalnie recesywnie. Około 2-5% białej populacji stanowią nosiciele 1 zmutowanego allele. Częstość występowania wyniosła 1 na 2500-3500 urodzeń. Jest to choroba nieuleczalna, za pomocą leczenia można spowolnić progresję choroby. Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie wśród osób rasy białej. W Polsce żyje około 1500 chorych na mukowiscydozę, w tym około 500 dorosłych. Ogniska marskości żółciowej występują u 10-15% chorych.

Omawiane wskazanie dotyczy uszkodzenia związanego z nieprawidłowym wydzielaniem żółci, pogrubienie woreczka żółciowego i zatykanie się przewodów żółciowych (CFALD – ang. *Cystic fibrosis-associated liver disease*), które powstaje na skutek progresji mukowiscydozy. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja z tym wskazaniem wynosi około 500 pacjentów.

Rokowanie u chorób z mukowiscydozą jest zależne od stopnia upośledzenia wydzielania oraz wieku w którym się ujawni. Choroba wątroby i dróg żółciowych jest najczęstszą przyczyną śmierci oprócz przyczyn płucnych (trzecią po chorobach płuc i powikłaniach po przeszczepie). Według danych wnioskodawcy w przypadku transplantacji wątroby w mukowiscydozie rok po przeszczepie przeżywa około 75% do 80% pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie ze złożonym wnioskiem, proponowane leczenie stanowiłoby terapię dodaną do aktualnie stosowanej, dlatego też brak jest aktualnie technologii, która stanowiłaby komparator dla wnioskowanej. Elementem alternatywnej technologii medycznej jest naturalny przebieg choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA – ang. *ursodeoxycholic acid*) 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 cholesterolem.

Proursan jest zarejestrowany w czterech wskazaniach:

- 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;
- pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby;
- zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci;
- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Natomiast wnioskowane wskazania to:

- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą;
- pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.

Wnioskowane wskazanie dotyczące PBC, pokrywa się z rejestracyjnym. Natomiast wskazanie dotyczące CFALD, obejmują większą populację niż podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, gdyż nie posiada ograniczeń wiekowych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego uwzględniono dwa najnowsze przeglądy systematyczne. Oba zostały przygotowane przez The Cochrane Collaboration:

- Rudic 2012 – publikacja dotyczyła zastosowania UDCA u chorych na PBC. Uwzględniała wyniki 16 randomizowanych badań klinicznych (obejmujących 1447 pacjentów). Wśród wniosków z przeglądu wskazuje się na słabość metodologiczną części badań włączonych do analizy, brak wpływu na śmiertelność i śmiertelność lub przeszczep wątroby oraz poprawę parametrów laboratoryjnych i histologicznych wątroby u pacjentów przyjmujących UDCA.
- Cochrane 2014 – publikacja dotyczyła zastosowania UDCA u chorych na CFALD. Uwzględniała wyniki z 3 randomizowanych badań klinicznych (obejmujących 118 pacjentów). Autorzy przeglądu wskazują na słabość metodologiczną włączonych badań. Wśród wniosków przeglądu autorzy wskazują na brak znaczącego wpływu leczenia UDCA na pacjentów z mukowiscydozą. Wykazano jedynie wpływ UDCA na normalizację podwyższonych parametrów dotyczących enzymów wątrobowych w porównaniu z placebo.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 13 randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności wnioskowanej substancji w pierwotnej żółciowej marskości wątroby:

- Battezzati 1993 – 5 na 5 punktów w skali Jadad, czas obserwacji: 6-mcy, liczba osób włączonych do badania N=88 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Combes 1995 – 5 punktów, 2 lata, 151 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Eriksson 1997 – 3 punkty (brak 2 punktów za brak opisu randomizacji i opisu zaślepienia), 2 lata, 116 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Heathcote 1994 – 5 punktów, 2 lata, 222 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Hwang 1993 – 4 punkty (brak 1 punktu za brak opisu randomizacji), 3 miesiące, 12 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Leuschner 1989 – 4 punkty (brak opisu randomizacji), 9 miesięcy, 20 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Lindor 1994 – 5 punktów, średnio 2 lata, 180 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Oka 1990 – 4 punkty (brak opisu randomizacji), 24 tygodnie, 45 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Papatheodoridis 2002 – 2 punkty (brak zaślepienia, brak opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania), mediana wynosiła 7,3 roku w grupie badanej i 8,1 roku w grupie kontrolnej, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Pares 2000 – 4 punkty (brak opisu randomizacji), mediana czasu obserwacji wynosiła 3,4 roku, 192 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Poupon 1991 – 3 punkty (brak opisu randomizacji i zaślepienia), 2 lata, 146 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Turner 1994 – 4 punkty (brak opisu randomizacji), 2 lata, 46 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Vuoristo 1995 – 3 punkty (brak opisu randomizacji i zaślepienia), 2 lata, 90 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;

