



IGNORANTIA NOCET

Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E- mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 26.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 26 sierpnia 2022 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4231.20.2022.JS.20 z dnia 5 sierpnia 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 marca 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
4.1. Skuteczność kliniczna	17
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
5. Technika analityczna.....	21
6. Modelowanie.....	21
6.1. Struktura modelu.....	22
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	24
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	30
6.4. Horyzont czasowy w modelu	33
6.5. Dyskontowanie.....	35
7. Analiza kosztów.....	35
7.1. Koszt leków	36
7.1.1. Dawkowanie leków.....	36
7.1.2. Ceny leków	40

7.1.3. Zestawienie kosztów leków	46
7.2. Koszty przepisania i podania leków	47
7.3. Koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych	47
7.4. Koszty leczenia wspomagającego	49
7.5. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	49
7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania	49
7.7. Koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby	50
7.8. Koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby	52
7.9. Koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego	54
7.10. Koszty przeszczepienia wątroby	57
7.11. Koszty opieki potransplantacyjnej	58
7.12. Podsumowanie kosztów	59
8. Założenia i dane wejściowe	59
9. Wyniki analizy	80
9.1. Analiza kosztów-użyteczności wraz z analizą kosztów-efektywności	80
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	84
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	86
10.1. Analiza wartości skrajnych wraz z analizą scenariuszy	86
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	104
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	107
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	108

12. Walidacja modelu	114
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	114
12.2. Walidacja konwergencji.....	116
12.3. Walidacja zewnętrzna	117
13. Ograniczenia i założenia	122
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	125
15. Dyskusja.....	126
16. Załączniki	132
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	132
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	132
16.1.2. Strategia wyszukiwania	133
16.1.3. Selekcja badań.....	134
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	136
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	136
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	143
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	143
16.2.2. Strategia wyszukiwania	144
16.2.3. Selekcja badań.....	145
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	147

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	147
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	148
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	148
17. Spis tabel	152
18. Spis rysunków	157
19. Bibliografia.....	159

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CC	ang. <i>compensated cirrhosis</i> – wyrównana marskość wątroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DCC	ang. <i>decompensated cirrhosis</i> – niewyrównana marskość wątroby
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej
EUR	euro
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GGN	górną granicę normy
HCC	ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> – rak wątrobowokomórkowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OCA	ang. <i>obeticholic acid</i> – kwas obetycholowy
PBC	ang. <i>primary biliary cholangitis</i> – pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RFA	ang. <i>radiofrequency ablation</i> – ablacja prądem wysokiej częstotliwości
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
Sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TABE	ang. <i>transarterial chemoembolization</i> – chemoembolizacja tętniczna
UDCA	ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> – kwas ursodeoksycholowy

Skrót	Rozwinięcie
USD	ang. <i>United States dollar</i> - dolar amerykański
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kwasu obetycholowego (Ocaliva®) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie UDCA lub nietolerancję UDCA oraz niedostateczną odpowiedź na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Oprócz kwasu obetycholowego jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym w terapii chorych na PBC (ang. *primary biliary cholangitis* – pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych) jest kwas ursodeoksycholowy. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy UDCA nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Chorzy z wnioskowanej populacji, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na UDCA lub brak tolerancji na UDCA mają złe rokowania ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych. Stosowanie **kwasu obetycholowego stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych wymagających dalszego leczenia w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji PBC**, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.


Warto podkreślić, iż PBC jest uznawana za chorobę rzadko występującą, a lek Ocaliva® ma status leku sierociego. Należy zauważyć, iż zgodnie z rekomendacjami Prezesa AOTMiT choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.


METODYKA


W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie kwas obetycholowy stosowany w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii (OCA+UDCA / OCA) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. **najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w ramach którego stosowane są przede wszystkim: UDCA i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.**

Do oceny opłacalności stosowania kwasu obetycholowego względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *POISE* (publikacja *Nevens 2016*), przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby (CC, ang. *compensated cirrhosis*), koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby (DCC, ang. *decompensated cirrhosis*), koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*), koszty przeszczepienia wątroby oraz koszty opieki potransplantacyjnej. 





Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla OCA+UDCA/OCA vs BSC

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Kwas obetycholowy (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) jest pierwszą terapią dedykowaną dorosłym chorym z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i opóźnienie progresji PBC. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Ocaliva®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie kwasu obetycholowego z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

Finansowanie kwasu obetycholowego u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kwasu obetycholowego (Ocaliva®) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) lub nietolerancję na UDCA oraz niedostateczną odpowiedź na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia,

Interwencja:

- ⊕ kwas obetycholowy (OCA) stosowany w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA (OCA+UDCA/OCA),

Komparator:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC), głównie w postaci kwasu ursodeoksycholowego (UDCA),

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie,
 - ⊕ lata życia,
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla OCA stosowanego w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA względem najlepszego leczenia wspomagającego (głównie w postaci UDCA) stosowanego w Polsce w leczeniu chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność leku Ocaliva® w analizowanym wskazaniu oraz przy uwzględnionym w niniejszej analizie dawkowaniu (dla grupy chorych z dawkowaniem OCA 5-10 mg) określono na podstawie randomizowanego badania *POISE* (Nevens 2016, EMA 2016) oraz *Hirschfield 2015*, a także przedłużonych badań *Hirschfield 2015* oraz *Trauner 2019* (przedłużenie badania *POISE*).

W ramach faz zaślepionych oceniano punkty końcowe:

- ⊕ złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (aktywność ALP¹ <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN);
- ⊕ pozostałe parametry biochemiczne;
- ⊕ złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ elastografię;
- ⊕ jakość życia.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej oraz komparatora² wykorzystano **złożony pierwszorzędowy punkt końcowy**.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami wskazujące dla korzyść grupy badanej (dla terapii OCA 5-10 mg ok. 46% chorych osiągnęło złożony punkt końcowy) względem grupy kontrolnej (ok. 10% osiągnęło złożony punkt końcowy) (przy niskiej wartości NNT=3 świadczącej o dużej sile interwencji) dla okresu 12 miesięcy obserwacji [Nevens 2016]. Autorzy badania *POISE* zauważyli także, że odpowiedź na leczenie OCA była bardzo szybka, a znamienne statystycznie różnica

¹ ALP - ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza zasadowa, GGN – górna granica normy

² Na podstawie badania *POISE* dla porównania OCA+BSC vs PLC+BSC. W dalszej części analizy dla ramienia komparatora stosowano skrót BSC.

(wskazująca na korzyść terapii OCA) pomiędzy grupą badaną OCA 5-10 mg a grupą kontrolną PLC wystąpiła już w 2. tyg. badania i odnotowywano ją podczas każdego kolejnego okresu obserwacji w ramach etapu podwójnie zaślepionego.

Szczegółowe dane dotyczące wszystkich punktów końcowych oraz analiz przeprowadzonych w podgrupach przedstawiono w *Analizie klinicznej*. Zaznaczyć należy, że dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi grupy kontrolnej.

Warto także nadmienić o dowodach potwierdzających skuteczność terapii przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* opisującej otwarte badanie fazy przedłużonej badania *POISE*, wskazujące na utrzymujący się złożony pierwszorzędowy punkt końcowy, występujący u 51,2% chorych stosujących terapię (OCA+PLC). W badaniu zauważono także istotny statystycznie spadek aktywności ALP w czasie 48. miesięcy obserwacji, jak również zmniejszenie wystąpienia ryzyka zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat, wykorzystując skalę GLOBE oraz skalę UK-PBC. Wskazano, że redukcja ryzyka po maksymalnie 48 miesiącach terapii względem wartości początkowych wynosiła 0,44% w skali GLOBE i 0,96% w skali UK-PBC (mediana). Szczegółowe dane dotyczące otwartej fazy przedłużonej zawarto w *Analizie klinicznej*.

W niniejszej analizie do modelowania przebiegu choroby wykorzystano wartości pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie przedstawionej w *Analizie klinicznej* publikacji *Nevens 2016* dla 3., 6. oraz 9. miesiąca obserwacji (dane, które nie zostały wyodrębnione w tekście odczytano z wykresu). Dodatkowo w ramach modelowania wykorzystano dane przedstawione w publikacji *Samur 2017*, w której na podstawie wyników z badania *POISE*, podzielono chorych na 4 podgrupy ze względu na odpowiedź na leczenie określone przy wykorzystaniu biomarkerów - ALP oraz bilirubiny. Na podstawie danych ze wspomnianej publikacji, wykorzystując podział na podgrupy, zróżnicowano także prędkość progresji choroby, w zależności od przyporządkowanego poziomu wskaźników biochemicznych. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 1.
Dane dotyczące skuteczności wykorzystane w niniejszej analizie, które zostały określone na podstawie badania *POISE*

Parametr	OCA+UDCA / OCA	BSC	Źródło
Główny złożony punkt końcowy (normalna bilirubina i ALP \leq 1,67) po 3. m-cach	36,11%	2,63%	Dane odczytane z wykresu – <i>Nevens 2016</i>
Główny złożony punkt końcowy (normalna bilirubina i ALP \leq 1,67) po 6. m-cach	34,30%	6,80%	<i>Nevens 2016</i>
Główny złożony punkt końcowy (normalna bilirubina i ALP \leq 1,67) po 9. m-cach	42,93%	12,02%	Dane odczytane z wykresu – <i>Nevens 2016</i>
Główny złożony punkt końcowy (niskie ryzyko PBC): normalna bilirubina i ALP \leq 1,67 po 12. m-cach	45,70%	9,60%	<i>Analiza kliniczne (Nevens 2016), Samur 2017</i>
Umiarkowane ryzyko PBC: normalna bilirubina i ALP $>$ 1,67 po 12. m-cach	50,00%	69,90%	<i>Samur 2017</i>
Wysokie ryzyko PBC: niewłaściwa bilirubina i ALP \leq 1,67 po 12. m-cach	2,10%	2,50%	<i>Samur 2017</i>
Wysokie ryzyko PBC: niewłaściwa bilirubina i ALP $>$ 1,67 po 12. m-cach	2,20%	18,00%	<i>Samur 2017</i>

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz w analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 32.).

4.2. Profil bezpieczeństwa

W ramach *Analizy klinicznej* wykonano ocenę bezpieczeństwa OCA+BSC w porównaniu z PLC+BSC na podstawie badań randomizowanych - publikacji *Nevens 2016* oraz *Hirschfield 2015*.

W ramach profilu bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony;
- ⊗ zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ ocena nasilenia świądu;
- ⊗ masa ciała.

W trakcie oceny bezpieczeństwa dla grupy z dawkowaniem uwzględnionym w niniejszej analizie, odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą OCA 5-10 mg a PLC na korzyść interwencji kontrolnej. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badanymi dla wyodrębnionych ciężkich zdarzeniach niepożądanych. W przypadku zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie świądu w grupie badanej (OCA 5-10 mg) względem grupy kontrolnej.

W badaniu *POISE* pośród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowano świąd (u 72% chorych), zmęczenie (u 26% chorych), zapalenie nosogardzieli (u 23% chorych) oraz ból głowy (u 19% chorych). W ocenie bezpieczeństwa otwartej fazy przedłużonej badania *POISE* nie odnotowano zgonów związanych ze stosowaniem leku oraz potwierdzono występowanie wymienionych zdarzeń niepożądanych (dodatkowo również odnotowano częste zakażenia dróg moczowych – u 23,3% chorych oraz ból stawów - u 22,3% chorych). Szczegółowe dane dotyczące oceny wskazanych punktów końcowych dla wszystkich grup / podgrup w analizowanych badaniach scharakteryzowano w *Analizie klinicznej*.

Jak wskazano w ocenie bezpieczeństwa lek Ocaliva® ma akceptowalny poziom bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane są w większości przypadków możliwe do opanowania poprzez zastosowanie terapii wspomagających.

Ze względu na istotne statystycznie, liczne przypadki występowania świądu przedstawione w ramach analizy bezpieczeństwa stosowania leku Ocaliva®, w niniejszej analizie postanowiono uwzględnić występowanie tego zdarzenia niepożądanego na podstawie badania *POISE* - publikacji *Nevens 2016*. W poniższej tabeli zawarto dane o częstotliwości występowania świądu uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 2.
Częstotliwość występowania zdarzeń/działań niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie, oszacowane na podstawie badania *POISE*

Zdarzenie/działanie niepożądane	Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane		Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane	
	BSC (N = 73)	OCA 5-10 mg (N = 70)	BSC (N = 73)	OCA 5-10 mg (N = 70)
Świąd	28	39	38,36%	55,71%

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 32.).

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania OCA stosowanego w skojarzeniu z UDCA u dorosłych chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych chorych z nietolerancją UDCA względem BSC (głównie w postaci UDCA) w rozpatrywanym

wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z GUS (Główny Urząd Statystyczny) dotyczących populacji generalnej przyjęto, że prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie.

6.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 180 cyklom (długość jednego cyklu wynosi trzy miesiące). W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 180 cyklom, co przekłada się na 45-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni³). W ramieniu OCA+UDCA/OCA przeżycie po tym okresie wyniosło 0,63%, zaś w ramieniu BSC 0,35%.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono następujące stany:

1. niskie ryzyko PBC,
2. umiarkowane ryzyko PBC,
3. wysokie ryzyko PBC,
4. wyrównana marskość wątroby (CC),
5. niewyrównana marskość wątroby (DCC),
6. rak wątrobowokomórkowy (HCC),
7. przeszczepienie wątroby,
8. zgon (ZGON).

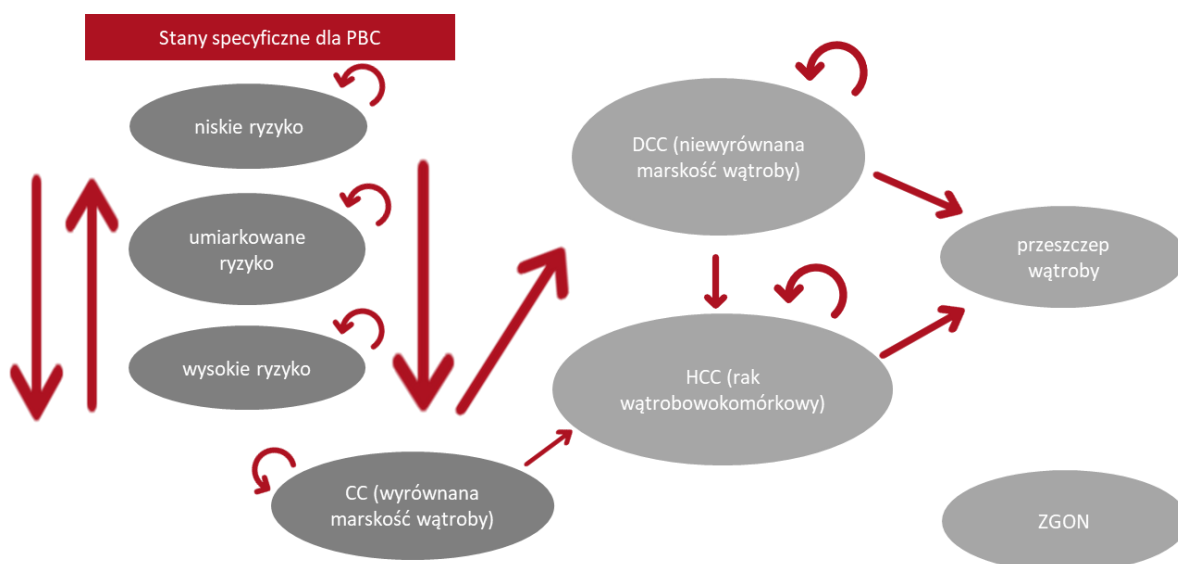
Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 3-miesięcznych (wyniki dotyczące skuteczności leczenia z badania POISE podane były w okresach 3-miesięcznych)

³ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

w horyzoncie dożywotnym. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu, a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej. Z każdego ze stanów można przejść do stanu zgon.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanami początkowymi, czyli stanami, w których chory może pojawić się w modelu, jest stan umiarkowanego lub wysokiego ryzyka PBC. Chorzy stosują leczenie jedną z porównywanych technologii lekowych, znajdują się w tych stanach do odpowiedzi na leczenie (niskie ryzyko PBC) lub dalszej progresji choroby bądź zgonu.

Stany CC, DCC oraz HCC to stany przejściowe. Znajdują się w nim chorzy po progresji choroby PBC. Chory otrzymuje odpowiednie leczenie (czyli albo pozostaje w obecnym stanie: CC, DCC, HCC, albo przechodzi ze stanu CC do stanu DCC bądź do stanu HCC, albo przechodzi ze stanu DCC do stanu HCC) do momentu transplantacji wątroby lub do śmierci.

Stan Przeszczep jest stanem, w którym jakość życia oraz koszty ujawniają się dwojako. Koszty bezpośrednio związane z przeszczepieniem jako zabiegiem (a więc koszty diagnostyki, kwalifikacji, przygotowania, przeprowadzenia samego zabiegu i koszty okołoperacyjne) ujawniają się tylko w jednym cyklu, a następnie występują koszty opieki potransplantacyjnej. Jakość życia chorych również została zróżnicowana na jakość życia w pierwszym roku przeszczepu oraz w kolejnych latach po przeszczepie.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 6.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *POISE* obejmował uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP $< 1,67 \times \text{GGN}$, $\geq 15\%$ redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$ w czasie 12 miesięcy badania. W badaniu *POISE* podane były odsetki chorych z odpowiedzią w 6. oraz 12. miesiącu. Na podstawie wykresu zamieszczonego w wyżej wspomnianym badaniu (publikacja *Nevens 2016*) odczytano również odsetek chorych z odpowiedzią w 3. oraz 9. miesiącu (Tabela 1.).

W związku z powyższym oraz na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej *Samur 2017*, podzielono chorych na cztery kategorie oparte na ich odpowiedzi na leczenie mierzonej za pomocą poziomu bilirubiny i poziomu ALP: normalna bilirubina i ALP $< 1,67 \times \text{GGN}$ (niskie ryzyko PBC), normalna bilirubina i ALP $\geq 1,67 \times \text{GGN}$ (umiarkowane ryzyko PBC); niewłaściwa bilirubina i ALP $\geq 1,67 \times \text{GGN}$ lub ALP $< 1,67 \times \text{GGN}$ (wysokie ryzyko PBC). W analizie *Samur 2017* został przedstawiony rozkład chorych po 12 miesiącach w zależności od przedstawionych powyżej kategorii dotyczących poziomu bilirubiny oraz poziomu ALP,

w ramieniu interwencji i komparatora (na podstawie badania *POISE*). Biorąc pod uwagę, iż rozkład między umiarkowanym i wysokim ryzykiem PBC po 3, 6 i 9 miesiącach będzie taki jak po 12 miesiącach oszacowano rozkład chorych w stanach: niskie ryzyko PBC, umiarkowane ryzyko PBC oraz wysokie ryzyko PBC w pierwszych 12 miesiącach leczenia, w obu rozpatrywanych w analizie ramionach. W ramieniu wnioskowanej interwencji uwzględniono dodatkowo, iż w trakcie trwania pierwszego trzy-miesięcznego cyklu w modelu nastąpi dyskontynuacja (uwzględniono dyskontynuacje na podstawie badania *POISE* dla wszystkich wskazanych w badaniu przyczyn). W związku z przyjęciem w ramieniu wnioskowanej technologii dyskontynuacji, odsetek chorych w stanie umiarkowane i wysokie ryzyko PBC zmniejszył się proporcjonalnie. W tabeli poniżej zestawiono oszacowany rozkład chorych w pierwszych dwunastu miesiącach leczenia, w obu ramionach rozpatrywanych w niniejszej analizie.

Tabela 3.
Rozkład chorych w poszczególnych cyklach, w pierwszych dwunastu miesiącach leczenia, w ramieniu interwencji i komparatora

Cykl	Niskie ryzyko PBC (normalna bilirubina i ALP < 1.67xULN)	Umiarkowane ryzyko PBC (normalna bilirubina i ALP ≥ 1.67xULN)	Wysokie ryzyko PBC* (niewłaściwa bilirubina i ALP < 1.67xULN)	Wysokie ryzyko PBC (niewłaściwa bilirubina i ALP > =1.67xULN)
Wnioskowana technologia				
0	0,00%	92,35%	7,65%	n/d
3	36,11%	49,62%	4,27%	n/d
6	34,30%	51,29%	4,41%	n/d
9	42,93%	43,35%	3,73%	n/d
12	45,70%	40,79%	1,71%	1,79%
Komparator				
0	0,00%	92,35%	7,65%	n/d
3	2,63%	75,29%	22,08%	n/d
6	6,80%	72,07%	21,13%	n/d
9	12,02%	68,02%	19,95%	n/d
12	9,60%	69,90%	2,50%	18,00%

*W cyklu 0, 3, 6 oraz 9 łącznie z chorymi z niewłaściwą bilirubiną i ALP ≥ 1.67xGGN

Po 12 miesiącach leczenia symulowano progresję PBC na podstawie odpowiedzi chorych. Na podstawie publikacji *Samur 2017*, przyjęto różne prawdopodobieństwa progresji do kolejnych stanów, w zależności od stanu w jakim znajdował się chory:

⊕ normalna bilirubina i ALP < 1.67xGGN;

- ⊕ normalna bilirubina i ALP $\geq 1.67 \times \text{GGN}$;
- ⊕ niewłaściwa bilirubina i ALP $\geq 1.67 \times \text{GGN}$;
- ⊕ niewłaściwa bilirubina i ALP $< 1.67 \times \text{GGN}$.

