



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 360/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku

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

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

#### Uzasadnienie

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

## *Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla UDCA w PSC.*

### **Przedmiot zlecenia**

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

Przewodniczący Rady Przejrzystości

### **Tryb wydania opinii**

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

Wykorzystane źródła danych:

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