W ramach przedstawionej analizy klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych takich jak:

- zgon;
- przeszczep wątroby;

- zgon lub przeszczep wątroby;
- zgon związany z chorobami wątroby;
- zgon niezwiązany z chorobami wątroby;
- zgon związany z chorobami lub przeszczep wątroby;
- przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby;
- 5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby;
- 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby;
- niepowodzenie leczenia;
- pogorszenie oceny objawów choroby;
- hepatomegalia;
- splenomegalia;
- przebarwienia skóry;
- wodobrzusze;
- encefalopatia;
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- rozwój żylaków;
- krwawienia z żylaków, wodobrzusze, encefalopatia;
- eskalacja żylaków;
- pęknięcie żylaków przełyku;
- uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego;
- ocena żółtaków na koniec badania;
- zmiana oceny samopoczucia wg VAS od wartości początkowych;
- zapalenie stawów;
- zespół Sjögrena;
- zespół Raynauda;
- zespół CRST;
- zespół Sicca;
- zespół Raynauda;
- zapalenie stawów;
- zapalenie tarczycy;
- zespół Sicca;
- zespół Raynauda;
- zapalenie stawów;
- pogorszenie stanu histologicznego w skali I-IV;
- brak zmian stanu histologicznego;

- poprawa stanu histologicznego w skali I-IV;
- progresja histologiczna o 2 stopnie;
- osiągnięcie IV stopnia zaawansowania;
- subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 mies. po przerwaniu;
- świąd;
- pogorszenie stopnia świądu;
- brak zmian stopnia świądu;
- poprawa stopnia świądu;
- zmęczenie;
- pogorszenie stopnia zmęczenia;
- brak zmian stopnia zmęczenia;
- poprawa stopnia zmęczenia;
- znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu;
- ocena świądu na koniec badania;
- ocena zmęczenia na koniec badania;
- postać jawna choroby;
- dekompensacja marskości wątroby;
- ocena stopnia zaawansowania histologicznego na koniec badania w skali I-IV;
- pogorszenie zwłóknienia;
- pogorszenie zapalenia żyły wrotnej;
- pogorszenie zapalenia zrazików;
- pogorszenie proliferacji przewodników;
- brak zmian zwłóknienia;
- brak zmian zapalenia żyły wrotnej;
- brak zmian zapalenia zrazików;
- brak zmian proliferacji przewodników;
- brak zmian deficytu dróg żółciowych;
- poprawa zwłóknienia;
- poprawa zapalenia żyły wrotnej;
- poprawa zapalenia zrazików;
- poprawa zwyrodnienia balonowego;
- poprawa proliferacji przewodników;
- poprawa deficytu dróg żółciowych;
- ocena zapalenia żyły wrotnej;
- ocena martwicy płacikowej;

- ocena proliferacji przewodników;
- ocena cholestazy;
- zmiana oceny zapalenia żyły wrotnej;
- zmiana oceny rozlania (ang. *spillover*; liczba komórek zapalnych na granicy żyły wrotnej);
- zmiana oceny martwicy kęsowej;
- zmiana oceny proliferacji dróg żółciowych;
- zmiana oceny zwłóknienia żyły wrotnej;
- poziom fosfatazy alkalicznej w normie;
- stężenie bilirubiny <20 µmol/l;
- dodatnie przeciwciała mitochondrialne (AMA);
- dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA);
- dodatnie przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (SMA);
- aktywność dehydrogenazy glutaminianowej;
- stężenie cholesterolu HDL;
- stężenie cholesterolu LDL;
- stężenie trójglicerydów;
- stężenie albumin;
- stężenie prealbumin;
- wskaźnik protrombinowy;
- wskaźnik trombinowy;
- stężenie IgG;
- stężenie IgA;
- stężenie gamma globulin;
- stężenie hemoglobiny;
- płytki krwi;
- stężenie karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I w surowicy;
- stężenie karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I w surowicy;
- stężenie aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III w surowicy;
- zmiana stężenia cholesterolu HDL;
- zmiana stężenia trójglicerydów;
- zmiana stężenia albumin;
- zmiana wskaźnika protrombinowego;
- zmiana stężenia IgG;
- zmiana stężenia IgM;
- stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy;