Pozostałe prawdopodobieństwa przejść między stanami (niezależne od tego z jakiej kategorii poziomu bilirubiny oraz ALP chory startuje) zostały uwzględnione na podstawie dostępnej literatury: *Samur 2017* oraz *NICE 2017*. W tabelach poniżej zestawiono uwzględnione prawdopodobieństwa roczne wraz z podaniem źródła danych.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu, w zależności od stanu chorego (poziomu bilirubiny i ALP)

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Prawdopodobieństwa przejść ze stanu niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka do stanu CC	n/d	<p>W analizie podstawowej przyjęto, iż średnie roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka do stanu CC jest równe wartości wskazanej w publikacji <i>Samur 2017</i> dla przejścia ze stanu PBC 1-3->CC. Wartość tę rozdzielono na prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do CC oraz z wysokiego ryzyka do CC (prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego ryzyka do stanu CC przyjęto równe 0%) przyjmując taką samą proporcję jak między prawdopodobieństwem przejścia z niskiego ryzyka do wysokiego lub CC (5%) a prawdopodobieństwem przejścia z umiarkowanego ryzyka do wysokiego lub CC (11,6%) na podstawie publikacji <i>NICE 2017</i>. W analizie wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe scenariusze.</p> <p>Scenariusz analizy wrażliwości 1: dla przejść ze stanów umiarkowane ryzyko->CC i wysokie ryzyko->CC przyjęto wartość wskazaną publikacji w <i>Samur 2017</i> dla przejścia ze stanu PBC 1-3->CC, natomiast dla przejścia z niskiego ryzyka->CC przyjęto wartość ważoną proporcją między prawdopodobieństwem przejścia z niskiego ryzyka do wysokiego lub CC (5%) a prawdopodobieństwem przejścia z umiarkowanego ryzyka do wysokiego lub CC (11,6%) na podstawie publikacji <i>NICE 2017</i>.</p> <p>Scenariusz analizy wrażliwości 2: dla przejść ze stanów niskie ryzyko->CC, umiarkowane ryzyko->CC oraz wysokie ryzyko->CC przyjęto wartość wskazaną w publikacji <i>Samur 2017</i> dla przejścia ze stanu PBC 1-3->CC.</p>
Progresa choroby – chorzy z normalną bilirubiną i ALP $\leq 1.67 \times \text{GGN}$ w 12. miesiącu leczenia - roczne prawdopodobieństwa przejść po 12 miesiącach leczenia		
Analiza podstawowa		

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego ryzyka do stanu CC	0,00%	W analizie podstawowej przyjęto, iż średnie roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka do stanu CC jest równe wartości wskazanej w publikacji Samur 2017 dla przejścia ze stanu PBC 1-3->CC. Wartość tę rozdzielono na prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do CC oraz z wysokiego ryzyka do CC (prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego ryzyka do stanu CC przyjęto równe 0%) przyjmując taką samą proporcję jak między prawdopodobieństwem przejścia z niskiego ryzyka do wysokiego lub CC (5%) a prawdopodobieństwem przejścia z umiarkowanego ryzyka do wysokiego lub CC (11,6%) na podstawie publikacji NICE 2017.
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do stanu CC	1,99%	
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu CC	4,61%	
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu zgon (związany z wątrołą)	0,16%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->zgon)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu DCC	0,63%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->DCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu HCC	0,23%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->HCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu zgon (związany z wątrołą)	0,32%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->zgon)
Scenariusz analizy wrażliwości 1		
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego ryzyka do stanu CC	0,95%	Przyjęto wartość ważoną proporcją między prawdopodobieństwem przejścia z niskiego ryzyka do wysokiego lub CC (5%) a prawdopodobieństwem przejścia z umiarkowanego ryzyka do wysokiego lub CC (11,6%) na podstawie publikacji NICE 2017.
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do stanu CC	2,20%	Przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->CC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu CC	2,20%	Przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->CC)
Scenariusz analizy wrażliwości 2		
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego ryzyka do stanu CC	2,20%	Przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->CC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do stanu CC	2,20%	Przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->CC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu CC	2,20%	Przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->CC)
Progresja choroby – chorzy z normalną bilirubiną i ALP > 1.67xGGN w 12. miesiącu leczenia - roczne prawdopodobieństwa przejść po 12 miesiącach leczenia		

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Analiza podstawowa		
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do stanu CC	6,08%	<i>Samur 2017, NICE 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu CC	14,11%	
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu zgon (związany z wątrołą)	0,50%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->zgon)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu DCC	1,97%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->DCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu HCC	0,70%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->HCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu zgon (związany z wątrołą)	1,01%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->zgon)
Progresja choroby – chorzy z niewłaściwą bilirubiną i ALP ≤ 1.67xGGN – w 12. miesiącu leczenia - roczne prawdopodobieństwa przejść po 12 miesiącach leczenia		
Analiza podstawowa		
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu CC	29,77%	<i>Samur 2017, NICE 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu zgon (związany z wątrołą)	2,77%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->zgon)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu DCC	4,28%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->DCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu HCC	1,54%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->HCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu zgon (związany z wątrołą)	5,50%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->zgon)
Progresja choroby – chorzy z niewłaściwą bilirubiną i ALP > 1.67xGGN – w 12. miesiącu leczenia - roczne prawdopodobieństwa przejść po 12 miesiącach leczenia		
Analiza podstawowa		
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu CC	38,32%	<i>Samur 2017, NICE 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wysokiego ryzyka do stanu zgon (związany z wątrołą)	4,90%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (PBC 1-3->zgon)

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu DCC	5,61%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->DCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu HCC	2,02%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->HCC)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu zgon (związany z wątrobą)	9,61%	Wartość w analizie podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Samur 2017 (CC->zgon)

Tabela 5.
Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu niskiego ryzyka do wysokiego ryzyka	5,00%	<i>NICE 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowanego ryzyka do wysokiego ryzyka	11,60%	<i>NICE 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DCC -> HCC	6,80%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DCC -> przeszczepu	2,30%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DCC (1. rok) -> zgon (związany z wątrobą)	18,20%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DCC (kolejne lata) -> zgon (związany z wątrobą)	11,20%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HCC -> przeszczepu	4,00%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HCC -> zgon (związany z wątrobą)	42,70%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu transplantacja (1. rok) -> zgon (związany z wątrobą)	11,60%	<i>Samur 2017</i>
Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu po transplantacji -> zgon (związany z wątrobą)	4,40%	<i>Samur 2017</i>

Przy uwzględnieniu poniższego wzoru:

$$P(t) = 1 - (1 - P(T))^{\frac{1}{n}},$$

gdzie $P(t)$ oznacza prawdopodobieństwo w cyklu, $P(T)$ to prawdopodobieństwo w danym okresie, natomiast n to liczba cykli w danym okresie, prawdopodobieństwa roczne przeliczono na prawdopodobieństwa przejść w cyklu uwzględnionym w modelu.

W analizie założono, iż chorzy przestają stosować OCA w ramieniu interwencji, jeśli wystąpi marskość wątroby (zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego*). Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym chorzy przestają stosować OCA w ramieniu interwencji, jeśli po 12. miesiącach nie osiągną złożonego punktu końcowego (niskie ryzyko PBC).

ZGON

W analizie poza ryzykiem zgonu związanym z pogorszeniem funkcji wątroby (prawdopodobieństwa wskazane w powyższych tabelach), uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku chorych na podstawie *Tablic trwania życia 2020*.

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimension*, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS, ang. *European Quality of Life Visual Analogue Scale*). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia nie odnaleziono badań, które opisywałyby pomiary jakości życia kwestionariuszem EQ-5D dla

chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu. Ze względu także na znikomą liczbę badań dla analizowanej populacji chorych odnoszących się jedynie do jakości życia w ogólnej postaci choroby (bez wyodrębnienia stanów), postanowiono posłużyć się zestawem użyteczności uwzględnionym w analizie dla leku Ocaliva® przedłożonej brytyjskiej agencji NICE [NICE 2017] – odnalezionej także w ramach przeprowadzonego przeglądu. Analiza ta wykorzystuje wartości jakości życia dla chorych, u których występują zbliżone stany chorobowe – tj. u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Autorzy analizy zaczerpnęli wartości z literatury (*Younnos 2001* oraz *Wright 2006*) dokonując odpowiedniej korekty (na podstawie opinii ekspertów klinicznych) uwzględniającej różnice w przebiegu choroby u chorych na PBC. Należy podkreślić, że użyteczności uwzględnione we wskazanej wyżej analizie były podmiotem dyskusji, niemniej jednak zostały ostatecznie zaakceptowane.

W poniższej tabeli przedstawiono stany choroby uwzględnione w niniejszej analizie wraz z przypisanymi im użytecznościami na podstawie analizy *NICE 2017*.

Tabela 6.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia wykorzystane w analizie podstawowej, na podstawie analizy *NICE 2017*

Stan choroby	Jakość życia
Użyteczność w stanie niskiego ryzyka PBC	0,84
Użyteczność w stanie umiarkowanego ryzyka PBC	0,84
Użyteczność w stanie wysokiego ryzyka PBC	0,55
Użyteczność w stanie CC	0,55
Użyteczność w stanie DCC	0,38
Użyteczność w stanie HCC	0,45
Użyteczność w stanie przeszczep (1. rok)	0,57
Użyteczność w stanie przeszczep (kolejne lata)	0,57
Użyteczność w stanie zgon	0,00

W ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych odnaleziono także inne analizy ekonomiczne dla leku Ocaliva®, które wykorzystywały użyteczności dla chorych na WZW (wirusowe zapalenia wątroby) typu C, ale także WZW typu B. Postanowiono więc włączyć do analizy wrażliwości zestawy użyteczności wykorzystane we wspomnianych analizach ekonomicznych oraz użyteczności wyróżnione w wykorzystanych przez odnalezione analizy ekonomiczne materiałach źródłowych.

Tabela 7.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia wykorzystane w analizie wrażliwości

Stan choroby	Scenariusz 1 – Samur 2017	Scenariusz 2 – CADTH 2017	Scenariusz 3 – Woo 2012 (EQ- 5D)	Scenariusz 4 – Chong 2003 (EQ- 5D)	Scenariusz 5 – Cortesi 2020 + Martin 2019
Użyteczność w stanie niskiego ryzyka PBC	0,93	0,84	0,92	0,83	0,915 ⁴
Użyteczność w stanie umiarkowanego ryzyka PBC	0,93	0,84	0,92	0,76	0,894 ⁵
Użyteczność w stanie wysokiego ryzyka PBC	0,93	0,65	0,92	0,76	0,872 ⁶
Użyteczność w stanie CC	0,90	0,65	0,88	0,74	0,891
Użyteczność w stanie DCC	0,80	0,44	0,73	0,66	0,859
Użyteczność w stanie HCC	0,79	0,46	0,81	0,65	0,867
Użyteczność w stanie przeszczep (1. rok)	0,84	0,44	0,84	0,69	0,704 ⁷
Użyteczność w stanie przeszczep (kolejne lata)	0,93	0,58	0,84	0,69	0,751 ⁸
Użyteczność w stanie zgon	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 32.).

⁴ Przyjęto jako średni wynik EQ-5D dla populacji generalnej (*Cortesi 2020*)

⁵ Przyjęto jako średnią arytmetyczną średniego wyniku EQ-5D dla populacji generalnej oraz średniego wyniku EQ-5D dla chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych (*Cortesi 2020*)

⁶ Przyjęto jako średni wynik EQ-5D dla chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych (*Cortesi 2020*)

⁷ Przyjęto jako średnią arytmetyczną średniego wyniku EQ-5D przy wypisie ze szpitala po przeszczepie wątroby, 90 dniach po przeszczepie oraz 180 dniach po przeszczepie (*Martin 2019*)

⁸ Przyjęto jako średni wynik EQ-5D po 180 dniach od przeszczepu, ze względu na brak danych dotyczących jakości życia w późniejszym punkcie czasowym (*Martin 2019*)

6.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu 45-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowanym przeżyciem chorych. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 180 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 180 cyklom, co przekłada się na 45-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 45-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie testowano alternatywny horyzont czasowy – 20 lat. Wybrana wartość została przyjęta ze względu na wykorzystanie takiego horyzontu w literaturze – modelowaniu skuteczności stosowania leku Ocaliva® [CADTH 2017]. W raporcie przedstawionym kanadyjskiej agencji CADTH oprócz przyjętego horyzontu dożywotniego, ze względu na dyskusję analityków tamtejszej agencji, testowano także wspomnianą alternatywną wartość horyzontu czasowego.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich

wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładnie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach, a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera.

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnym, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu

odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

6.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków;
 - ⊕ koszty podania i przepisania leków;
 - ⊕ koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych;
 - ⊕ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
 - ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
 - ⊕ koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby (CC);
-

- ⊕ koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby (DCC);
- ⊕ koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC);
- ⊕ koszty przeszczepienia wątroby;
- ⊕ koszty opieki potransplantacyjnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, *Wytycznych 2013*, danych z badania klinicznego *POISE*, *Raportu AOTMiT Cholestyramina 2021*, *Statystyk JGP*, *Analizy ekonomicznej Maviret* oraz dostępnych materiałów źródłowych związanych z leczeniem po transplantacji wątroby (*Analiza ekonomiczna Proursan*).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie programu lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. W analizie przyjęto, iż koszt punktu wynosi 1 PLN.

7.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

7.1.1. Dawkowanie leków

OCA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ocaliva®* określono, że w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych kwas obetycholowy u dorosłych chorych podawany jest w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii w dawce 5 mg lub 10 mg raz na dobę (równoległe przyjmowanie UDCA nie wpływa na konieczność

modyfikacji dawki OCA). W analizie podstawowej przyjęto, iż dawka 5 mg raz na dobę stosowana jest w początkowym okresie 6. miesięcy, następnie w przypadku dobrego tolerowania (u chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej i/lub całkowitej bilirubiny) dawka zostaje zwiększona do 10 mg raz na dobę (48% chorych na podstawie badania *POISE*), natomiast w innym przypadku kontynuowana jest dawka 5 mg na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

W wariancie podstawowym, na podstawie badania *POISE*, uwzględniono, że 94% pacjentów stosuje przepisaną im dawkę leku oraz, w razie modyfikacji dawki, stosuje się do niej. W analizie wrażliwości nie uwzględniono zmniejszenia/pominięcia dawek przez chorych. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 32.).

UDCA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Proursan®* określono, że w analizowanym wskazaniu UDCA podawany jest w dawce 12-16 mg/kg masy ciała na dobę, 13-15 mg/masy ciała na dobę zgodnie z *Wytycznymi 2013* i *ChPL Ursopol®* oraz 5-10 mg/kg masy ciała na dobę na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursocam®*. Dawkowanie wskazane w *ChPL Proursan®*, *ChPL Ursoxyn®*, *ChPL Ursopol®* oraz w *Wytycznych 2013* było zbliżone do stosowanego u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W *ChPL Proursan®* oraz *ChPL Ursoxyn®* przedstawiono zalecane dawkowanie w przeliczeniu na tabletki przyjmowane na dobę. Dla chorych z masą ciała wynoszącą od 63 do 78 kg zalecana liczba tabletek UDCA 250 mg wynosi 4 na dobę. W analizie podstawowej przyjęto, iż chory stosuje 4 tabletki UDCA 250 mg na dobę lub 3 tabletki UDCA 300 mg na dobę (przy uwzględnieniu średniej masy ciała chorych z badania *POISE*, która wynosi 69,8 kg, na podstawie 217 pacjentów).

W szacowaniu średniego dawkowania uwzględniono udziały poszczególnych prezentacji, proporcjonalne do liczby refundowanych mg dla danej prezentacji, na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Szczegóły dotyczące tego oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych danych.

Tabela 8.
Oszacowanie średniej dobowej dawki UDCA na podstawie Danych refundacyjnych NFZ

Prezentacja	Dobowa liczba tabletek leku	Dobowa liczba mg leku	Liczba zrefundowanych mg leku, wśród chorych ≥ 18 lat, w 2020 r.	Udział prezentacji w dawkowaniu UDCA
Prourosan, kaps., 250 mg, 90 szt.	4	1 000	1 826 122 498,88	81,10%
Ursocam, tabl., 250 mg, 100 szt.	4	1 000	192 375 000,00	8,54%
Ursocam, tabl., 250 mg, 90 szt.	4	1 000	147 487 500,00	6,55%
Ursopol, kaps. twarde, 300 mg, 50 szt.	3	900	80 505 000,00	3,58%
Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt.	4	1 000	4 600 000,00	0,20%
Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg, 50 szt.	4	1 000	525 000,00	0,02%
Średnia dobowo ważona liczba mg leku udziałami prezentacji				996,42

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości na podstawie analizowanych źródeł. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 32.).

Na podstawie badania *POISE* dodatkowo przyjęto, że 93% chorych w ramieniu interwencji oraz komparatora będzie stosować w ramach BSC UDCA. Założono, że pozostałe 7% chorych, ze względu na nietolerancję UDCA będzie stosować w ramach BSC jedynie objawowe leczenie przeciwświądowe, w tym żywice jonowymienne (cholestyramina), rifampicynę, sertralinę lub gabapentynę [Analiza problemu decyzyjnego].

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz, w którym chorzy z nietolerancją UDCA nie stosują żadnych leków w ramach BSC.

CHOLESTYRAMINA

Dawkowanie cholestyraminy oszacowano w oparciu o *Raport AOTMiT Cholestyramina 2021*. W raporcie bazowano na wytycznych klinicznych z Polski, Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych Ameryki, Europy oraz Brazylii dotyczących dawkowania cholestyraminy w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz leczeniu świądu.

Nie odnaleziono rozbieżności, między uwzględnionymi w raporcie wytycznymi, w dawkowaniu cholestyraminy w podanych wskazaniach. Zalecana dawka cholestyraminy to 4 - 16 g na dobę (po 4 g w jednym podaniu), natomiast maksymalna zalecana dawka dobowo wynosi 16 g.

Ponadto, aby uniknąć interakcji cholestyraminy z innymi lekami, należy ją przyjmować oddzielnie z UDCA (4 godziny przed UDCA lub 1 godzinę po UDCA) oraz 20 minut przed posiłkiem.

W *ChPL Questran*® podano, że zalecana dawka docelowa cholestyraminy wynosi 3 - 6 saşetek (12 - 24 g; 1 saşetka zawiera 4 g cholestyraminy) na dobę, natomiast maksymalna dawka dobową to 24 g.

Zatem, w niniejszej analizie uwzględniono, że średnia dobową dawka cholestyraminy wynosi 16 g.

RIFAMPICYNĄ

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF*® określono, że rifampicyna podawana jest, w leczeniu trądu, w dawce 10 mg/kg masy ciała na dobę lub 600 mg/kg masy ciała raz na miesiąc. Jednakże u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg/kg mc./dobę.

Ponadto, według brazylijskich danych klinicznych, przedstawionych w *Raporcie AOTMiT Cholestyramina 2021*, rifampicyna jest stosowana w leczeniu śwιάdu w II linii leczenia w dawce 150 – 600 mg/dobę.

W związku z powyższymi danymi założono, że w leczeniu śwιάdu u chorych w analizowanym wskazaniu średnia dawka dobową rifampicyny wynosi 8 mg/kg m. c. Uwzględniając średnią masę ciała chorych (69,8 kg, na podstawie 217 pacjentów z badania *POISE*), oszacowano, że średnia dawka dobową rifampicyny wynosi 558,40 mg.

SERTRALINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sastium*® określono, że maksymalna dawka dobową sertraliny to 200 mg, a zalecana dawka wynosi 50 mg/dobę, w leczeniu depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych / lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.

Ponadto, według brazylijskich danych klinicznych, przedstawionych w *Raporcie AOTMiT Cholestyramina 2021*, sertralina jest stosowana w leczeniu śwιάdu w IV linii leczenia w dawce 50 – 100 mg/dobę.

Ze względu na brak danych dotyczących dawkowania sertraliny w leczeniu świądu lub zaburzeń dróg żółciowych w *ChPL Sastium*®, średnią dobową dawkę substancji przyjęto jako wartość średnią z zakresu dawkowania podanego w *Raporcie AOTMiT Cholestyramina 2021* (75 mg/dobę).

GABAPENTYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gabapentin Aurovitas*® określono, że maksymalna dawka dobową gabapentyny wynosi 3 600 mg. We wszystkich wskazaniach leczenie należy rozpoczynać od dawki 300 mg/dobę lub w dawce 900 mg/dobę, podzielonej na 3 równe dawki. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na produkt leczniczy i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni. W niniejszej analizie przyjęto, że średnia dawka dobową jest równa połowie maksymalnej dawki dobowej i wynosi 1 800 mg.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 9.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja		Dobowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
OCA	przez pierwsze 6 miesięcy	5,00	456,56
	po 6 miesiącach	10,00 mg (48% chorych) lub 5,00 mg (52% chorych)	913,13 (48% chorych) lub 456,56 (52% chorych)
UDCA		996,42	90 986,02
Cholestyramina		16 000,00	1 461 000,00
Rifampicyna		558,40	50 988,90
Sertralina		75,00	6 848,44
Gabapentyna		1 800,00	164 362,50

7.1.2. Ceny leków

OCA

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek (Ocaliva® 5 mg oraz Ocaliva® 10 mg) po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie

limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3. 







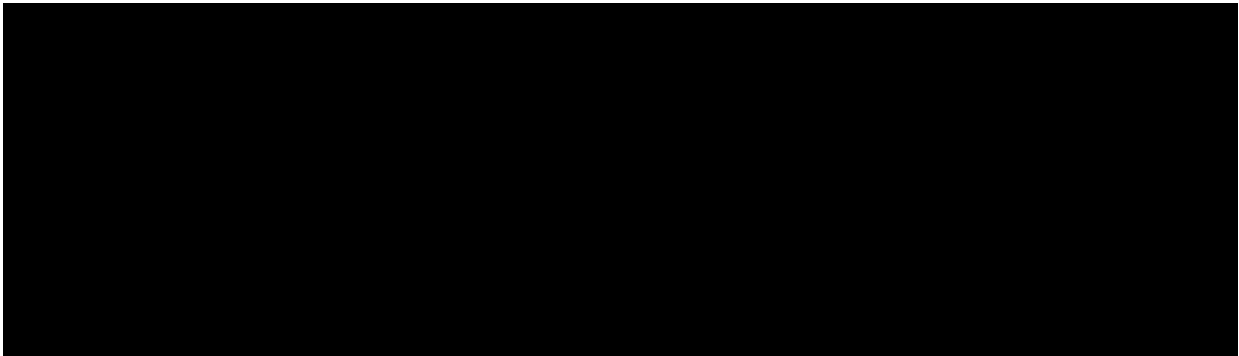






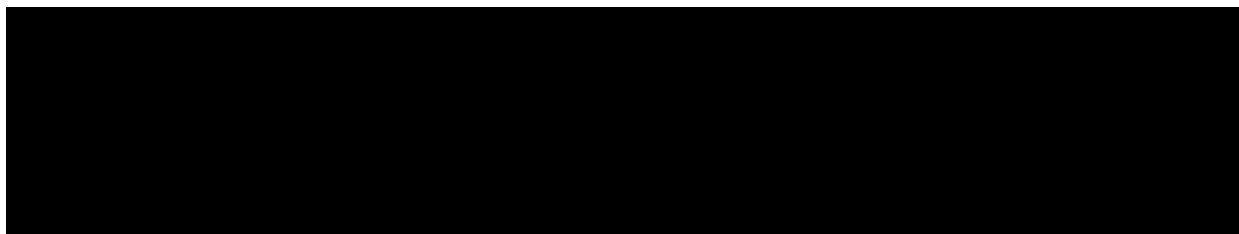
Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 10.).

Tabela 10.
Ceny prezentacji technologii wnioskowanej uwzględnione w analizie (PLN)



Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na dobę, cykl oraz w okresie rocznym. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszt technologii wnioskowanej uwzględniony w analizie (PLN)



UDCA

UDCA jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny prezentacji UDCA, zgodne z *Wykazem leków refundowanych*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Ceny prezentacji UDCA uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Liczba tabletek	Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit
Prousan, kaps., 250 mg	90,00	22 500,00	74,90	80,89	84,93	95,76	77,26
Ursocam, tabl., 250 mg	100,00	25 000,00	70,00	75,60	79,38	90,91	85,84
Ursocam, tabl., 250 mg	90,00	22 500,00	63,00	68,04	71,44	82,27	77,26
Ursopol, kaps., 300 mg	50,00	15 000,00	42,92	46,35	48,67	57,38	51,50
Ursoxyn, tabl., 250 mg	100,00	25 000,00	62,00	66,96	70,31	81,84	81,84
Ursoxyn, tabl., 250 mg	50,00	12 500,00	31,00	33,48	35,15	42,92	42,92

W szacowaniu średniego kosztu za mg UDCA uwzględniono udziały poszczególnych prezentacji, proporcjonalne do liczby refundowanych mg dla danej prezentacji, na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Szczegóły dotyczące tego oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

CHOLESTYRAMINA

W niniejszej analizie uwzględniono, że cholestyramina jest refundowana w Polsce w ramach importu docelowego. Ponadto lek ten nie znajduje się w *Wykazie leków refundowanych*.

Koszty cholestyraminy oszacowano w oparciu o *Raport AOTMiT Cholestyramina 2021*. Z powyższego raportu zaczerpnięto ceny hurtowe opakowań (zawierające 10% VAT, zgodnie z informacją od MZ). Następnie, na podstawie *Ustawy o Refundacji Art. 7 ust. 7* oszacowano wysokość marży detalicznej, a następnie cenę detaliczną. Uwzględniając cenę detaliczną oraz koszty ponoszone przez pacjenta (3,20 PLN za opakowanie) oszacowano koszty cholestyraminy w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej i przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Ceny prezentacji cholestyraminy uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Zawartość opakowania (mg)	Cena hurtowa opakowania (PLN)	Koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt za opakowanie w perspektywie wspólnej (PLN)
Vasosan P granulat, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	200 000,00	164,00	177,40	180,60
Vasosan P granulat, puszka 400 g	400 000,00	232,86	247,98	251,18
Vasosan S granulat, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	200 000,00	128,85	140,59	143,79
Vasosan S granulat, puszka 400 g,	400 000,00	163,75	177,14	180,34
Quantalan granulat, saszetka, opakowanie po 50 saszetek	200 000,00	123,08	134,53	137,73
Questran granulat, saszetka, opakowanie po 50 saszetek	200 000,00	124,30	135,82	139,02

RIFAMPICYNA

Rifampicyna jest obecnie finansowana w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie, do limitu finansowania. Ceny prezentacji rifampicyny, zgodne z *Wykazem leków refundowanych*, przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na to, że rifampicyna nie jest refundowana w leczeniu świądu ani zaburzeń dróg żółciowych, przyjęto, że koszt tej substancji naliczany jest jedynie w perspektywie wspólnej.

Tabela 14.
Ceny prezentacji rifampicyny uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Liczba tabletek	Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit
Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 150 mg	100,00	15 000,00	100,00	108,00	113,40	127,57	122,49
Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 300 mg	100,00	30 000,00	200,00	216,00	226,80	244,97	244,97

SERTRALINA

Sertralina jest obecnie finansowana w aptece na receptę i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny prezentacji sertraliny, zgodne z *Wykazem leków refundowanych*, przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na to, że sertralina nie jest refundowana w leczeniu świądu ani zaburzeń dróg żółciowych, przyjęto, że koszt tej substancji naliczany jest jedynie w perspektywie wspólnej.

Tabela 15.
Ceny prezentacji sertraliny uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Liczba tabl.	Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit
Asertin 100, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	19,93	21,52	22,60	27,96	26,06
Asertin 50, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	8,89	9,60	10,08	13,47	13,03
ApoSerta, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	13,36	14,43	15,15	20,51	20,51
ApoSerta, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	6,68	7,21	7,57	10,96	10,96
Asentra, tabl. powl., 100 mg	28,00	2 800,00	18,55	20,03	21,03	26,13	24,32
Asentra, tabl. powl., 50 mg	28,00	1 400,00	9,28	10,02	10,52	13,72	12,16
Miravil, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	16,60	17,93	18,83	24,20	24,20
Miravil, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	8,38	9,05	9,50	12,89	12,89
Sastium, tabl. powl., 100 mg	28,00	2 800,00	12,68	13,69	14,37	19,47	19,47
Sastium, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	13,58	14,67	15,40	20,76	20,76
Sastium, tabl. powl., 100 mg	84,00	8 400,00	38,04	41,08	43,13	53,04	53,04
Sastium, tabl. powl., 50 mg	28,00	1 400,00	6,34	6,85	7,19	10,39	10,39
Sastium, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	6,79	7,33	7,70	11,09	11,09
Sastium, tabl. powl., 50 mg	84,00	4 200,00	19,02	20,54	21,57	28,12	28,12
Sertagen, tabl. powl., 100 mg	28,00	2 800,00	14,10	15,23	15,99	21,09	21,09
Sertagen, tabl. powl., 50 mg	28,00	1 400,00	7,05	7,61	7,99	11,19	11,19
Sertralina KRKA, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	14,76	15,94	16,74	22,10	22,10
Sertralina KRKA, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	7,38	7,97	8,37	11,76	11,76
Sertranorm, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	16,90	18,25	19,16	24,52	24,52
Sertranorm, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	8,45	9,13	9,59	12,98	12,98
Setalof 100 mg, tabl. powl., 100 mg	30,00	3 000,00	18,90	20,41	21,43	26,79	26,06
Setalof 50 mg, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	8,75	9,45	9,92	13,32	13,03
Stimuloton, tabl. powl., 50 mg	30,00	1 500,00	11,55	12,47	13,09	16,48	13,03
Zolof, tabl. powl., 100 mg	28,00	2 800,00	22,40	24,19	25,40	30,50	24,32
Zolof, tabl. powl., 50 mg	28,00	1 400,00	12,20	13,18	13,84	17,03	12,16
Zotral, tabl. powl., 100 mg	28,00	2 800,00	25,98	28,06	29,46	34,56	24,32
Zotral, tabl. powl., 50 mg	28,00	1 400,00	13,98	15,10	15,86	19,07	12,16

GABAPENTYNA

Gabapentyna jest obecnie finansowana w aptece na receptę i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Ceny prezentacji gabapentyny, zgodne z *Wykazem leków refundowanych*, przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na to, że gabapentyna nie jest refundowana w leczeniu świądu ani zaburzeń dróg żółciowych, przyjęto, że koszt tej substancji naliczany jest jedynie w perspektywie wspólnej.

Tabela 16.
Ceny prezentacji gabapentyny uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Liczba tabl.	Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	100,00	10 000,00	11,00	11,88	12,47	16,69	16,47
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100,00	30 000,00	33,00	35,64	37,42	46,00	46,00
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100,00	40 000,00	44,00	47,52	49,90	59,84	59,84
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100,00	10 000,00	14,50	15,66	16,44	20,66	16,47
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100,00	30 000,00	32,50	35,10	36,86	45,44	45,44
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100,00	30 000,00	36,00	38,88	40,82	49,40	49,40
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100,00	40 000,00	49,30	53,24	55,90	65,84	65,84
Gabapentin Teva, tabl. powl., 600 mg	100,00	60 000,00	76,00	82,08	86,18	98,76	98,76
Gabapentin Teva, tabl. powl., 800 mg	100,00	80 000,00	104,00	112,32	117,94	131,88	131,73
Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100,00	10 000,00	15,75	17,01	17,86	22,08	16,47
Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100,00	30 000,00	46,90	50,65	53,18	61,76	49,40
Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100,00	40 000,00	61,80	66,74	70,08	80,02	65,87
Neurontin 600, tabl. powl., 600 mg	100,00	60 000,00	90,70	97,96	102,86	115,44	98,80
Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg	100,00	80 000,00	105,30	113,72	119,41	133,34	131,73

7.1.3. Zestawienie kosztów leków

Na podstawie cen leków, zawartości opakowań, [REDAKTOWANE] oraz udziałów poszczególnych prezentacji (w przypadku UDCA) oszacowano koszty za 1 mg dla analizowanych leków, które przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku cholestyraminy, rifampicyny, sertraliny i gabapentyny w szacowaniu kosztu za 1 mg przyjęto równy udział dla wszystkich uwzględnionych prezentacji.

Tabela 17.
Koszty za 1 mg leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt za 1 mg substancji	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
UDCA	0,0024	0,0041
Cholestyramina	0,0007*	0,0007
Rifampicyna	0,0000	0,0083
Sertralina	0,0000	0,0087
Gabapentyna	0,0000	0,0018

*założono, że cholestyramina jest refundowana w analizowanym wskazaniu

W analizie wrażliwości testowano wariant minimalnego i maksymalnego kosztu cholestyraminy, które oszacowano w oparciu o minimalny (0,00045 PLN/mg) i maksymalny (0,00090 PLN/mg) koszt za mg tej substancji spośród prezentacji cholestyraminy uwzględnionych w niniejszej analizie (Tabela 13.).

W oparciu o dawkowanie oraz koszty za 1 mg substancji wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dobę oraz w cyklu leczenia. Wartości te wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt na dobę		Koszt w cyklu	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
UDCA	2,39	4,13	218,67	377,25

Substancja	Koszt na dobę		Koszt w cyklu	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Cholestyramina	10,68	10,89	975,10	994,58
Rifampicyna	0,00	4,65	0,00	425,00
Sertralina	0,00	0,65	0,00	59,69
Gabapentyna	0,00	3,18	0,00	290,27

7.2. Koszty przepisania i podania leków

Ze względu na formę prezentacji leku Ocaliva® oraz UDCA w postaci tabletek podawanych doustnie założono, że z podaniem leków nie będzie związany żaden koszt, a przepisanie leków będzie następowało w ramach kwalifikacji do programu lekowego lub diagnostyki i monitorowania terapii.

7.3. Koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych

ŚWIĄD

Na podstawie oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych przeprowadzonej w ramach *Analizy klinicznej*, występowanie świądu odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (OCA 5 - 10 mg) względem grupy kontrolnej (rozdział 4.2.). W związku z tym w ramach niniejszej analizy oszacowano koszty jego leczenia.

Leki wykorzystywane w celu zmniejszenia świądu to m.in. cholestyramina (sekwestrant kwasów żółciowych, lek pierwszego rzutu), betametazon, prednizolon, ryfampicyna, azatiopryna, fenobarbital, diazepam, hydroksyzyna, leki przeciwhistaminowe, nalokson, ondansetron. Część z nich jest trudno akceptowana przez chorych ze względu na wywoływanie senności [Skubała 2014].

Świąd skóry jest jednym z najbardziej dokuczliwych objawów w przebiegu cholestazy, stąd niezwykle ważne jest stosowanie efektywnego leczenia. W leczeniu świądu mamy dostępny szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych, niemniej jednak leczenie farmakologiczne czasami nie przynosi oczekiwanego rezultatu, wówczas stosowane są metody zabiegowe (częściowe zewnętrzne czy wewnętrzne odprowadzenie żółci, drenaż nosowo-żółciowy, dializa albuminowa) czy ostatecznie przeszczepienie wątroby [Lipiński 2017].

Standardowym postępowaniem u chorych na PBC, zarówno stosujących UDCA, jak i OCA, jest terapia dodatkowa ukierunkowana na łagodzenie objawów świądu. Według wytycznych klinicznych oraz badania ankietowego u chorych ze świądem zastosować można żywice jonowymienne, zwłaszcza cholestyraminę. Lek ten nie jest natomiast obecnie zarejestrowany w Polsce, a według ekspertów klinicznych chorzy sprowadzają go z zagranicy. Zgodnie z wytycznymi w przypadku niepowodzenia leczenia żywicami jonowymiennymi odpowiednią opcję terapeutyczną w łagodzeniu świądu stanowią rifampicyna, sertralina lub gabapentyna, które w Polsce finansowane są odpowiednio we wskazaniu gruźlica, choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe oraz padaczka [Analiza kliniczna]. W związku z powyższym w wariantach podstawowym niniejszej analizy w leczeniu świądu uwzględniono stosowanie cholestyraminy. Koszty jej stosowania oszacowano na podstawie *ChPL Questran®* oraz *Raportu AOTMiT Cholestyramina 2021* (rozdział 407.1.2.).

Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano 3 scenariusze, w których w leczeniu świądu stosowana jest, kolejno rifampicyna, sertralina oraz gabapentyna. W scenariuszach tych, ze względu na brak refundacji powyższych substancji czynnych w leczeniu świądu (*Wykaz leków refundowanych*), koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych uwzględniono jedynie w perspektywie wspólnej.

Częstości występowania świądu w rozpatrywanych w analizie ramionach określono na podstawie wyników przedstawionych w *Analizie klinicznej*. W związku z powyższym średnie koszty leczenia świądu oszacowano jako koszt leczenia chorego na świąd pomnożony przez odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane w ramieniu stosującym OCA+UDCA / OCA (55,71%) oraz w ramieniu stosującym UDCA (38,36%). W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty leczenia świądu, w obu ramionach, w cyklu uwzględnionym w modelu, w przypadku stosowania leków (w analizie podstawowej – koszt leczenia cholestyraminą).

Tabela 19.
Koszty leczenia świądu uwzględnione w analizie podstawowej

Kategoria	Koszt/cykl w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt/cykl w perspektywie wspólnej (PLN)
Koszty leczenia chorego na świąd	975,10	994,58
Koszty leczenia świądu w ramieniu OCA+UDCA / OCA	505,26	515,35
Koszty leczenia świądu w ramieniu BSC	347,84	354,79

Na podstawie badania POISE uwzględniono również, iż nie wszyscy chorzy mający świąd w ramieniu ocenianej interwencji oraz w ramieniu komparatora stosują leki (jedynie 48% chorych stosuje leki). W związku z powyższym oszacowanie kosztu w obu ramionach uwzględnia, iż jedynie 48% chorych stosuje leki. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym wszyscy chorzy, u których wystąpił świąd, stosują leki w leczeniu świądu.

7.4. Koszty leczenia wspomagającego

W ramach leczenia BSC u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA uwzględniono, iż chorzy stosują nadal UDCA (chorzy z niedostateczną odpowiedzią) lub objawowe leczenie przeciwswiądowe (chorzy z nietolerancją UDCA). Koszty stosowanych leków omówiono w rozdziale 7.1.

7.5. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* przyjęto, iż równy będzie wycenie świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* (kod: 5.08.07.0000023) i wynosić będzie 338 PLN (uwzględniony jako koszt jednorazowy w ramieniu wnioskowanej technologii) na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszt kwalifikacji do programu lekowego równy będzie wycenie świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000004) i wynosić będzie 108,16 PLN na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania

U chorych z PBC ważny jest stały nadzór i kontrolowanie postępu choroby. Chorzy powinni mieć oznaczane co 3-6 miesięcy parametry czynności wątroby (ALP, poziom aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny i GGT, poziom kwasów żółciowych). Najprostszymi, najłatwiej osiągalnymi i stosunkowo tanimi badaniami są ultrasonografia jamy brzusznej oraz oznaczenie α -fetoproteiny, które należy przeprowadzać co 6–12 miesięcy u chorych z marskością wątroby. Gastrofiberoskopia, przy obecności marskości wątroby lub $> 4,2$ pkt w skali ryzyka Mayo, powinna być wykonywana co 1–3 lat. Należy również kontrolować gęstość mineralną kości (densytometria) co 2–4 lata oraz poziom hormonów tarczycy co rok [Skubała

2014]. Wobec powyższych zaleceń, jak również na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Proursan, przyjęto, iż chorzy z PBC w ramach monitorowania choroby mają przeprowadzane dwie wizyty kontrolne w ciągu roku. Koszt jednej wizyty oszacowano biorąc pod uwagę wskazane powyżej badania. Przyjęto, iż wizyta będzie rozliczana w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. W tabeli poniżej zestawiono uwzględniony koszt.

Tabela 20.
Koszty monitorowania chorych na PBC

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa	Koszt w 3 miesięcznym cyklu (PLN)
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	37,5

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach proponowanego *Programu lekowego* nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych obecnie wśród chorych w początkowych stadiach PBC przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem, za wyjątkiem pierwszych 6 miesięcy leczenia, w których przyjęto większą częstość monitorowania w *Programie lekowym* (zgodnie z *Programem lekowym* po 3, 6 miesiącach i następnie co 6 miesięcy). Zatem w pierwszych 2 cyklach leczenia w ramieniu OCA+UDCA / OCA przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia wynosi 75 PLN. W analizie wrażliwości przetestowano koszt monitorowania wyznaczony przy uwzględnieniu kosztu porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego. Koszt ten wynosi 54,08 PLN na cykl, co przyjęto zgodnie ze świadczeniem: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000004), którego koszt wynosi 108,16 PLN, wykonywanym co 6 miesięcy leczenia.

7.7. Koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby

Leczenie marskości wątroby polega na leczeniu choroby, która do niej doprowadziła, zapobieganiu nasilaniu się włóknienia oraz na niedopuszczaniu do pojawienia się powikłań bądź też ich leczeniu [Wawrzynowicz-Syczewska 2014].

Chorzy z wyrównaną marskością wątroby (chorzy przechodzący do stanu CC) w ramieniu wnioskowanej technologii, zgodnie z kryteriami zaktualizowanego projektu *Programu*

lekowego, wypadają z programu. W ramieniu wnioskowanej technologii oraz komparatora ponoszą oni koszty leczenia choroby, która do niej doprowadziła. Niemniej jednak w związku z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego bądź dekompensacji wątroby uwzględniono, iż chorzy ponoszą dodatkowe koszty leczenia marskości wątroby.

Zgodnie z *Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego dotyczącymi rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC⁹)* u chorych z podwyższonym ryzykiem rozwoju HCC, takich jak chorych z marskością wątroby, przeprowadza się badania obserwacyjne co 6 miesięcy, które pozwalają na wcześniejsze wykrycie nowotworu. Na tej podstawie stwierdzono, iż przy obserwacji należy wykonać następujące badania diagnostyczne:

- ⊕ ultrasonografia (USG) wątroby,
- ⊕ badanie poziomu alfa fetoproteiny (AFP).

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę, regulowaną *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Tabela 21.
Badania obserwacyjne wykonywane u chorych z marskością wątroby w cyklu

Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych			Świadczenie specjalistyczne	Koszt świadczenia (PLN)	Łączny koszt NFZ w cyklu (PLN)
W2 Badania dodatkowe - grupa 1	L07	α-fetoproteina (AFP)	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133,00	66,50
	88.761	USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej			

Chorzy, u których rozwija się marskość wątroby są również leczeni w ramach hospitalizacji. Przyjęto, iż wysokość kosztu hospitalizacji chorych z wyrównaną marskością wątroby będzie równa średniej arytmetycznej kosztu poniżej wskazanych świadczeń, które zaczerpnięto z *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Założono, że chory w stanie CC wymaga jednej hospitalizacji związanej z leczeniem wyrównanej marskości wątroby na rok (0,25 hospitalizacji na cykl).

⁹ ang. *hepatocellular carcinoma*

Tabela 22.
Koszty hospitalizacji związanych z leczeniem wyrównanej marskości wątroby w PBC

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 r.	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średni koszt hospitalizacji dotyczącej leczenia wyrównanej marskości wątroby (PLN)	Koszty hospitalizacji dotyczących leczenia wyrównanej marskości wątroby w cyklu (PLN)
G17 Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	23 514	5 787,00	4 219,61	1 054,90
G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	21 174	2 479,00		

Biorąc pod uwagę badania obserwacyjne oraz hospitalizacje, oszacowano łączny koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 23.
Koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby w cyklu (PLN)

Kategoria leczenia wyrównanej marskości wątroby	Koszty w perspektywie płatnika publicznego	Koszty w perspektywie wspólnej
Badania obserwacyjne	66,50	66,50
Hospitalizacje	1 054,90	1 054,90
Badania obserwacyjne i hospitalizacje	1 121,40	1 121,40

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne koszty leczenia CC. Przyjęto koszt roczny na podstawie danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla stanu CC, w WZW typu C [Analiza ekonomiczna Maviret], zaktualizowanych na ceny z czerwca 2022 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych] na okres grudzień 2017 r. – czerwiec 2022 r. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne leczenia CC uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 24.
Koszty CC – analiza wrażliwości

Stan	Koszt roczny p. płatnika publicznego (PLN)	Koszt roczny p. wspólna (PLN)
CC	4 179,66	6 465,34

7.8. Koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby

Jeżeli marskość wątroby wchodzi w fazę nieodwracalnego niewyrównania, lekarz, po spełnieniu przez chorego licznych kryteriów kwalifikacyjnych, może podjąć decyzję o przeszczepieniu wątroby.

Objawy niewyrównanej czynności wątroby powinny w każdym przypadku skłonić chorego do jak najszybszej wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, który - w razie wątpliwości - zwróci się o pomoc specjalistyczną. Niektóre objawy poważnych zaburzeń czynności wątroby, które mogą towarzyszyć marskości wątroby, są gwałtowne i bezpośrednio zagrażają życiu, dlatego ich pojawienie się wymaga natychmiastowego wezwania pomocy medycznej i skierowania chorego do szpitala [Wawrzynowicz-Syczewska 2014].

Powikłania marskości wątroby w większości wymagają leczenia szpitalnego w oddziałach specjalistycznych. Końcowym etapem leczenia (i tak naprawdę jedynym skutecznym) jest zabieg przeszczepienia wątroby.

Zgodnie z publikacją *Cardenas 2005*, główne objawy i następstwa niewydolności wątroby to:

- ⊗ encefalopatia wątrobowa,
- ⊗ wodobrzusze,
- ⊗ krwawienie żyłaków przełyku i żołądka,
- ⊗ zespół wątrobowo-nerkowy.

W związku z powyższym koszt leczenia niewyrównanej marskości wątroby oszacowano jako średnią z wymienionych w poniższej tabeli świadczeń. Założono, że chory w stanie DCC wymaga jednej hospitalizacji związanej z leczeniem niewyrównanej marskości wątroby na 3 miesiące (raz na cykl).

Tabela 25.
Koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby

Objaw	Katalog	Wartość punktowa - hospitalizacja
Wodobrzusze	F46 - Choroby jamy brzusznej	1 830,00
Żylaki przełyku i żołądka	F03 - Średnie i endoskopowe zabiegi przełyku	3 070,00
Zespół wątrobowo-nerkowy	Q03 - Zabiegi naczyniowe w obszarze brzuszny	10 215,00
Encefalopatia wątrobowa	G17 - Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	5 787,00
Średni koszt leczenia niewyrównanej marskości wątroby		5 225,50

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne koszty leczenia DCC. Przyjęto koszt roczny na podstawie danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla stanu DCC, w WZW typu C [Analiza ekonomiczna Maviret], zaktualizowanych na ceny z

czerwca 2022 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych] na okres grudzień 2017 r. – czerwiec 2022 r. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne leczenia DCC uwzględnione w analizie wrażliwości.

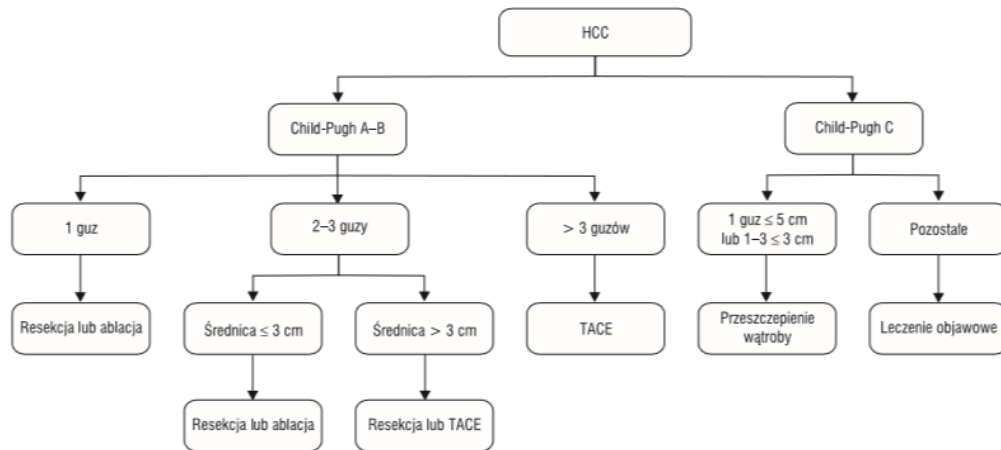
Tabela 26.
Koszty DCC – analiza wrażliwości

Stan	Koszt roczny p. płatnika publicznego (PLN)	Koszt roczny p. wspólna (PLN)
DCC	13 943,96	19 234,22

7.9. Koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego

Leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia chorych na HCC. Resekcja jest postępowaniem z wyboru u chorych na HCC o małym zaawansowaniu z prawidłową wydolnością wątroby i brakiem objawów nadciśnienia wrotnego. U wybranych chorych możliwe jest przeszczepienie wątroby. W leczeniu HCC przydatne są także następujące metody lokalnej ablacji: termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA, ang. *radiofrequency ablation*), ablacja laserowa, krioablacja i chemioembolizacja tętnicza (TACE, ang. *transarterial chemoembolization*). Wymienione metody można stosować przezskórnie pod kontrolą USG, laparoskopowo i śródoperacyjnie. Metody TACE i RFA znajdują zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji i wykorzystuje się je w celu zahamowania progresji choroby. Wartość leczenia systemowego jest niewielka — sorafenib u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby nieznacznie wydłuża czas przeżycia [PTOK 2013]. Poniżej przedstawiono na rysunku propozycję schematu leczenia miejscowego HCC u chorych z marskością wątroby [PTOK 2013].