- stężenie kwasu lithocholowego w surowicy;
- stężenie kwasów żółciowych w surowicy;
- stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pomięciem UDCA;
- udział kwasu dezoksycholowego w kw. żółciowych;
- udział kwasu lithocholowego w kw. żółciowych;
- udział kwasu sulfolithocholowego w kw. żółciowych;
- stopień przestrzegania zaleceń.

Metaanaliza badań wykazała istotną statystycznie przewagę UDCA nad placebo (RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne; RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk; NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego; MD – ang. *mean difference*, różnica średnich):

- brak zmian oceny objawów choroby – RR=0,55 [0,38; 0,79] RD=-0,31 [-0,49; -0,14]; NNT=4 [3; 8];
- poprawa oceny objawów choroby – RR=2,72 [1,52; 4,85]; RD=0,34 [0,17; 0,50]; NNT=3 [2; 6];
- rozwinięcie marskości wątroby – RD=-0,43 [-0,80; -0,06]; NNT=3 [2; 17];
- obecność żylaków przetyku – RR= 0,27 [0,11; 0,72]; RD=-0,42 [-0,67; -0,18]; NNT=3 [2; 6];
- żółtaczka – RR=0,36 [0,14; 0,91];
- zapalenie tarczycy – RD=-0,07 [-0,14; -0,003]; NNT=14 [7; 334];
- silne zmęczenie lub świąd – RR=0,50 [0,26; 0,97]; RD=-0,14 [-0,27; -0,01]; NNT=8 [4; 85];
- pogorszenie stanu histologicznego w skali 0-18 – RR=0,41 [0,22; 0,77]; RD=-0,29 [-0,47; -0,11]; NNT=4 [3; 10]
- poprawa stanu histologicznego w skali 0-18 – RR=1,94 [1,15; 3,26]; RD=0,27 [0,08; 0,46]; NNT=4 [3; 13];
- ocena histologiczna na koniec badania w skali 0-18 – MD=-1,90 [-3,55; -0,25];
- podwojenie stężenia bilirubiny – RR=0,26 [0,14; 0,51]; RD=-0,21 [-0,30; -0,12]; NNT=5 [4; 9];
- poziom ALT i/lub AST w normie – RR=24,00 [1,50; 384,18]; RD=0,50 [0,29; 0,71]; NNT=2 [2; 4];
- poziom γ -glutamylotransferazy w normie – RD=0,23 [0,04; 0,41]; NNT=5 [3; 23];
- wzrost lub brak zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej – RR=0,46 [0,25; 0,86]; RD=-0,35 [-0,61; -0,10]; NNT=3 [2; 11];
- zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowej – RR=2,01 [1,10; 3,69]; RD=0,35 [0,10; 0,61]; NNT=3 [2; 11];
- stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ – MD=-8,95 [-14,93; -2,98];
- aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l – MD=-342,00 [-424,89; -259,10];
- aktywność ALT, IU/l – MD=-28,59 [-49,21; -7,97];
- aktywność AST, IU/l – MD=-35,40 [-44,42; -26,37];
- aktywność γ -glutamylotransferazy, IU/l – MD=-287,98 [-349,44; -226,51];
- stężenie cholesterolu, mmol/l – MD=-0,54 [-0,85; -0,23];

- stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano – MD=-970,00 [-1618,87; -321,13];
- stężenie IgM, g/l – MD=-1,65 [-2,37; -0,93];
- stężenie peptydu prokolagenu typu III, ng/ml – MD=-4,50 [-8,65; -0,35];
- złożony indeks biochemiczny – MD=-0,20 [-0,31; -0,09];
- zmiana stężenia bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ – MD=-4,21 [-5,82; -2,61];
- zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej, IU/l – MD=-383,13 [-515,26; -251,00];
- zmiana aktywności ALAT, IU/l – MD=-27,53 [-49,10; -5,96];
- zmiana aktywności AspAT, IU/l – MD=-61,88 [-121,69; -2,07];
- zmiana aktywności γ -glutamylotransferazy, IU/l – MD=-335,80 [-439,72; -231,87];
- zmiana stężenia cholesterolu, mmol/l – MD=-1,55 [-2,17; -0,93];
- ocena ryzyka w skali Mayo na koniec badania – MD=-0,25 [-0,48; -0,02];
- ocena ryzyka w skali Mayo – zmiana od wart. początkowych – MD=-0,63 [-0,87; -0,39];
- pogorszenie zwyrodnienia balonowatego – RR=0,50 [0,31; 0,81]; RD=-0,17 [-0,28; -0,06]; NNT=6 [6; 18];
- pogorszenie deficytu dróg żółciowych – RR=0,65 [0,46; 0,92]; RD=-0,16 [-0,29; -0,04]; NNT=7 [4; 28];
- brak zmian zwyrodnienia balonowatego – RR=1,25 [1,03; 1,52]; RD=0,14 [0,02; 0,27]; NNT=7 [4; 51];
- ocena martwicy kęsowej – MD=-0,56 [-0,98; -0,14];
- ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej – MD=0,23 [0,10; 0,36];
- stężenie UDCA w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ – MD=15,10 [10,48; 19,72];
- stężenie kwasu cholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ – MD=-4,02 [-7,00; -1,04];
- stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ – MD=-2,95 [-5,74; -0,15];
- udział kwasu cholowego w kw. żółciowych – MD=-25,70% [-30,15; -21,26];
- udział kwasu chenodeoksycholowego w kw. żółciowych – MD=-10,16% [-13,10; -7,23];
- udział UDCA w kw. żółciowych – MD=40,61% [32,24; 48,97];
- udział niezidentyfikowanych substancji w kw. żółciowych – MD=-1,80% [-2,92; -0,68];
- % sprzężenia kwasu cholowego z glicyną – MD=17,00 [12,99; 21,01];
- % sprzężenia kwasu chenodeoksycholowego z glicyną – MD=17,00 [12,40; 21,60];
- % sprzężenia kwasu lithocholowego z glicyną – MD=15,00 [8,84; 21,16];
- żółtaki – RD=-0,10 [-0,19; -0,01]; NNT=11 [6; 159];
- ocena przebarwień na koniec badania – MD=-0,30 [-0,58; -0,02].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie wnioskowanej technologii w porównaniu z placebo.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotycząca wskazania CFALD została oparta na 3 randomizowanych badaniach klinicznych:

- Colombo 1996 – 4 punkty (brak opisu zaślepienia), 1 rok, 55 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- Merli 1994 – 1 punkt (brak opisu randomizacji, brak zaślepienia, brak opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania), 6 miesięcy, 19 pacjentów przyjmowało wnioskowaną interwencję, 19 pacjentów przyjmowało placebo, brak danych odnośnie postawionej hipotezy;
- O'Brien 1992 – 3 punkty (brak zaślepienia i brak opisu zaślepienia), 6 miesięcy, 12 osób, brak danych odnośnie postawionej hipotezy.

We wszystkich wymienionych badaniach wnioskowaną interwencję porównywano z placebo bądź z naturalnym przebiegiem choroby.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały różnic dla punktów końcowych:

- masa ciała na koniec okresu obserwacji;
- procentowy wzrost masy ciała;
- percentyl masy ciała na koniec okresu obserwacji;
- grubość fałdu podłopatkowego na koniec okresu obserwacji;
- grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia na koniec okresu obserwacji;
- obwód mięśni ramienia na koniec okresu obserwacji;
- zmiana stężenia GGTP;
- stężenie GGTP na koniec okresu obserwacji;
- zmiana stężenia 5-nukleotydyazy;
- stężenie 5-nukleotydyazy na koniec okresu obserwacji;
- zmiana stężenia AST;
- stężenie AST na koniec okresu obserwacji;
- stężenie ALP na koniec okresu obserwacji;
- zmiana stężenia ALT;
- stężenie ALT na koniec okresu obserwacji;
- stężenie bilirubiny na koniec okresu obserwacji;
- stężenie albumin na koniec okresu obserwacji;
- wskaźnik INR na koniec okresu obserwacji;
- zmiana dobowego wydalania tłuszczu;
- liczba dostarczanych kcal/24h na koniec okresu obserwacji;
- białko dostarczane na koniec okresu obserwacji;
- E45 na koniec okresu obserwacji;
- E60 na koniec okresu obserwacji;