Rysunek 2.
Schemat leczenia HCC u chorych z marskością wątroby – PTOK 2013



TACE (transarterial chemoembolization) — chemoembolizacja tętnicza

Rycina 17. Propozycja algorytmu leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u chorych z marskością wątroby (na podstawie Krzakowski M. i wsp., 2009)

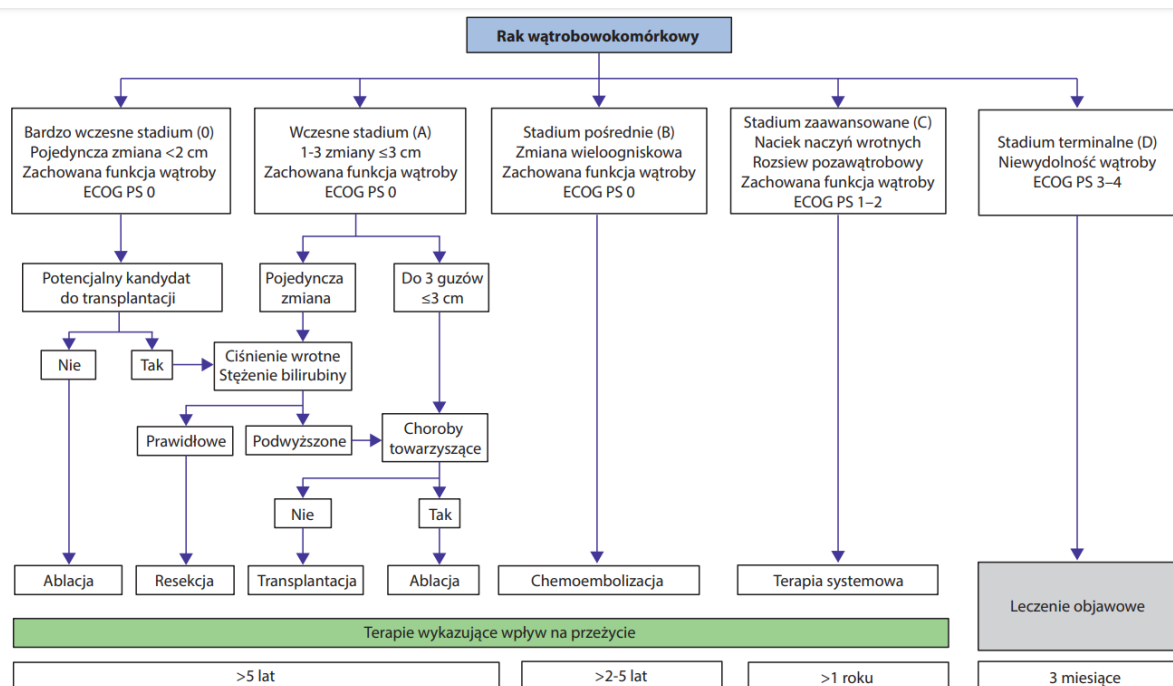
Ze względu na wciąż wysokie wskaźniki okołoperacyjnych powikłań, alternatywnymi postępowaniami chirurgicznymi są metody selektywnej destrukcji komórek guza. Stosuje się je u chorych, których ze względu na stan ogólny nie można poddać resekcji. Zgodnie z publikacją *Krzakowski 2009* najczęściej obecnie stosowanymi metodami są:

- ⊗ termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA),
- ⊗ krioablacja,
- ⊗ chemoembolizacja tętnicza (TACE).

Zgodnie ze wspomnianą publikacją, według doświadczeń Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacji i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Warszawskiego, preferowaną metodą miejscowego niszczenia HCC jest termoablacja RFA, ponieważ w kilku przypadkach prób krioablacji dochodziło do pooperacyjnych krwotoków z niszczonego guza i konieczności wykonania relaparotomii w celu opanowania krwawienia.

Ponadto, w raporcie *Leczenie raka wątrobowokomórkowego Praktyka. Trudności. Nadzieje. 2021* [Leczenie raka wątrobowokomórkowego 2021] wykonanym przez Modern Healthcare Institute potwierdzono uwzględnione metody leczenia. Podsumowanie strategii leczenia chorych z HCC przedstawionej w powyższym raporcie przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 3.
Schemat klasyfikacji i strategii leczenia chorych z HCC - Leczenie raka wątrobowokomórkowego 2021



Zabieg embolizacji finansowany jest, zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*, w ramach grupy JGP Q45 (*zabiegi endowaskularne – 5 grupa*) jako świadczenie „embolizacja narządowa bez użycia leków”. Dodatkowo wykonuje się wlew do tętnicy wątrobowej finansowany w ramach grupy JGP G13 (*średnie zabiegi wątroby*). Zabiegi te są wykonywane w trybie hospitalizacji zwykłej. W analizie podstawowej uwzględniono koszty na podstawie sumy wartości punktowych hospitalizacji, dotyczącej embolizacji guzów wątroby oraz wlewu do tętnicy wątrobowej, z *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Zabiegi termicznej ablacji wątroby, zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*, są finansowane w ramach grupy JGP G11 (*kompleksowe zabiegi wątroby*). Zabiegi mogą być wykonywane jedynie w trybie hospitalizacji. W analizie podstawowej uwzględniono koszty na podstawie wartości punktowej hospitalizacji dotyczącej termoablacji wątroby z *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Koszt związany z wykonaniem zabiegów przedstawiono w poniższych tabelach. Ponieważ zabiegi w ramach grup JGP są w całości finansowane przez NFZ, niższe koszty są tożsame w obu analizowanych perspektywach. Założono, że chory w stanie HCC wymaga jednej

hospitalizacji dotyczącej termoablacji wątroby lub jednej hospitalizacji dotyczącej embolizacji guzów wątroby na 3 miesiące (raz na cykl).

Tabela 27.

Koszty związane z wykonaniem termoablacji wątroby w trybie hospitalizacji oraz embolizacji guzów wątroby – dane na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ

Leczenie	Zabieg	Katalog	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt w cyklu (PLN)	Średni koszt w cyklu (PLN)
TACE (zabieg)	Embolizacja narządowa bez użycia leków	Q45 - Zabiegi endowaskularne	9 724,00	11 023,00	10 235,00
	Wlew do tętnicy wątrobowej	G13 - Średnie zabiegi wątroby	1 299,00		
Termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA)	Termoablacja zmiany wątroby	G11 - Kompleksowe zabiegi wątroby	9 447,00	9 447,00	

W ramach analizy wrażliwości przetestowano maksymalny wariant kosztowy leczenia HCC. Przyjęto koszt roczny na podstawie danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla stanu HCC, w WZW typu C [Analiza ekonomiczna Maviret], zaktualizowanych na ceny z 2018, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych]. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne leczenia HCC uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 28.

Koszty HCC – analiza wrażliwości

Stan	Koszt roczny p. płatnika publicznego (PLN)	Koszt roczny p. wspólna (PLN)
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	48 536,86	50 387,05

7.10. Koszty przeszczepienia wątroby

Koszty przeszczepienia wątroby oszacowano na podstawie Statystyk JGP z roku 2020 (katalog świadczeń specjalistycznych; najaktualniejsze dostępne dane dotyczące średniej wyceny hospitalizacji dostępne dla roku 2020) [Statystyki JGP]. W tabeli poniżej zestawiono oszacowany koszt.

Tabela 29.
Koszty przeszczepienia wątroby – Statystyki JGP

Nazwa świadczenia	Średnia wartość hospitalizacji - 2020 rok (PLN)
Przeszczepienie wątroby (kod: 03.4654.033.02)	214 085,71

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również 2 różne koszty przeszczepienia wątroby na podstawie wyceny punktowej dostępnej w *Zarządzeniu leczenie szpitalne* (katalog produktów wysokospecjalistycznych). W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 30.
Koszty przeszczepienia wątroby – wycena punktowa z *Zarządzenia leczenie szpitalne*

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)
wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok (kod: 5.54.01.0000003)	204 476,00
wariant 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy (kod: 5.54.01.0000004)	227 785,00

7.11. Koszty opieki potransplantacyjnej

Koszty opieki potransplantacyjnej oszacowano w oparciu o wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej dla leku Proursan opublikowanej w 2015 roku na stronie AOTMiT w terapii pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych [Analiza ekonomiczna Proursan]. W obliczeniach analizy wrażliwości rozważono również minimalne i maksymalne koszty podane w powyższej analizie. Koszty przedstawione w analizie ekonomicznej dla leku Proursan zaktualizowano na czerwiec 2022 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych] na okres czerwiec 2015 r. – czerwiec 2022 r. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty opieki potransplantacyjnej w pierwszym i kolejnych latach po przeszczepieniu.

Tabela 31.
Koszty opieki potransplantacyjnej przyjęty w niniejszej analizie

Wariant analizy	I rok opieki		II rok i kolejne lata opieki	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Analiza podstawowa	38 562,77	41 505,31	24 255,28	25 555,73
Wariant minimalny	35 414,82	38 258,49	23 491,49	24 750,45
Wariant maksymalny	42 269,26	45 202,33	25 411,36	26 773,83

7.12. Podsumowanie kosztów

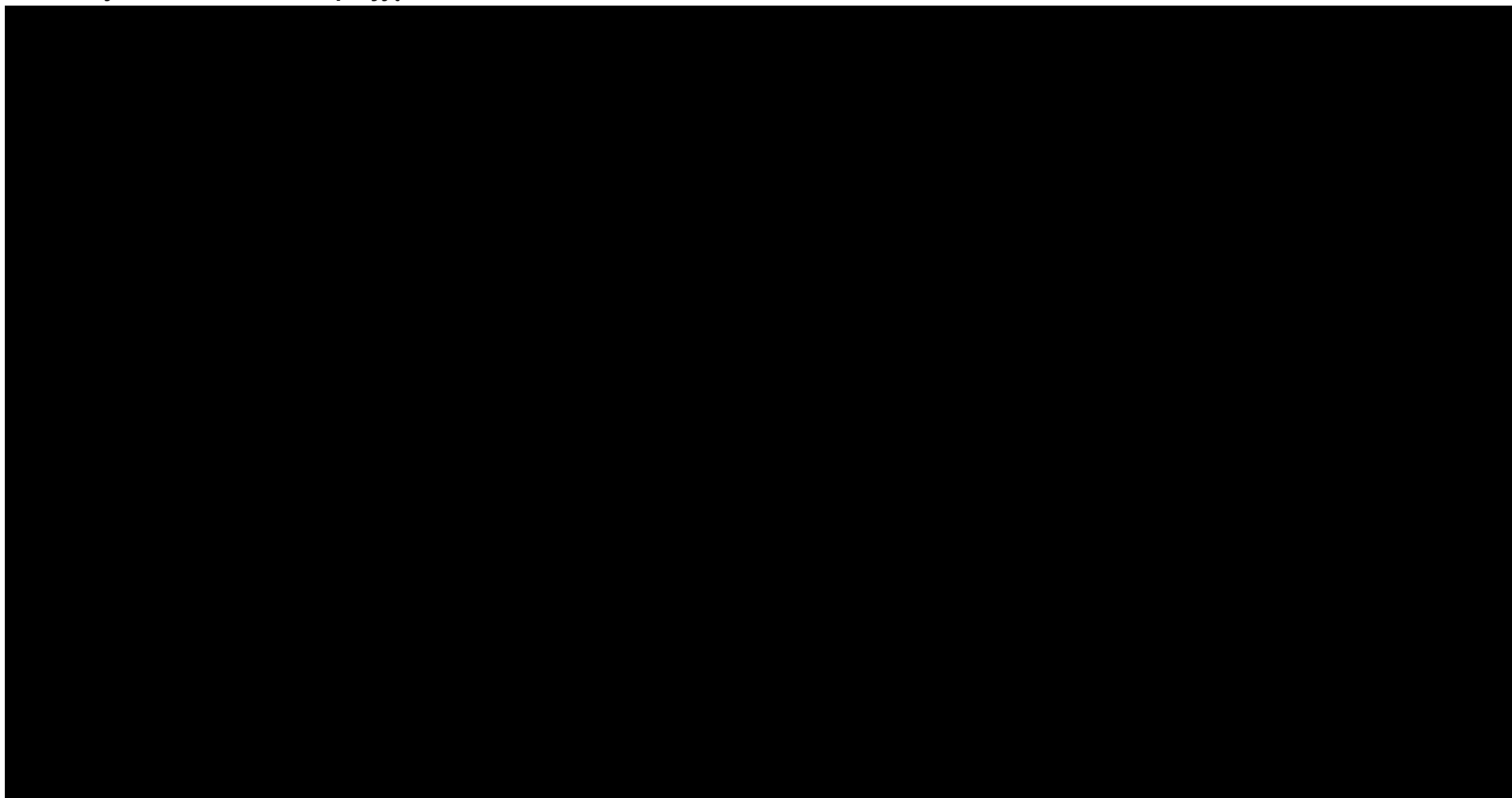
Koszty jednostkowe oraz koszty w cyklu oszacowane i uwzględnione w niniejszej analizie przedstawione zostały w rozdziale poniżej (Tabela 32.).

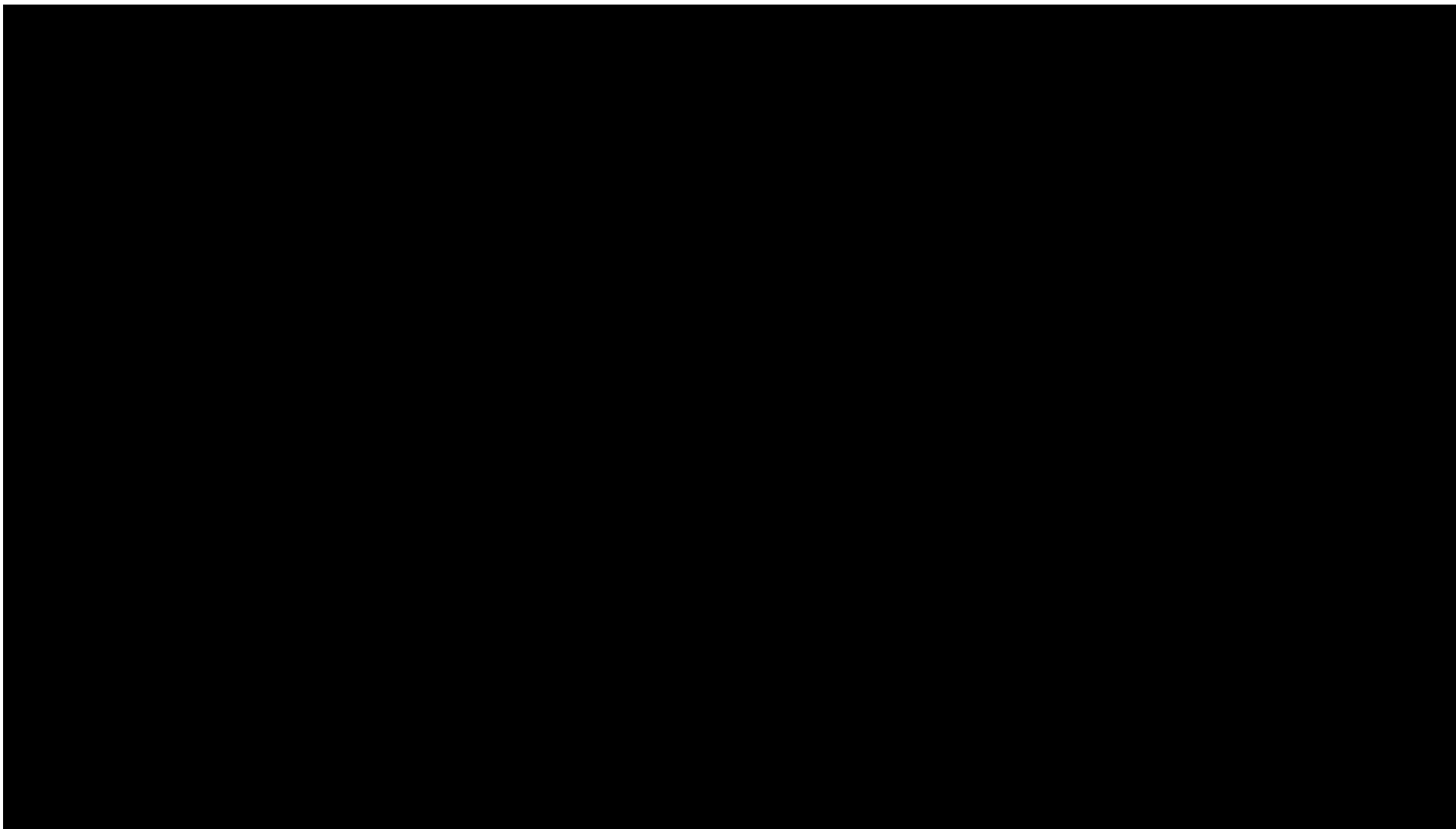
8. Założenia i dane wejściowe

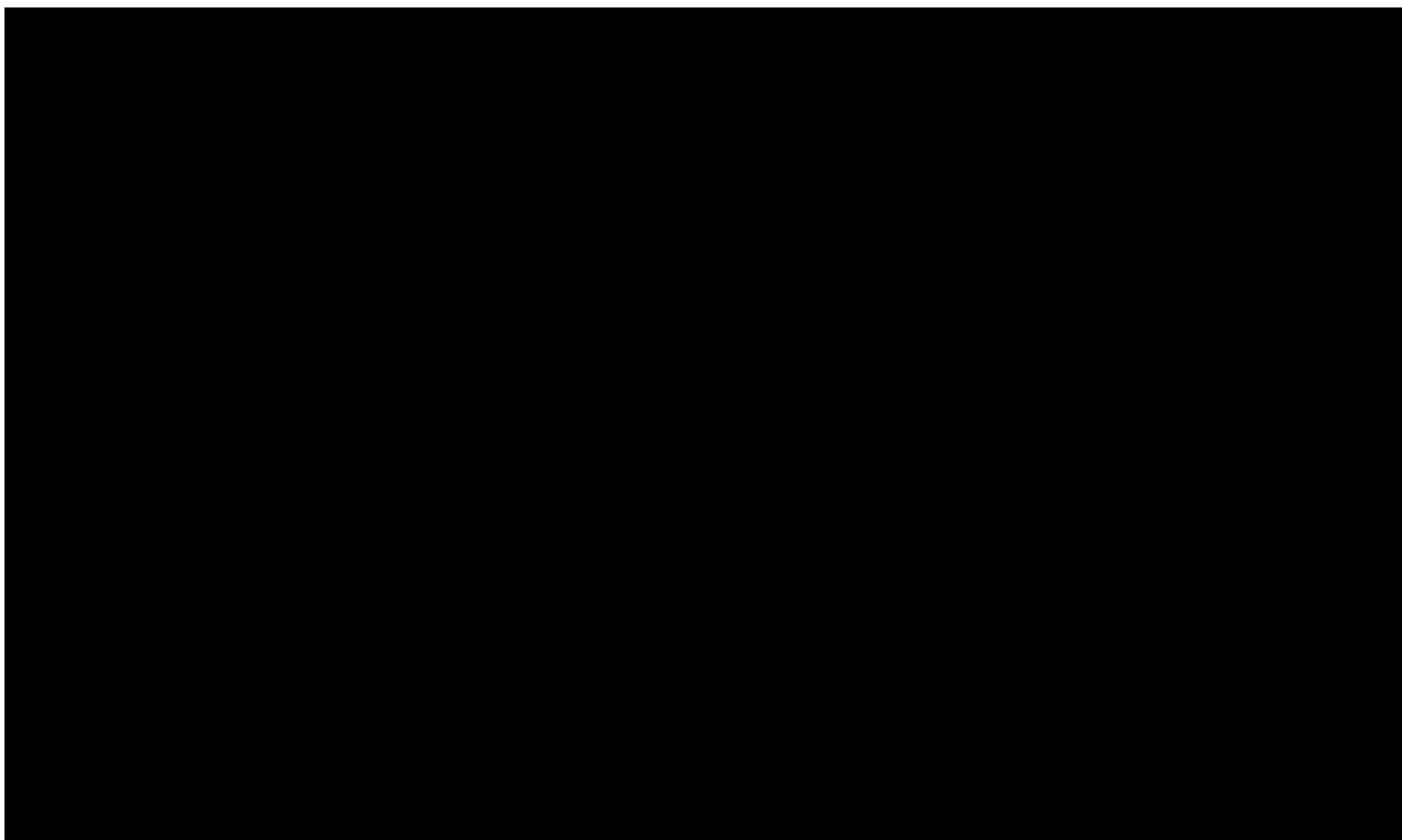
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

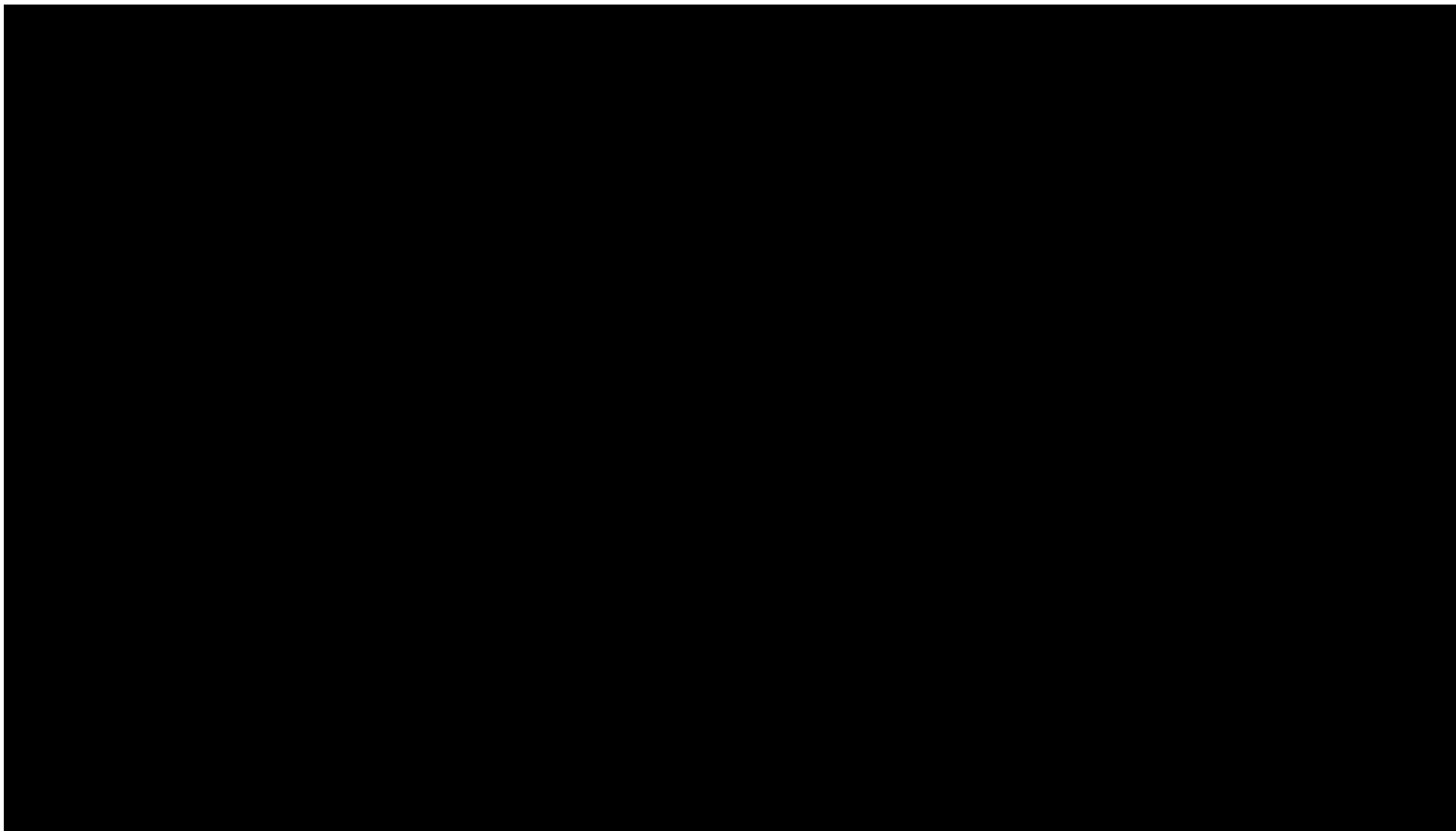
Oprócz analizy wrażliwości dla kluczowych założeń przeprowadzono również analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości także uwzględniono w poniższej tabeli.

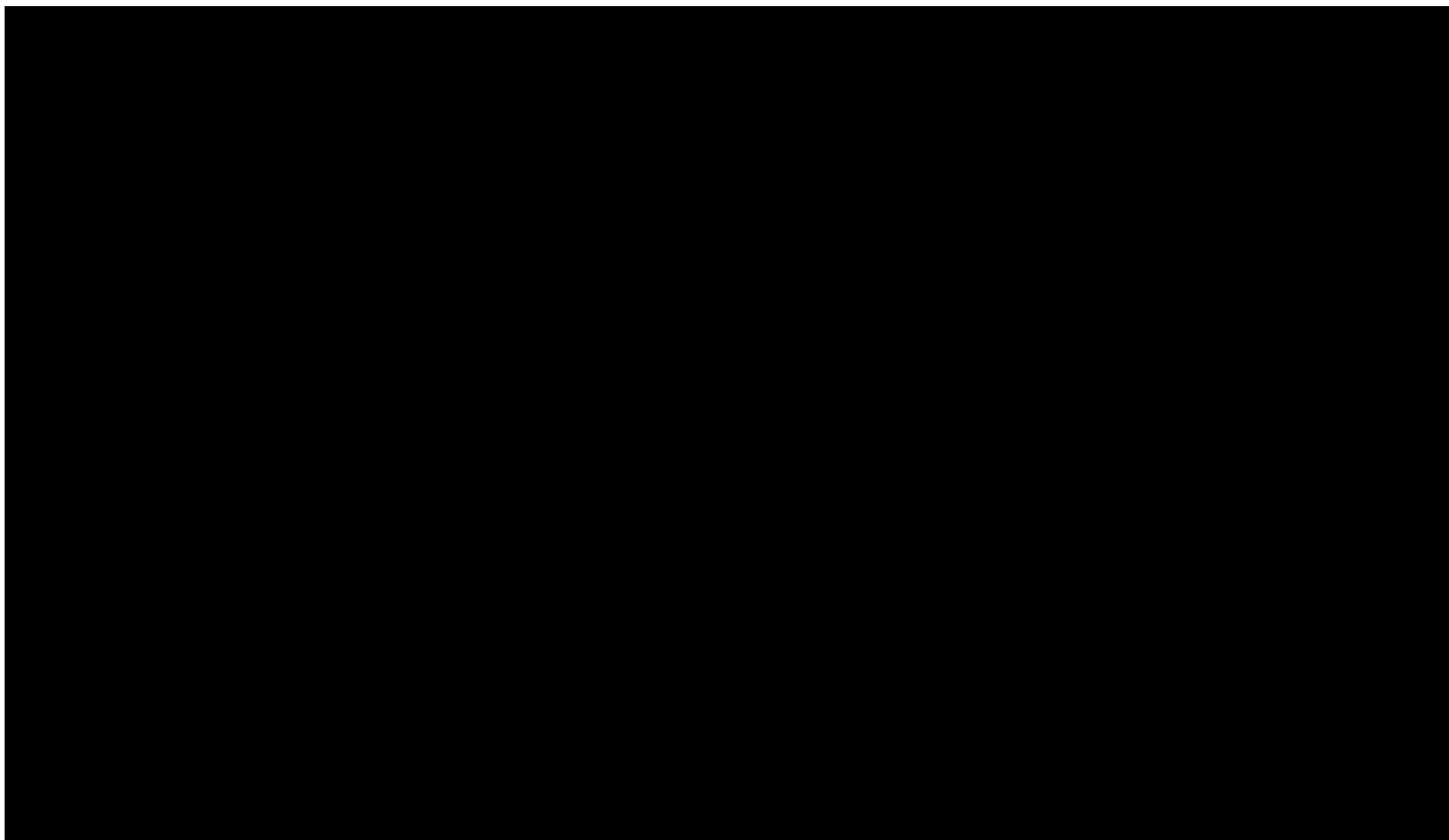
Tabela 32.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