- wskaźnik eliminacji z osocza ICG na koniec okresu obserwacji;
- wskaźnik retencji ICG po 20 min na koniec okresu obserwacji;
- zmiana stężenia CA;
- stężenie CA na koniec okresu obserwacji;
- zmiana stężenia CDCA;
- stężenie CDCA na koniec okresu obserwacji;

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z istotnym statystycznie wpływem na:

- zmiana oceny SKS - względem wartości początkowej MD=3,00 [0,32; 5,68];
- zmiana stężenia prealbumin – MD=-19,00 mg/dl [-34,81; -3,19];
- zmiana stężenia UDCA – MD=5,30 $\mu\text{mol/l}$ [1,90; 8,70];
- stężenie UDCA na koniec okresu obserwacji – MD=1,00 $\mu\text{mol/l}$ [0,94; 1,06];

W badaniu Colombo 1996 nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie 12 miesięcznej obserwacji. Biegunkę i/lub przejściowy ból brzucha raportowano u 2 chorych leczonych UDCA i placebo. U 1 chorego w grupie UDCA raportowano gorączkę i ból brzucha, które nie wymagały leczenia ani zmiany schematu leczenia. W badaniu O'Brien 1992 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w trakcie obserwacji. W publikacji badania Merli 1994 nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa UDCA.

W interpretacji wyników analizy klinicznej należy mieć na względzie, iż:

- we wskazaniu pierwotna marskość żółciowa najwyższa wartość mediany czasu obserwacji wyniosła 7,3 roku, a we wskazaniu dotyczącym mukowiscydozy - 1 rok. W obu przypadkach czas ten nie był wystarczający do pełnej oceny skuteczności terapii ze względu na powolny rozwój choroby;
- we wskazaniu dotyczącym mukowiscydozy, głównym punktem końcowym świadczącym o skuteczności wnioskowanej terapii jest różnica w ocenie w skali Shwachmana i Kulczyckiego. Jednakże interpretując ten wynik należy mieć świadomość, że skala ta przyjmuje wartości od 20 do 100. Dodatkowo na początku badania średnia wartość początkowa pacjentów otrzymujących UDCA wynosiła 79 punktów, a u osób w grupie kontrolnej 76 punktów.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie klinicznej na niepewność oszacowań wpływa:

- większość omawianych badań cechowała średnia wiarygodność metodologiczna (średnia wartość w skali Jadad wynosiła 3,9 pkt), najczęściej utrata punktów związana była z brakiem opisu randomizacji;
- w badaniach dotyczących mukowiscydozy wyniki obserwowano na grupie 40 pacjentów przyjmujących wnioskowaną technologię;
- w analizowanych badaniach stosowano różne definicje niepowodzenia leczenia oraz korzystano z różnych metod oceny stanu histologicznego;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, porównującą zastosowanie Proursanu z placebo, z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Horyzont czasowy analizy wynosił 46 lat (do osiągnięcia przez pacjenta 100 lat).

W ramach oszacowań uwzględniono następujące koszty:

- koszt Proursanu;
- koszt transplantacji i opieki potransplantacyjnej;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt monitorowania pacjentów.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że wnioskowana technologia z perspektywy płatnika publicznego jest terapią tańszą i skuteczniejszą co czyni ją dominującą. Natomiast ICUR z perspektywy wspólnej wynosi 6730,55 PLN. Różnica we wnioskowaniu w zależności od przyjętej perspektywy wynika z 30% odpłatności ze strony pacjenta. Przy uwzględnieniu wartości ICUR wyliczonej przez wnioskodawcę, cena progowa wynosi:

- 302,74 PLN z perspektywy NFZ;
- 301,91 PLN z perspektywy wspólnej.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę efektywności kosztów, gdzie wynik przedstawiał koszt uzyskania 1 pkt. w skali Schwachmana i Kulczyckiego. Przyjęto 1 roczny horyzont czasowy, a wyniki podano z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego. Uwzględniono jedynie koszty Proursanu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, omawiana technologia jako terapii dodana do standardowego leczenia jest droższa i skuteczniejsza. Wyniki wskazują, że ICER wynosi:

- 260 PLN z perspektywy NFZ;

- 371 PLN z perspektywy wspólnej.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna cechują dwa ograniczenia wiarygodności oszacowań:

- dla wskazania PBC, analizę ekonomiczną wnioskodawca oparł na skuteczności klinicznej w zakresie odsetka transplantacji i śmiertelności, jednakże metaanaliza przedstawiona w analizie klinicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Agencja w ramach obliczeń własnych przeprowadziła analizę wrażliwości wykorzystując skrajne różnice w skuteczności Poursanu (na podstawie 95% CI dla prawdopodobieństwa wg rozkładu beta). Przy przyjęciu wartości stanowiących o najniższej skuteczności UDCA, wnioskowana technologia jako terapii dodana do standardowego leczenia okazał się droższa i mniej skuteczna. Co oznacza, że jest terapią zdominowaną;
- wynik analizy ekonomicznej dotyczącej CFALD przedstawia koszt uzyskania 1 pkt. w skali Schwachmana i Kulczyckiego, podobnie jak w przypadku interpretacji analizy klinicznej, wynik ten należy interpretować mając świadomość, że skala ta przyjmuje wartości od 20 do 100. Dodatkowo na początku badania średnia wartość początkowa pacjentów otrzymujących UDCA wynosiła 79 punktów, a w osób u grupie kontrolnej 76 punktów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanymi.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił finansowe skutki objęcia refundacją Poursanu we wskazaniach:

- leczenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD);
- pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

W analizie podstawowej, wnioskodawca założył liczebność populacji wynoszącą 6 060 pacjentów z PBC oraz 420 z CFALD. Obliczenia zostały przedstawione w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy

płatnika publicznego oraz wspólnej. W analizie uwzględniono jedynie koszt nabycia preparatów zawierających UDCA.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami objęcie refundacją preparatu Proursan zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami wiązać się będzie z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 7,7 mln PLN w 1 roku oraz 8,6 mln PLN 2 roku analizy.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje niepewność oszacowań wynikająca z:

- braku rzetelnych danych statystycznych pozwalających oszacować populację chorych z PBC;
- w swoich analizach wnioskodawca oszacował populację biorąc pod uwagę jedynie chorobowość pomijając zapadalność, przez co oszacowania wpływu na budżet mogą być zaniżone.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na objęciu refundacją odpowiedników dla etanercept.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, oszczędności przedstawione w analizie pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków ze strony płatnika publicznego związanych z objęciem refundacją wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia PBC: Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG) 2013, Mayo Clinic 2014, Intractable Hepatobiliary Disease Study Group 2014, American Association for the Study of Liver Diseases 2009, European Association for the Study of the Liver (EASL) 2009, Canadian Liver Foundation.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia CFALD: PTG 2013, Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2013, Royal Brompton & Harefield NHS; Cystic Fibrosis Trust 2011, EASL 2009, European Cystic Fibrosis Society 2009.

Dla obu wskazań wszystkie odnalezione wytyczne wskazywały na kwas ursodeoksycholowy jako metodę leczenia.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania kwasu ursodeoksycholowego:

- Scottish Medicines Consortium 2013 – rekomenduje stosowanie UDCA m. in. w PBC
- Haute Autorité de Santé (dwie z 2012 i jedna z 2013 roku) – rekomenduje stosowanie UDCA m. in. w PBC oraz CFALD
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2008 – rekomenduje stosowanie UDCA jednakże brak jest informacji o wskazaniu

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Proursan 250 mg / 90 kaps. nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.07.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2156.1.2015.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Proursan (kwas ursodeoksycholowy), 250 mg, kapsułki, 90 sztuk (9 blisterów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924 we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 126/2015 z dnia 21 września 2015 roku w sprawie oceny leku Proursan (kwas ursodeoksycholowy), EAN 5909991203924, we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2015 z dnia 21 września 2015 roku w sprawie oceny leku Proursan (kwas ursodeoksycholowy), EAN 5909991203924, we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby
2. Raport Nr: AOTMiT-OT-4350-22/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Proursan® (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Analiza weryfikacyjna.