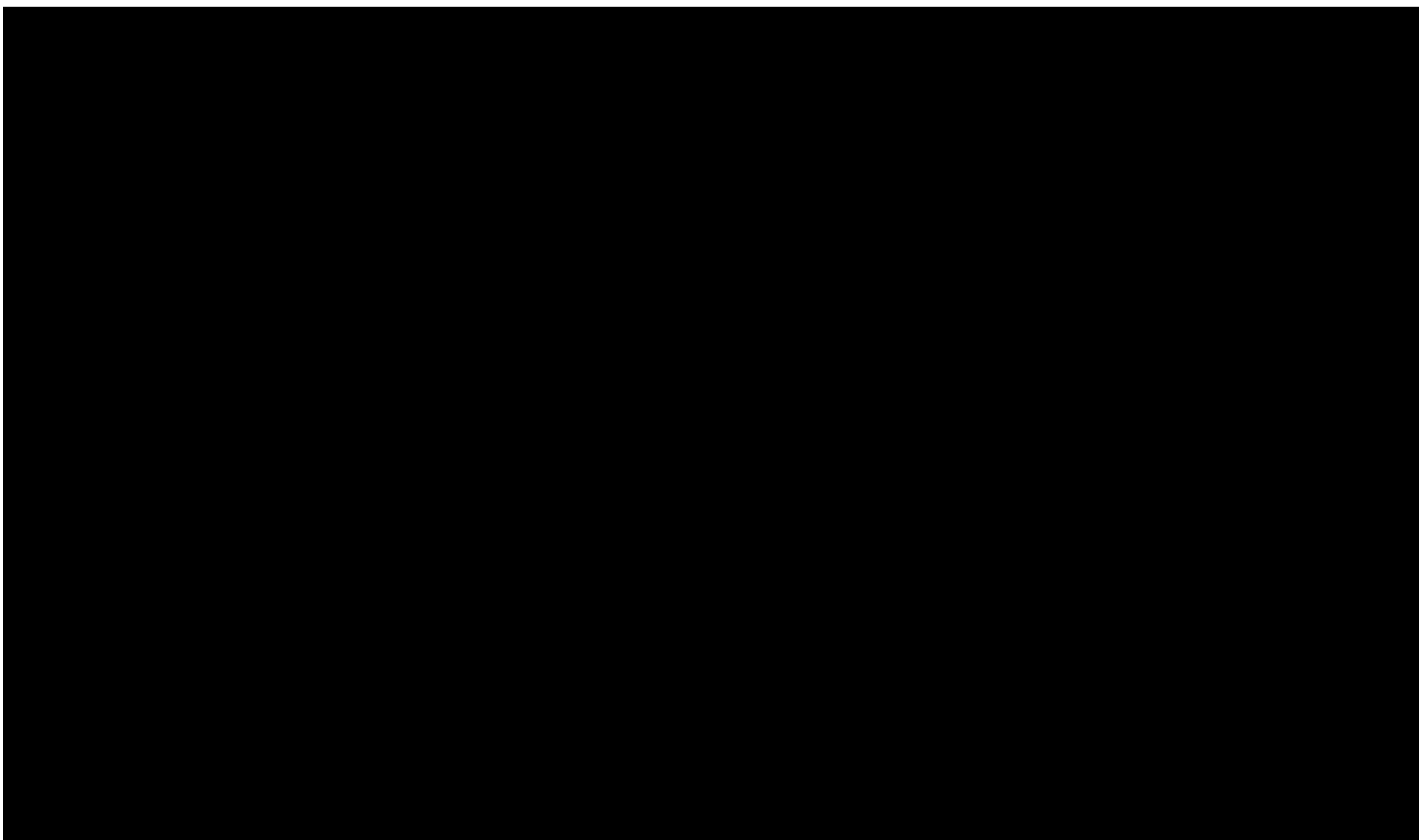


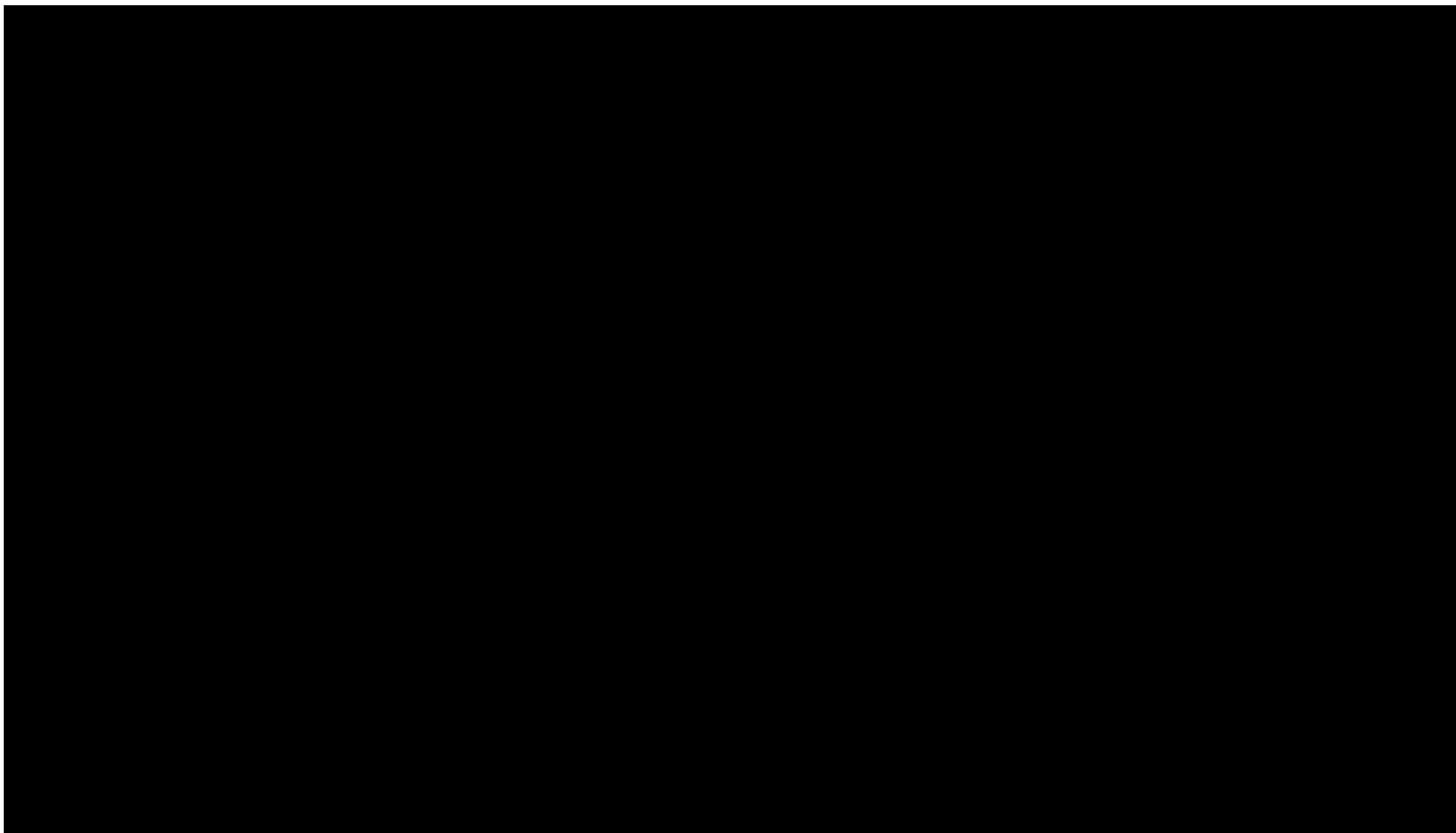


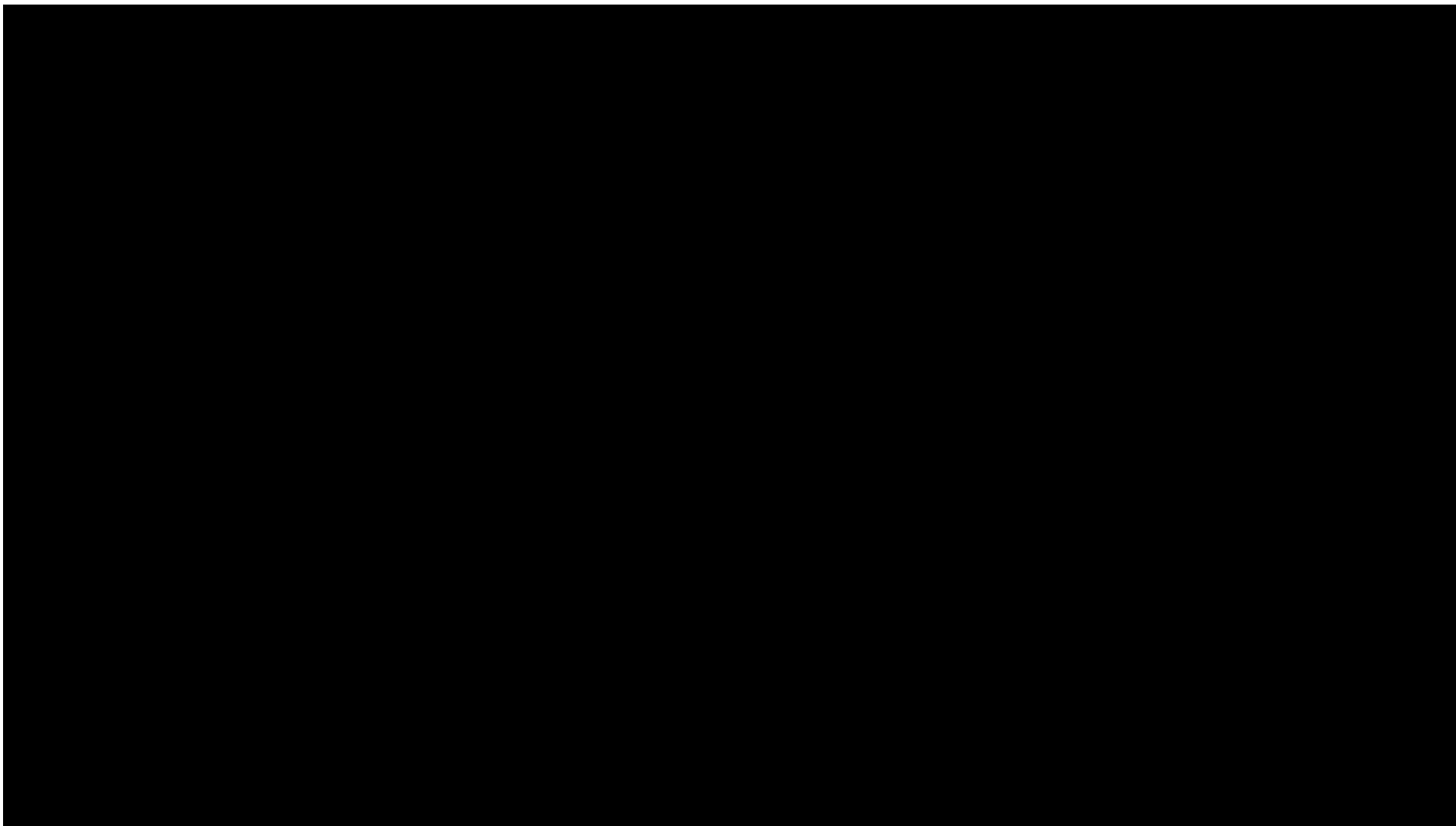


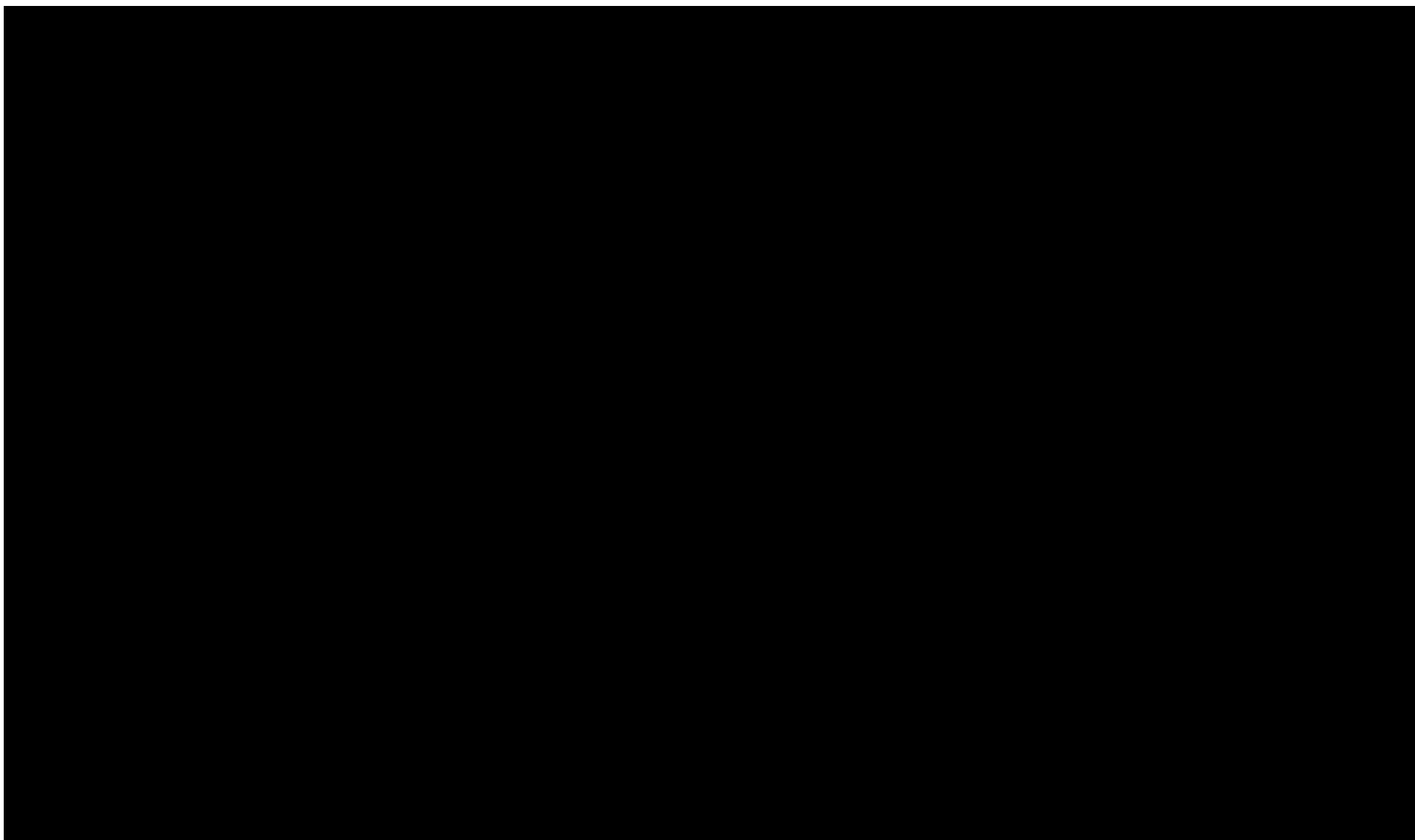


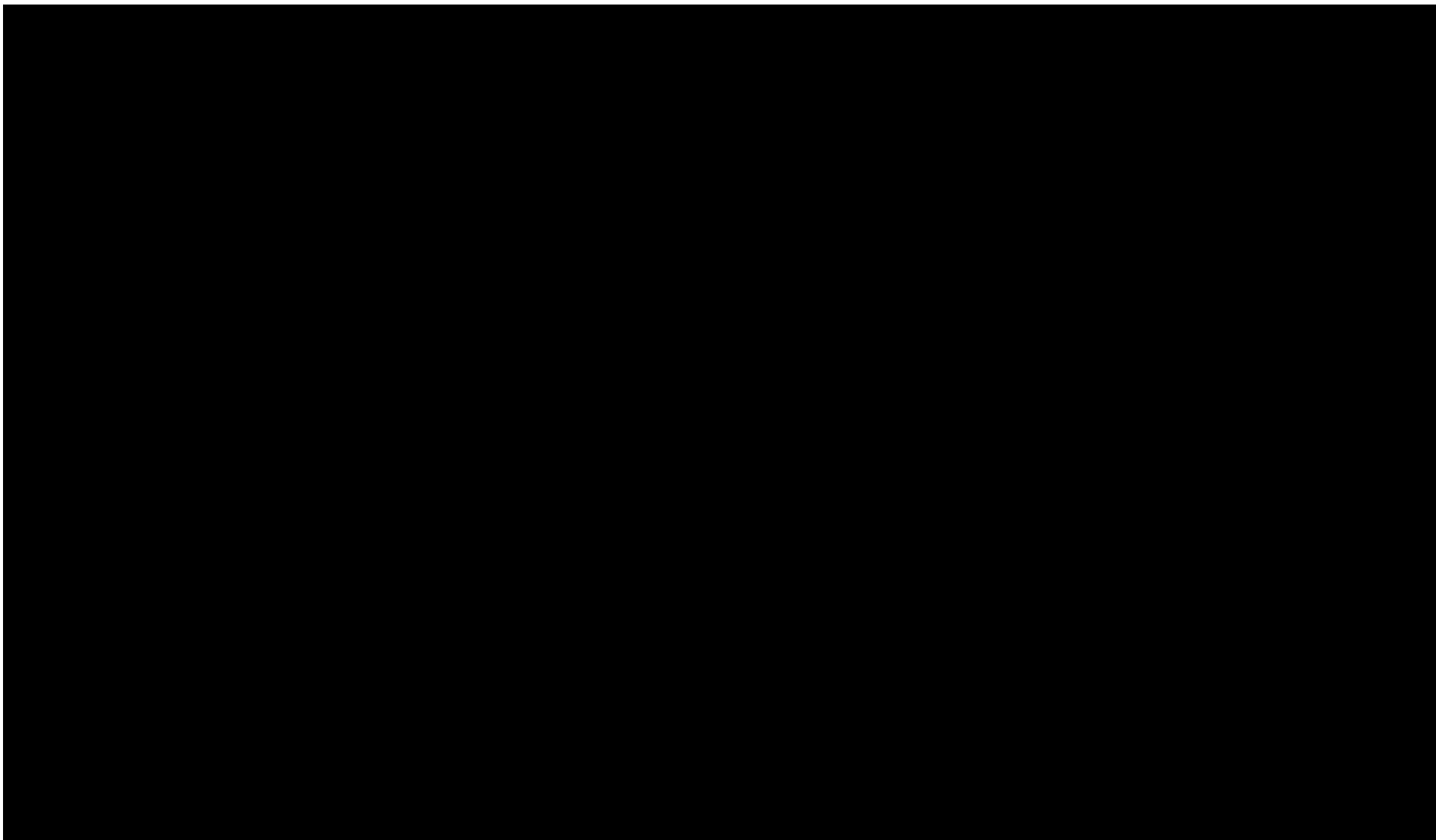


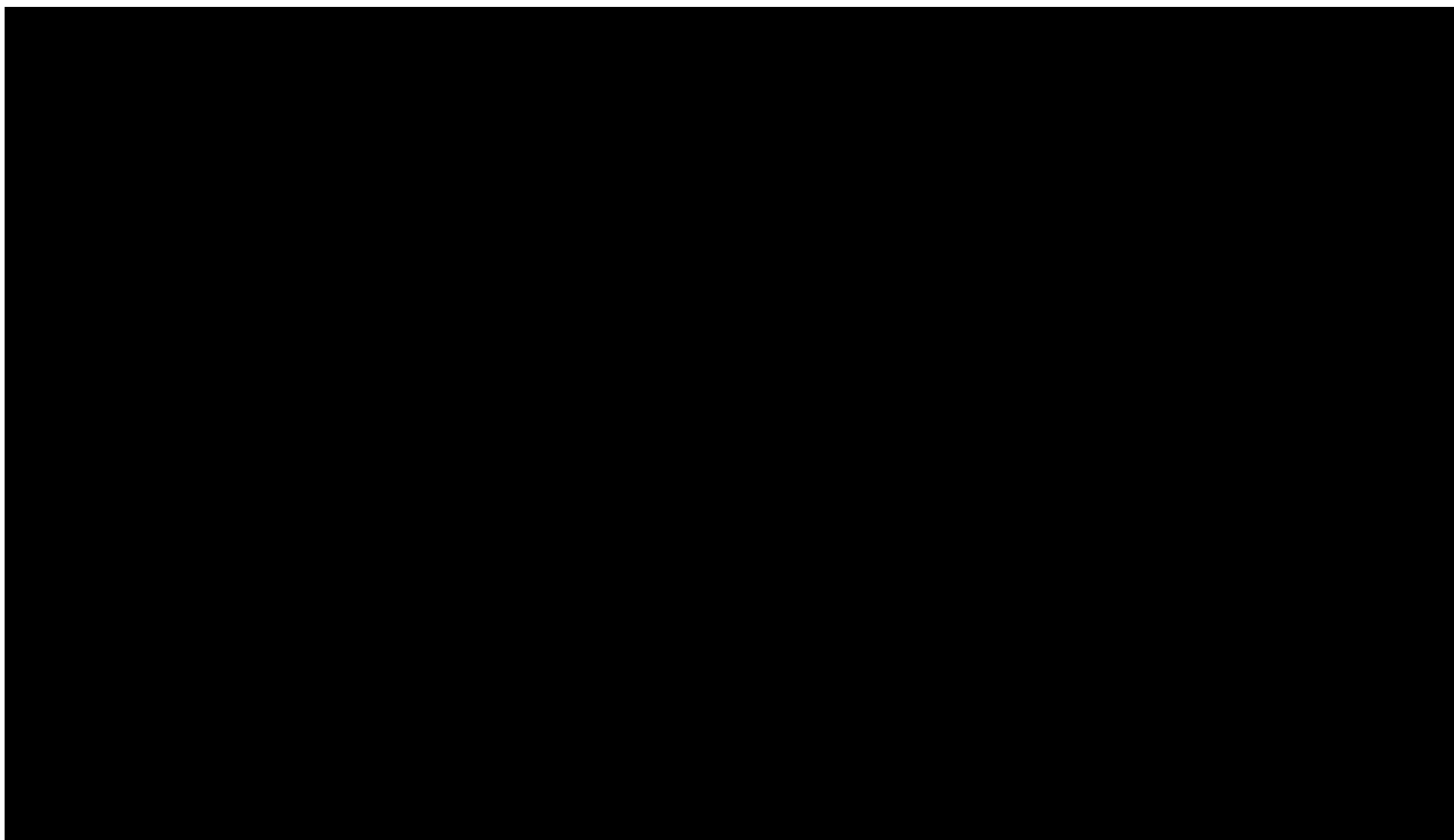


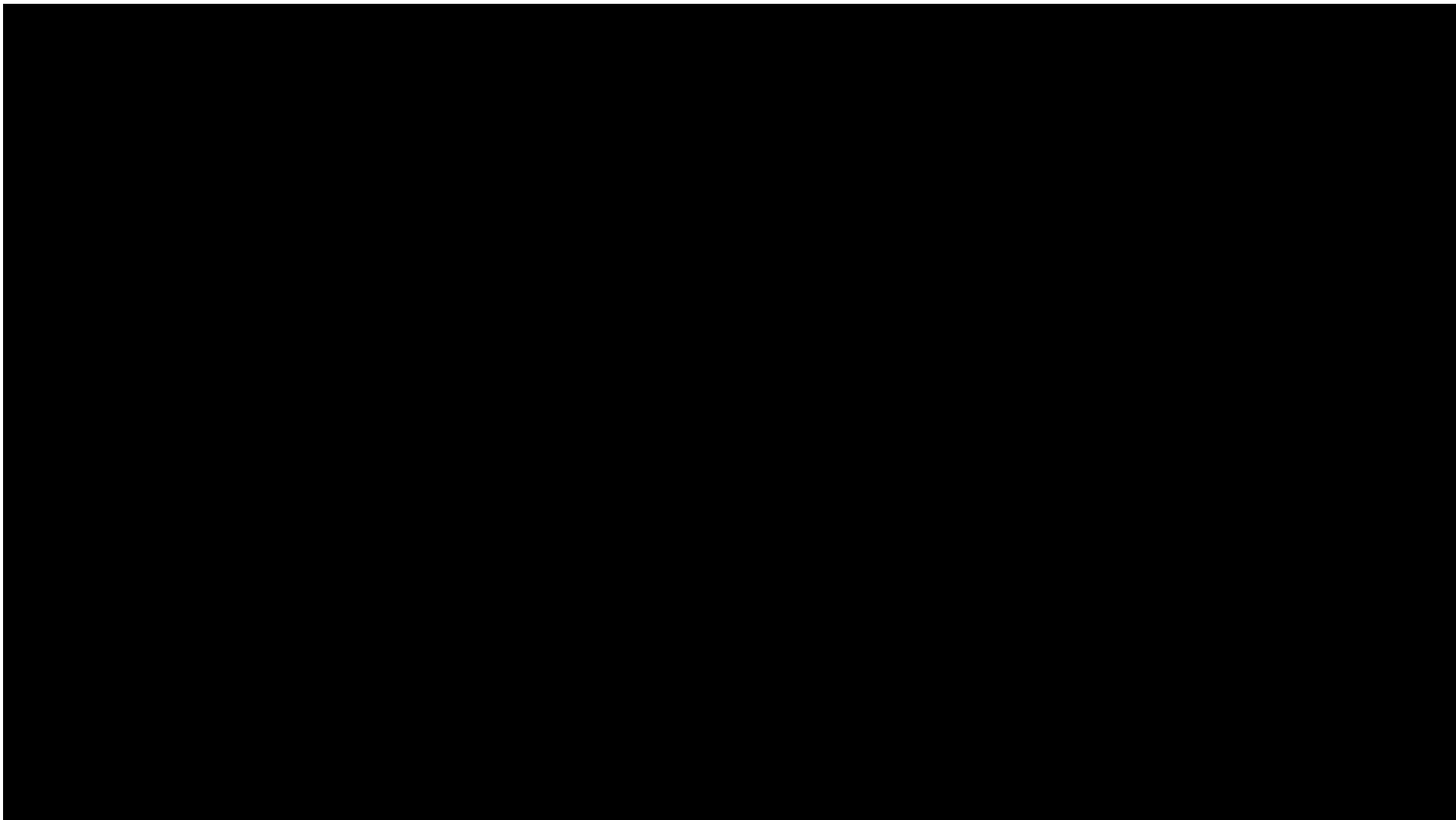


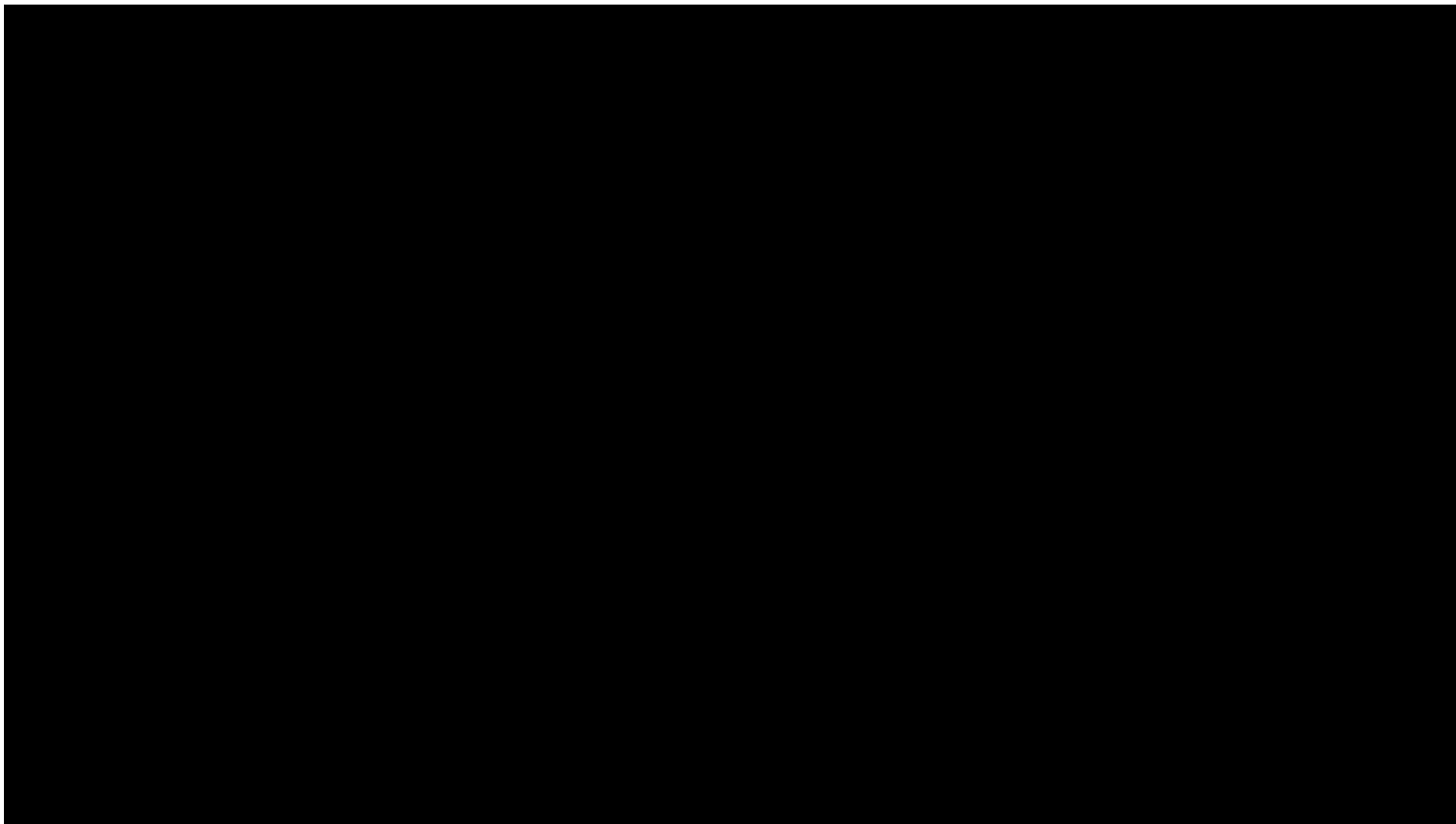


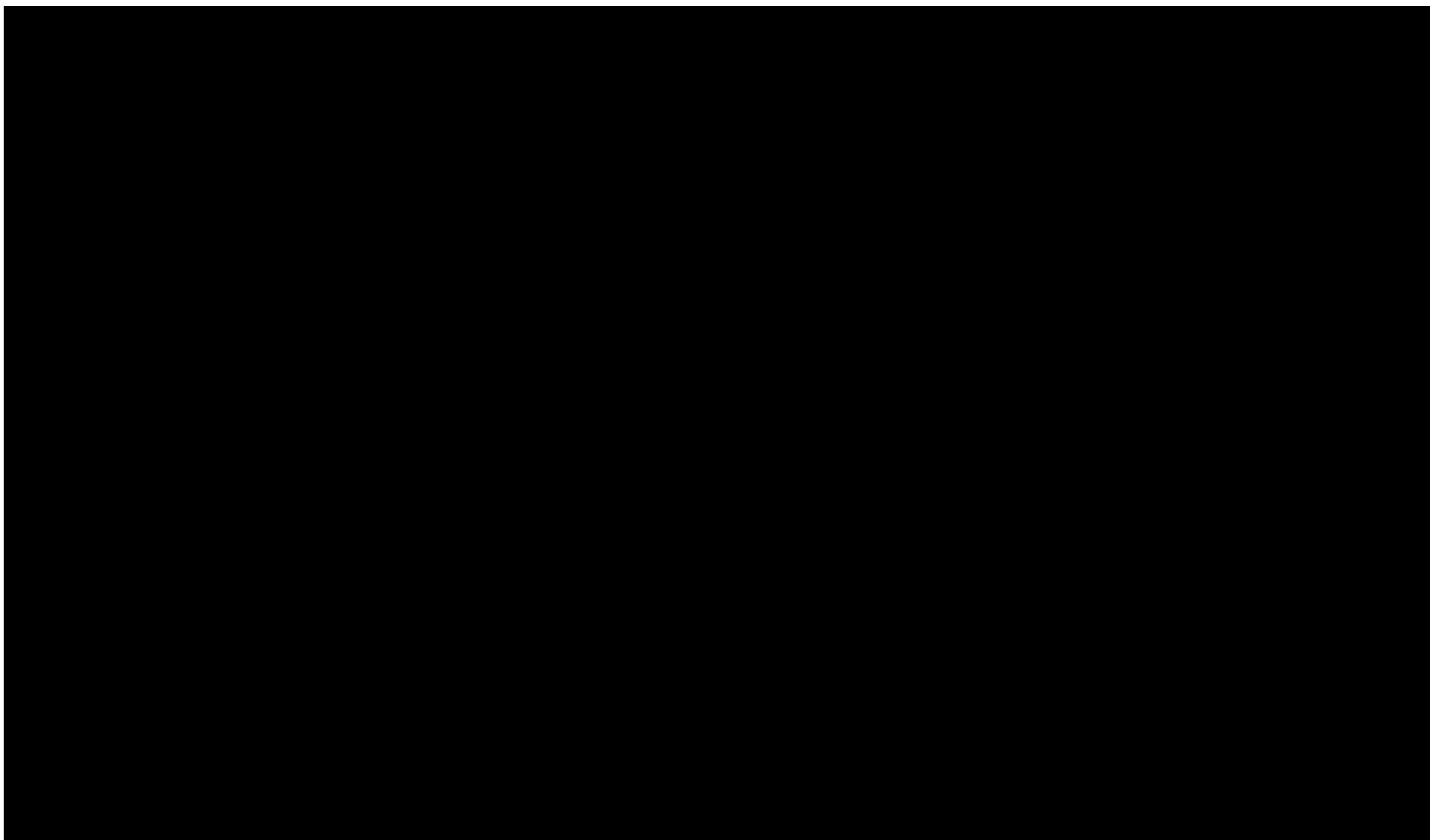


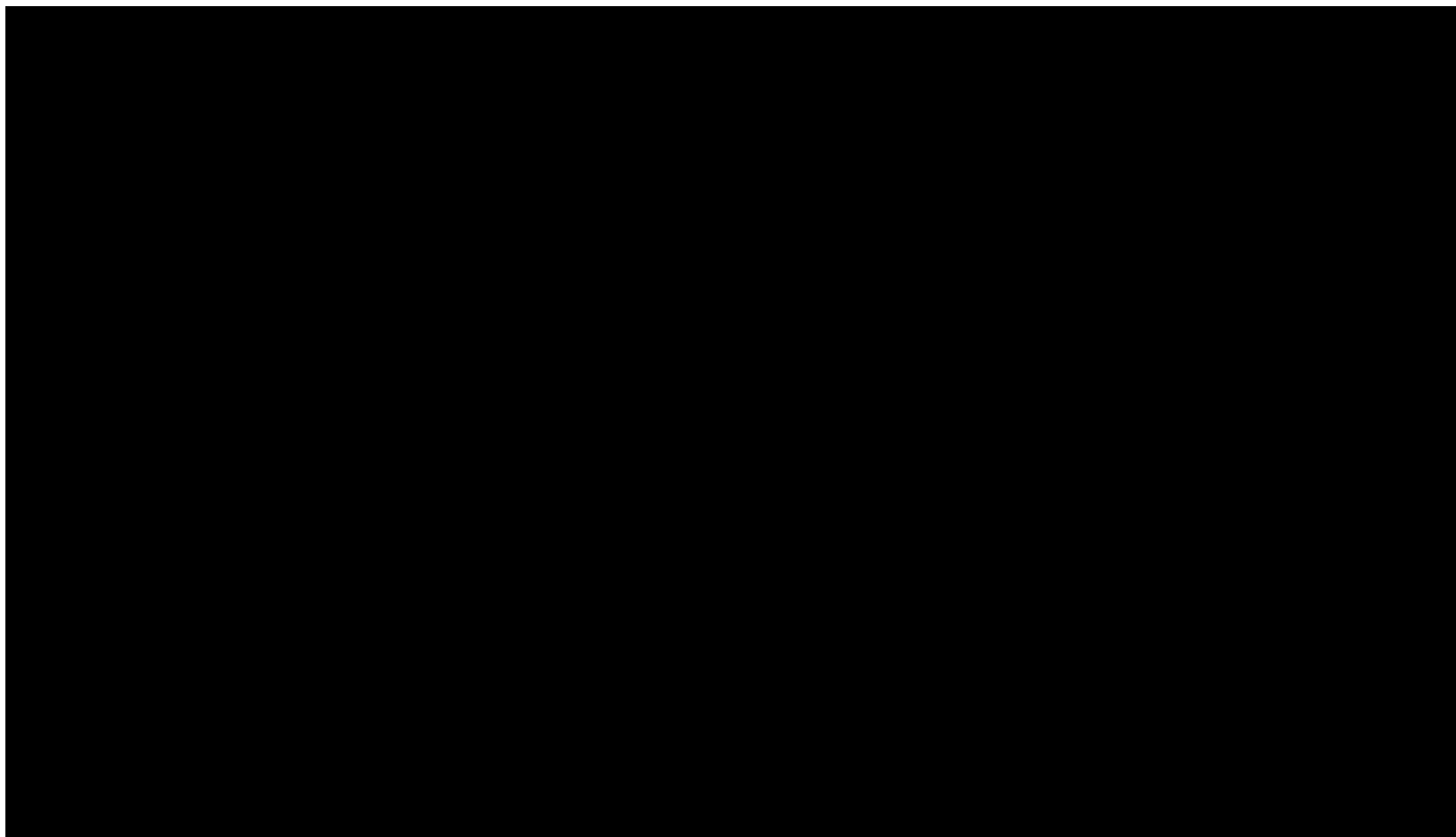


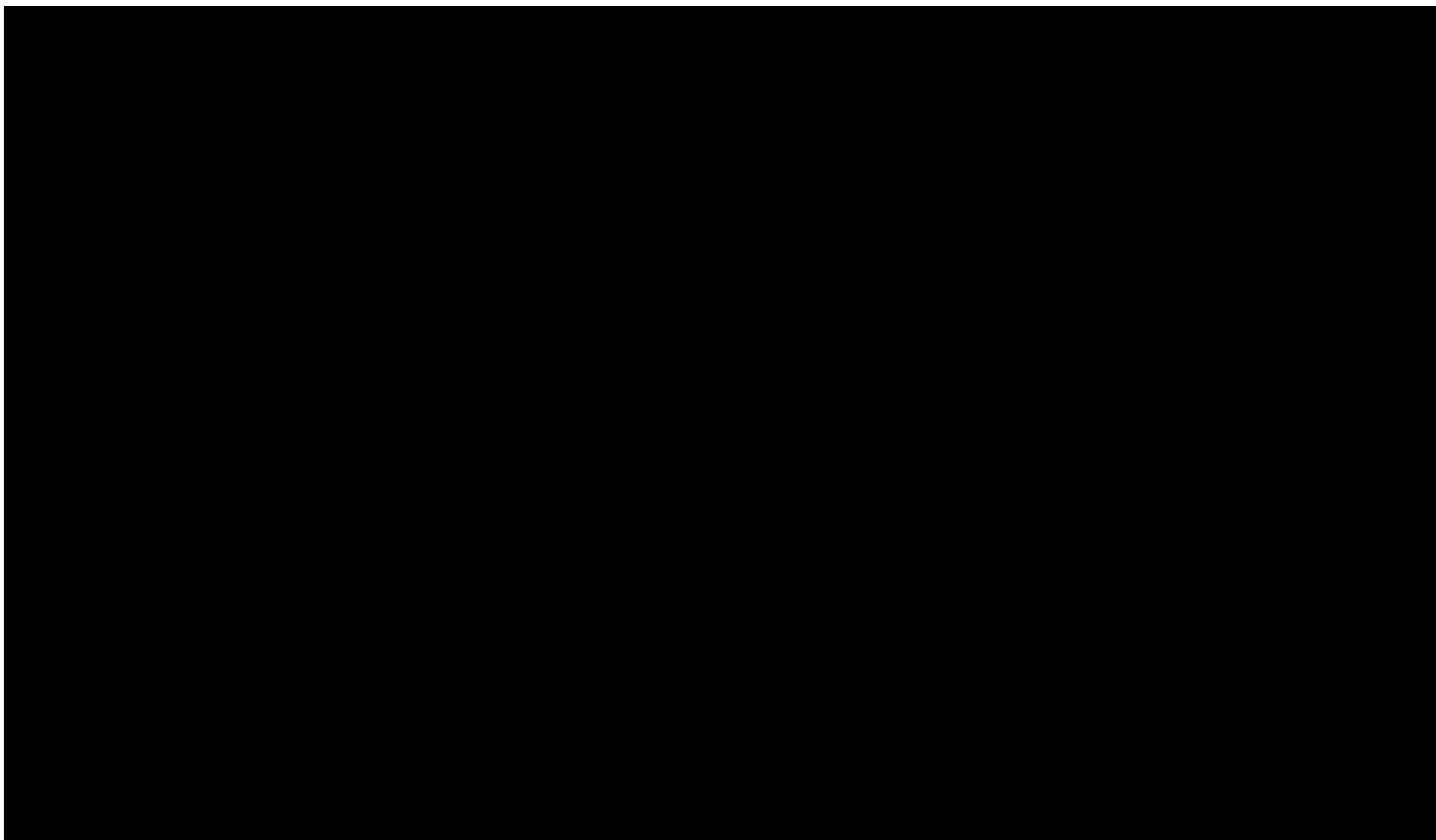


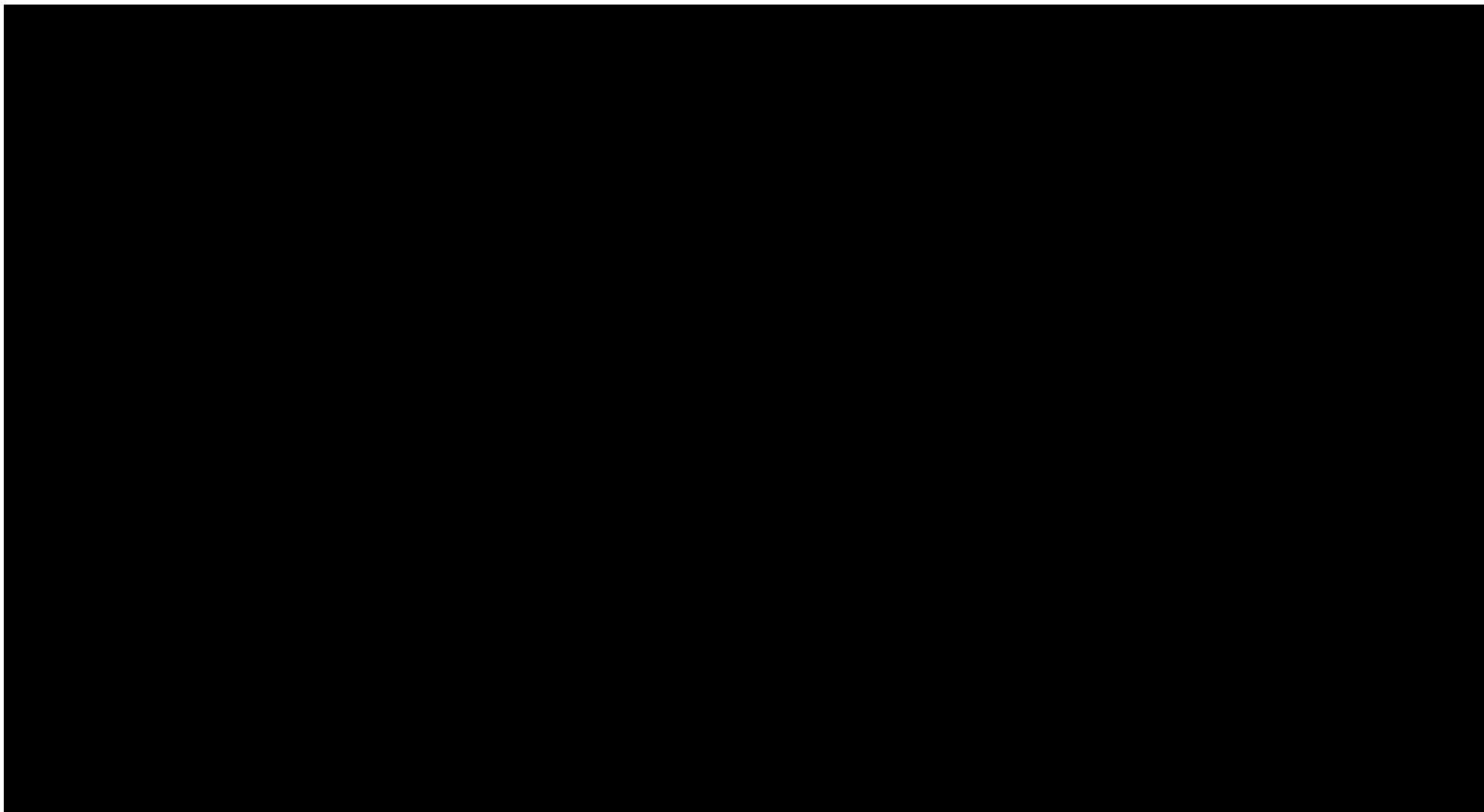


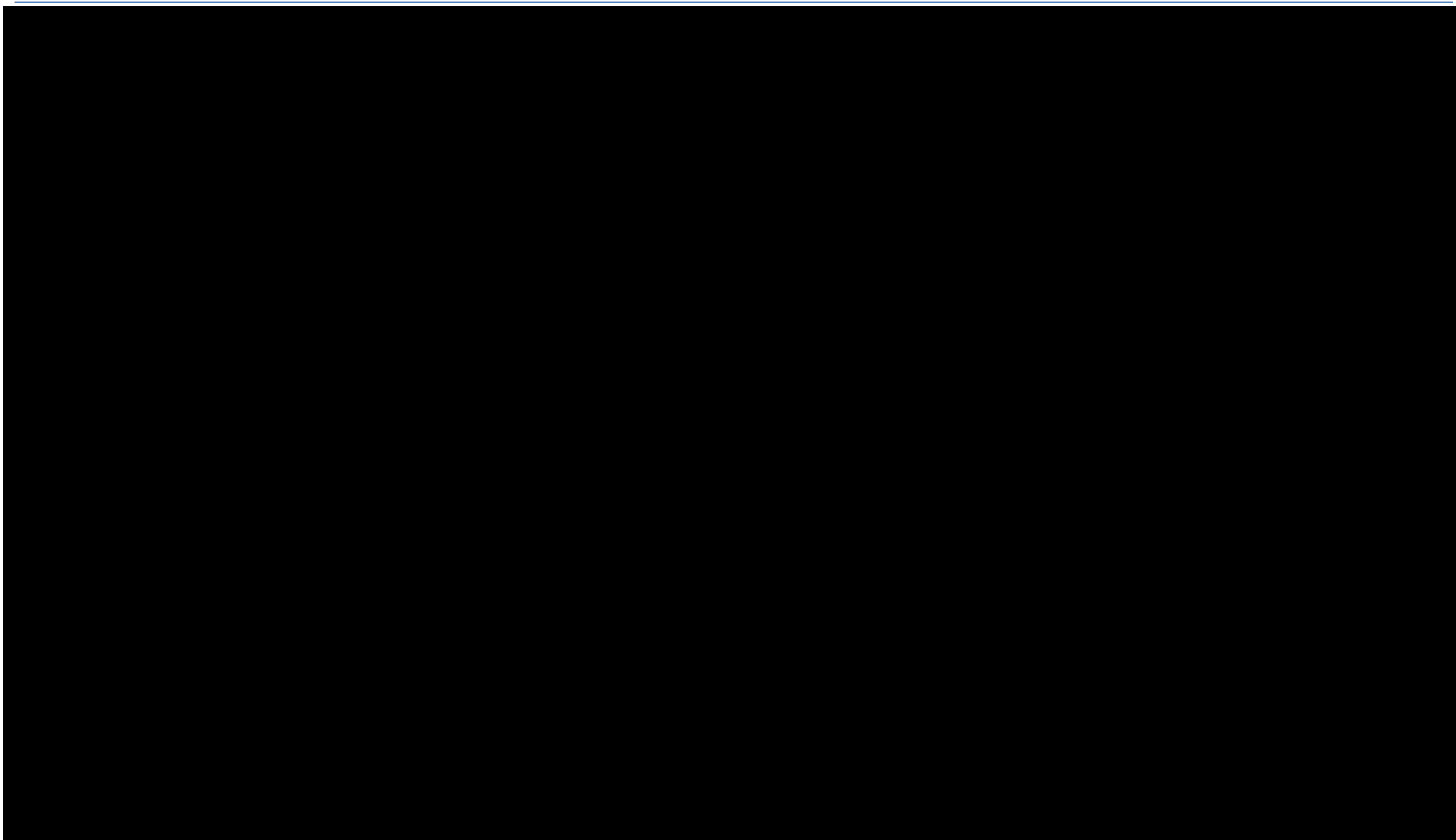


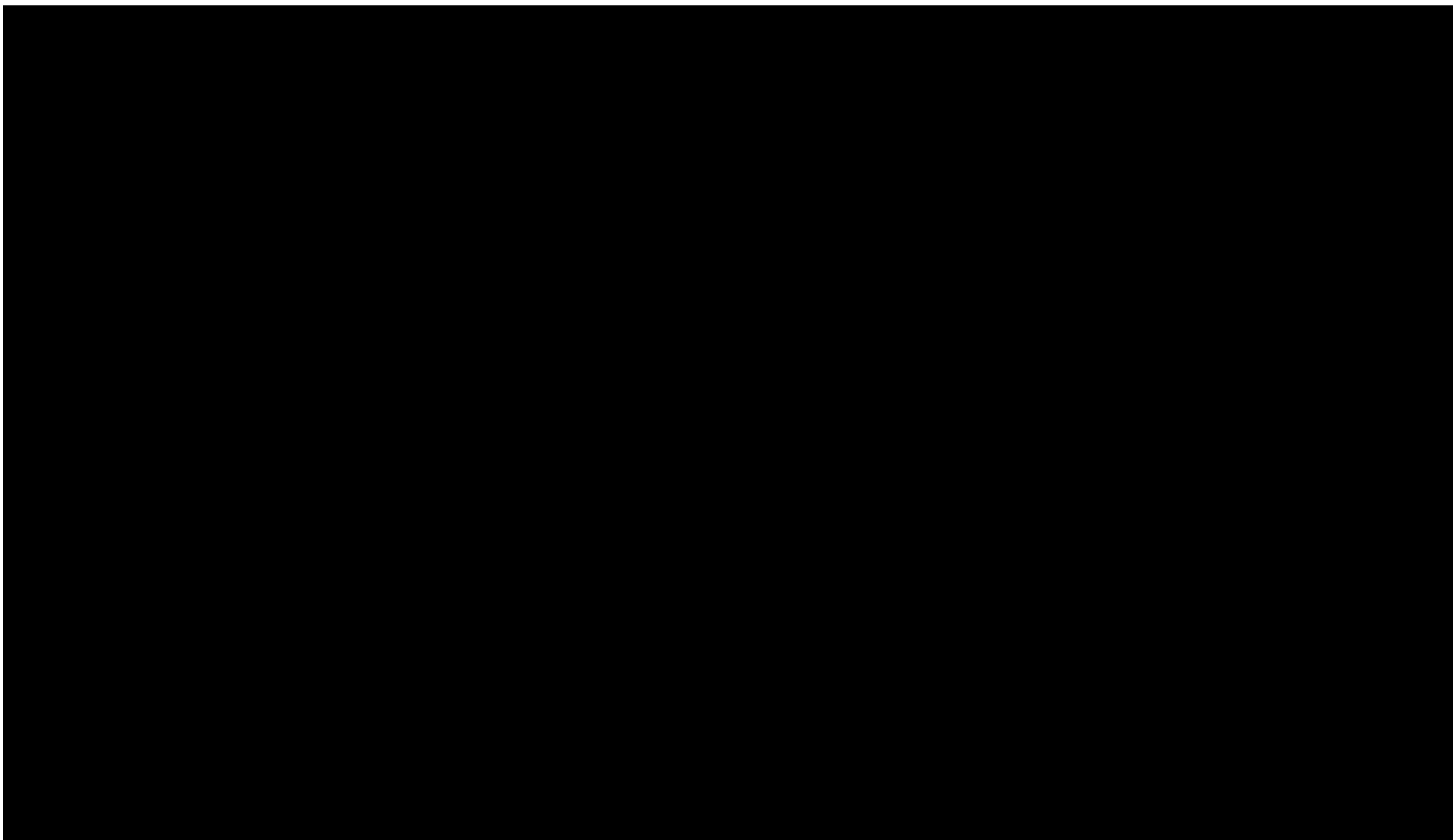


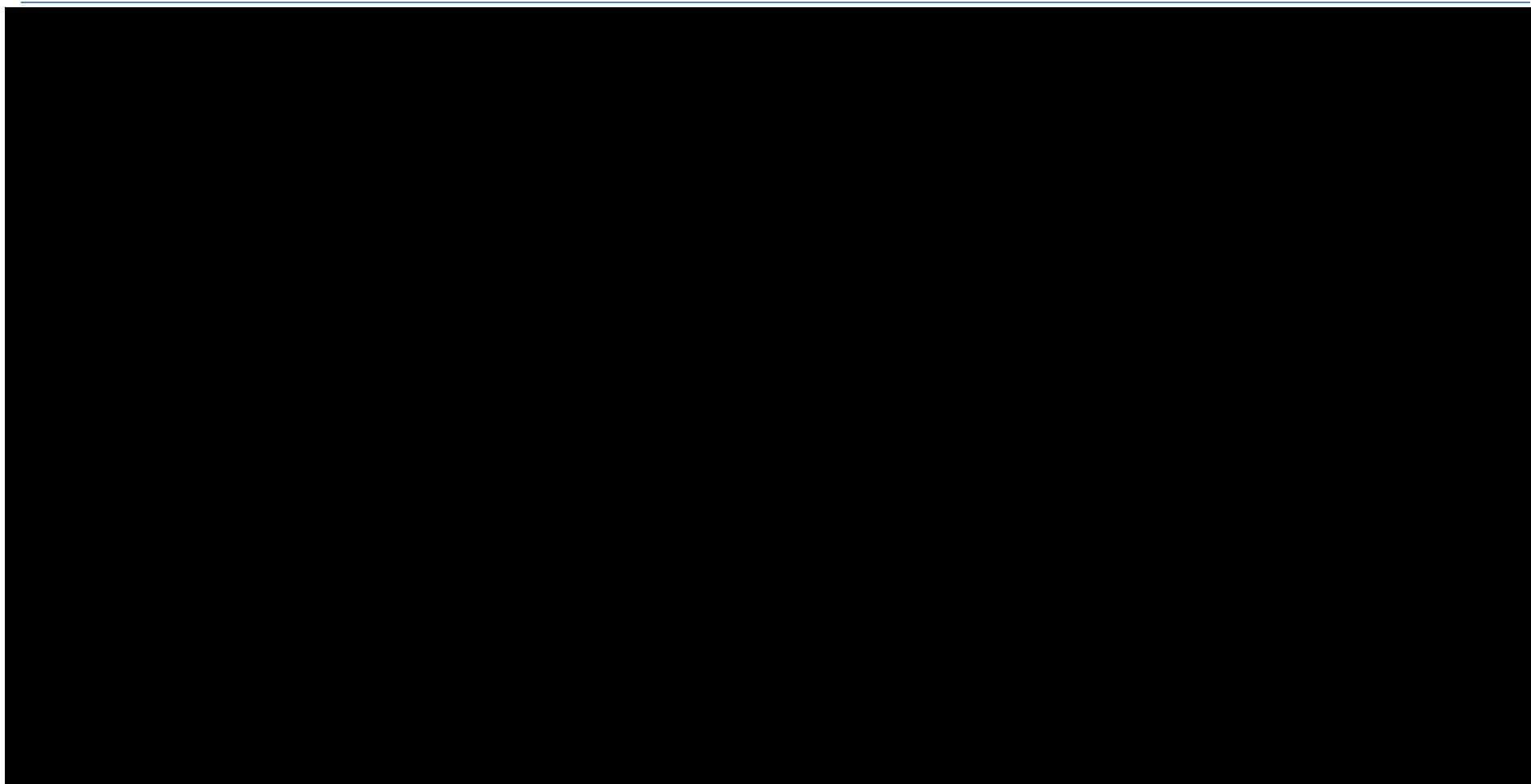












alter – alternatywny, min – minimalny, max - maksymalny

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności wraz z analizą kosztów-efektywności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności (CUA) są lata życia skorygowane o jakość (QALY), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

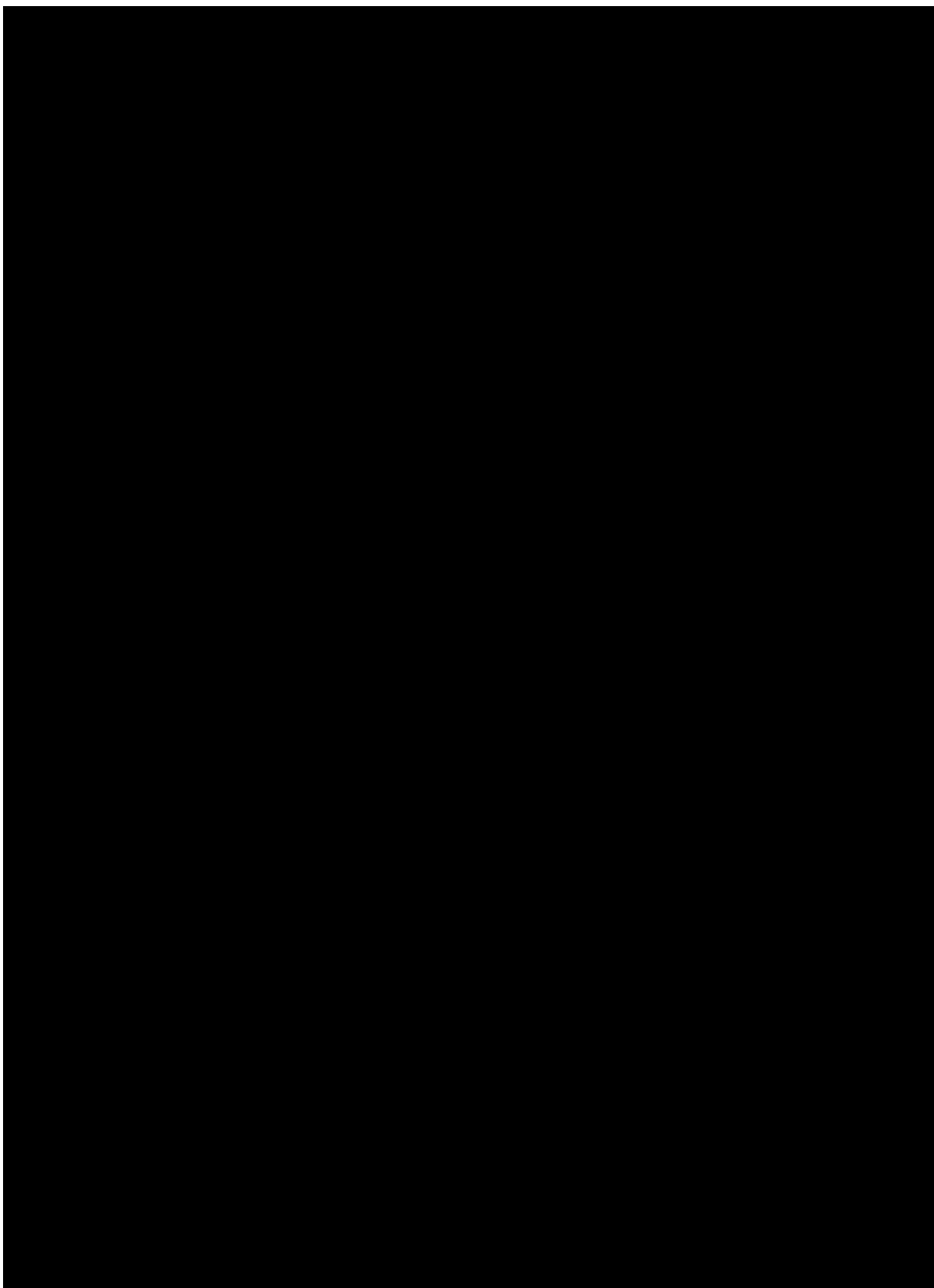
Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

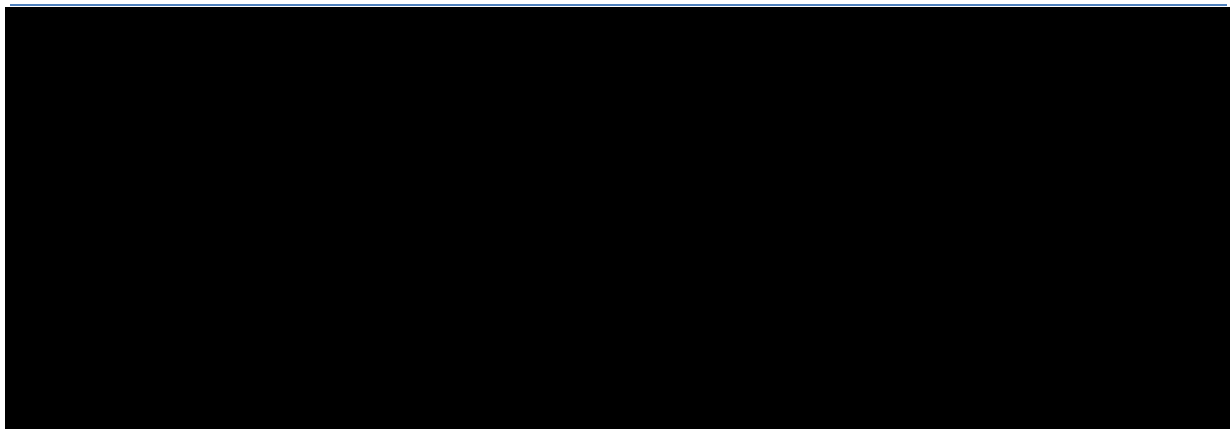


Tabela 33.

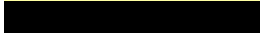
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora







Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku 

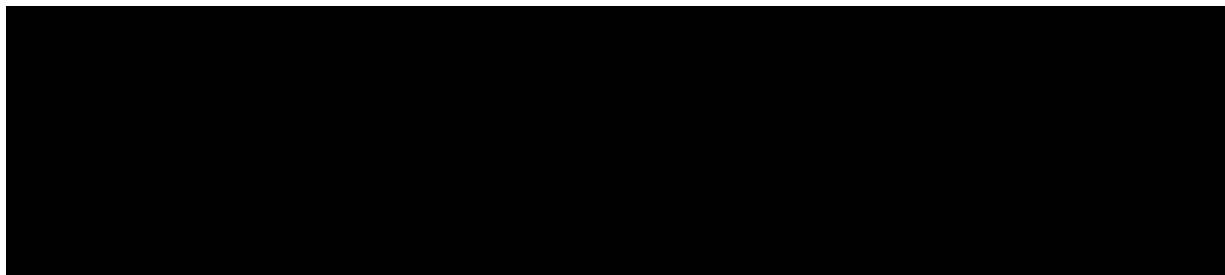

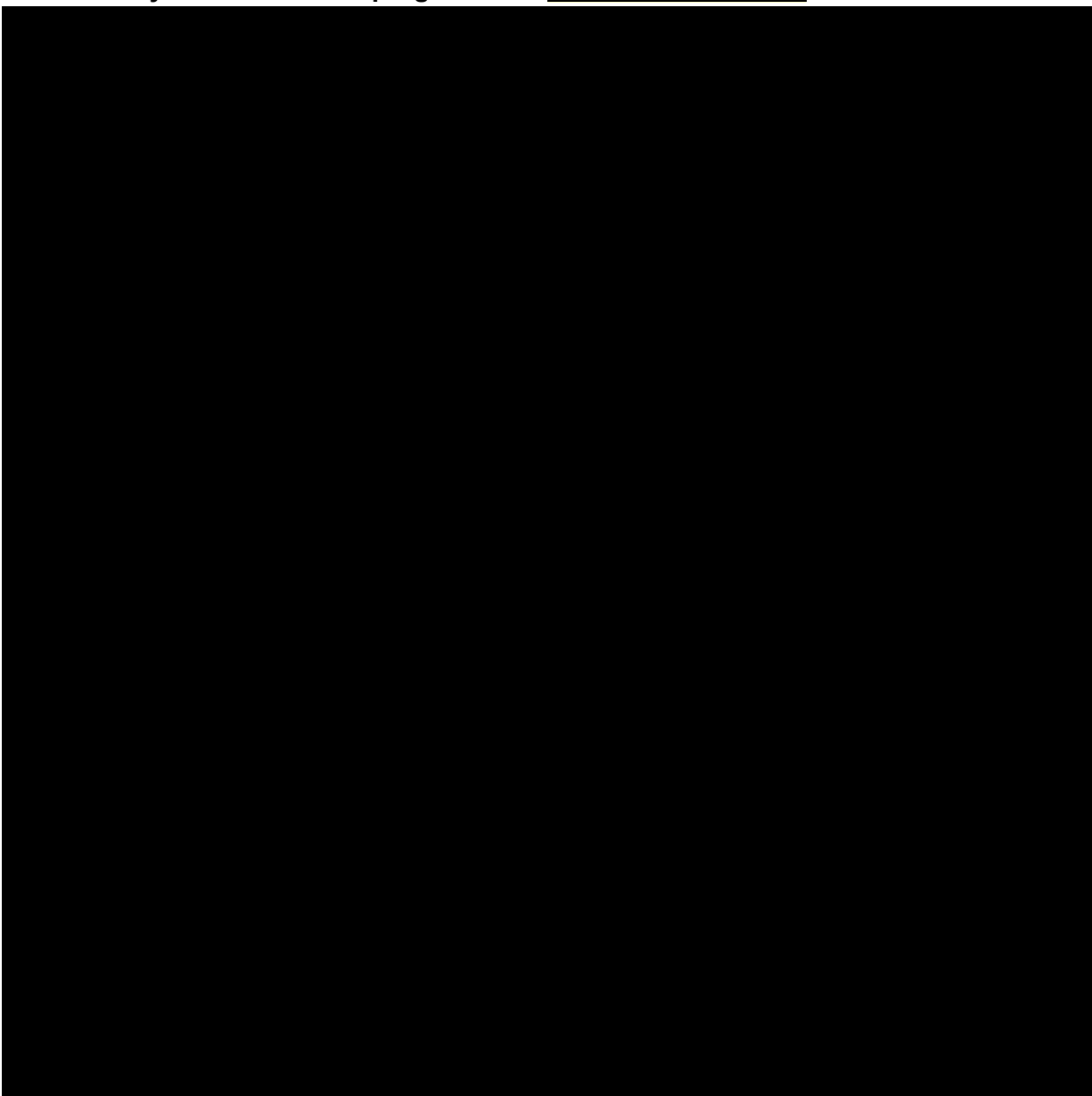


Tabela 35.


Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku 



9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta¹⁰. Parametry te określono w rozdziale 8.

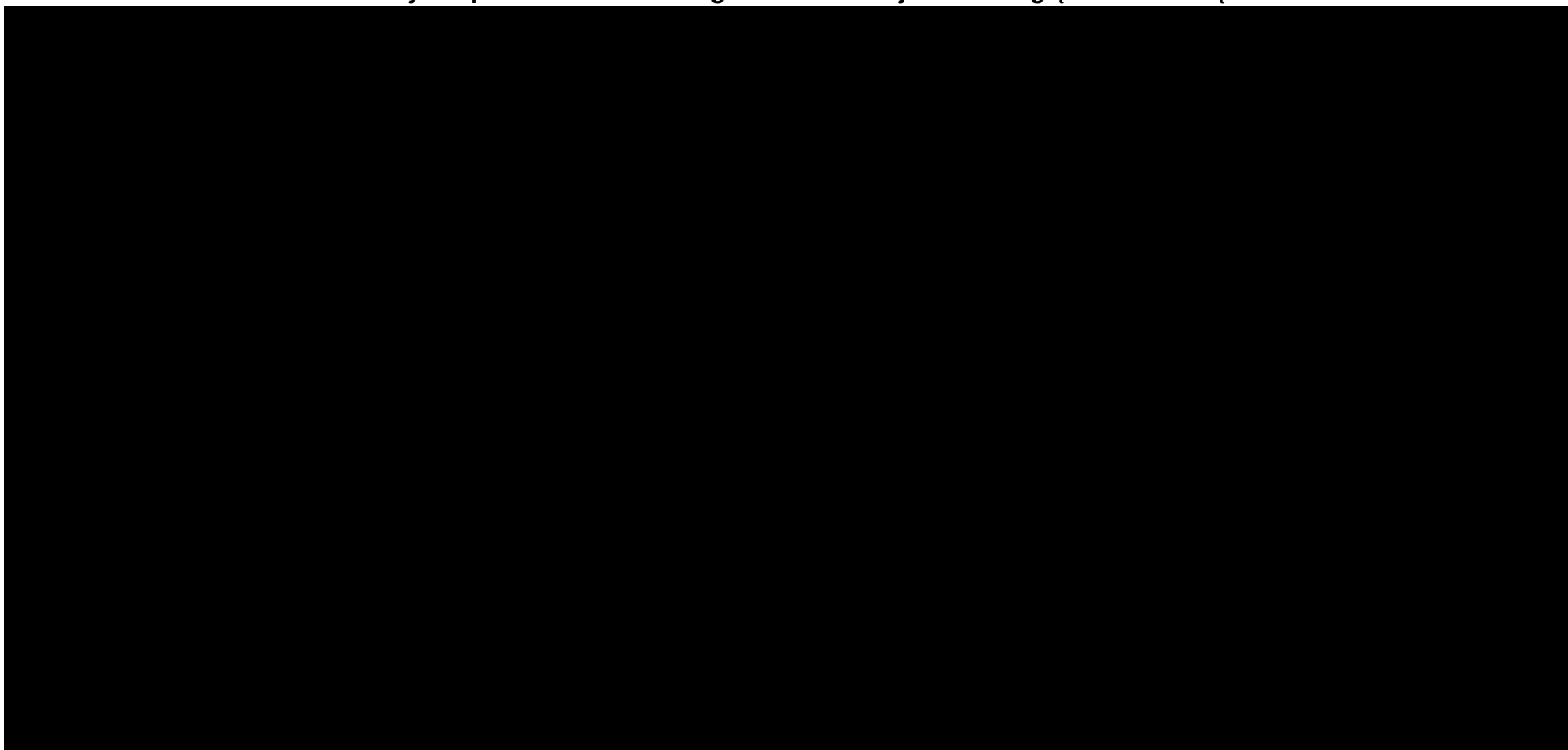
Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 8.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu 

¹⁰ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 36.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy). Dla wszystkich parametrów wykonano także analizę progową.

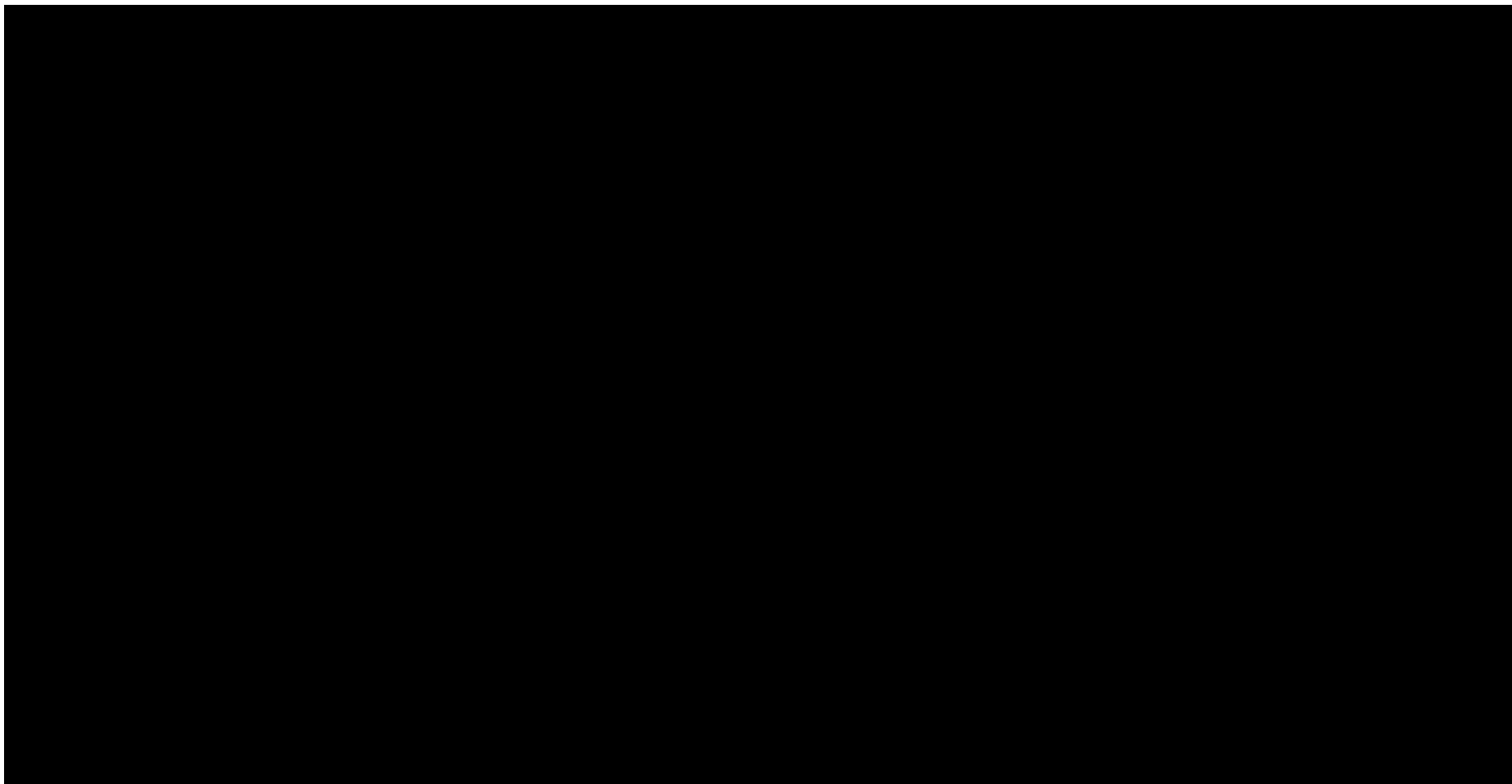
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

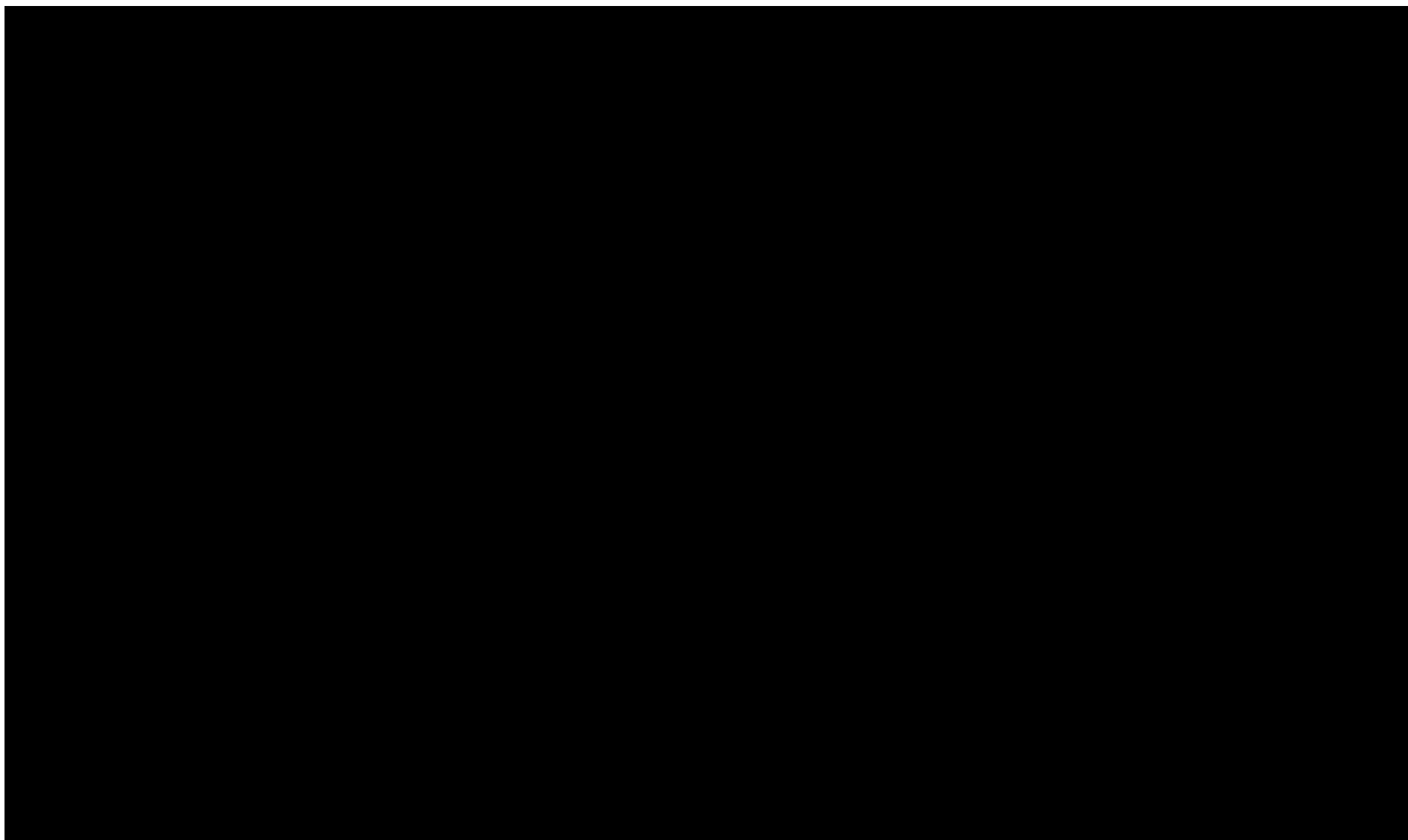
10.1. Analiza wartości skrajnych wraz z analizą scenariuszy

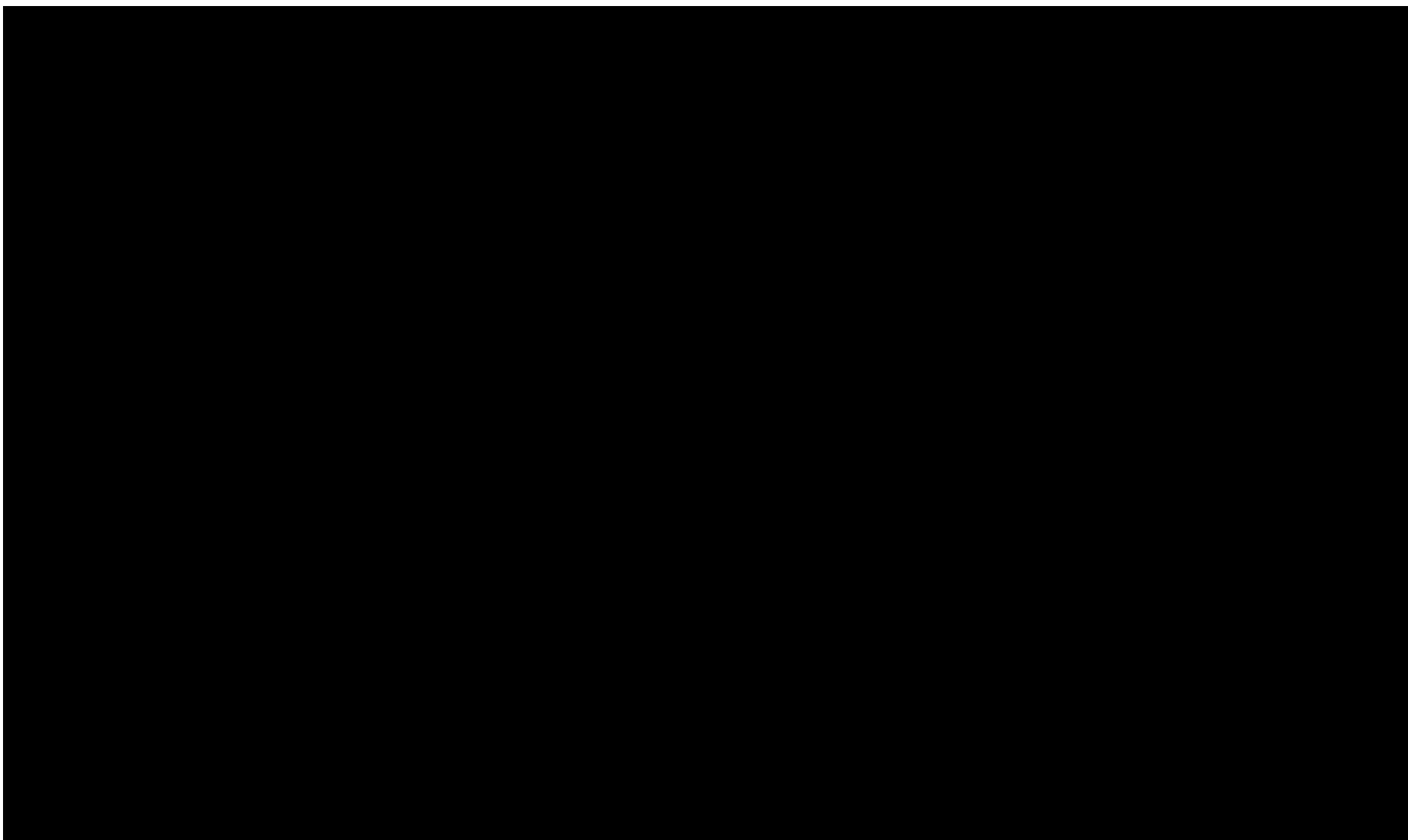
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji [REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

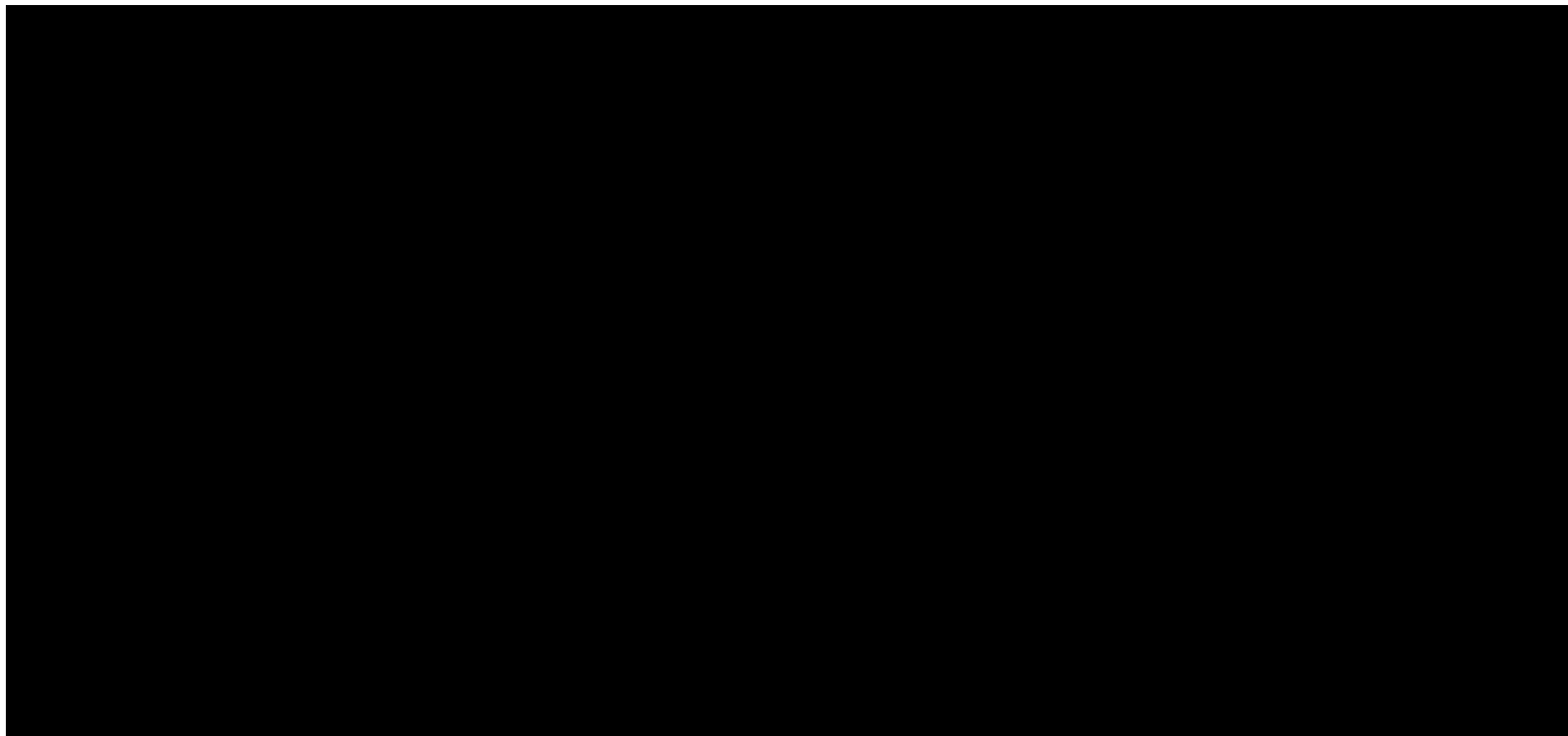
Tabela 37.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego

The content of the table is completely redacted with a solid black box.



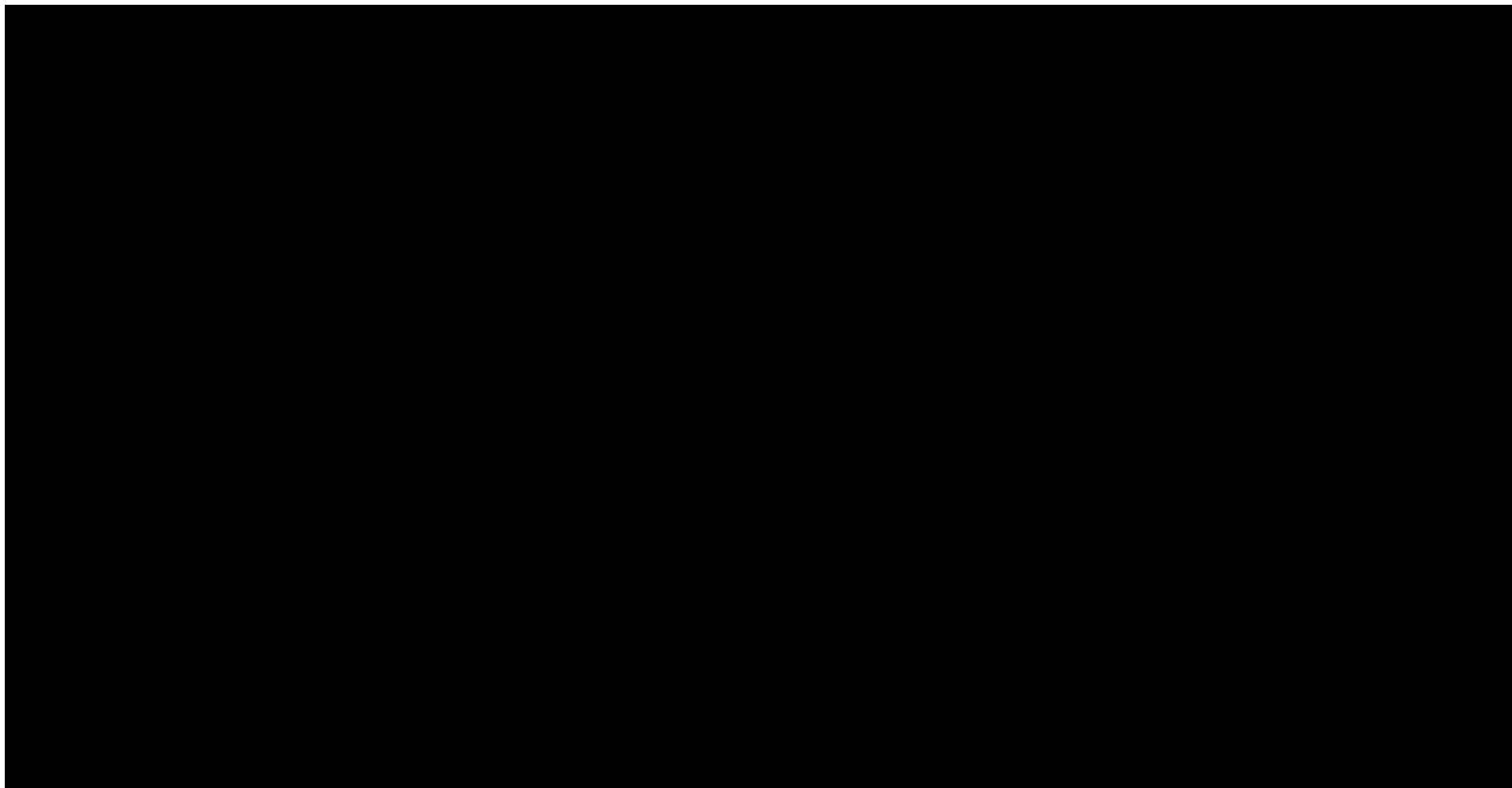


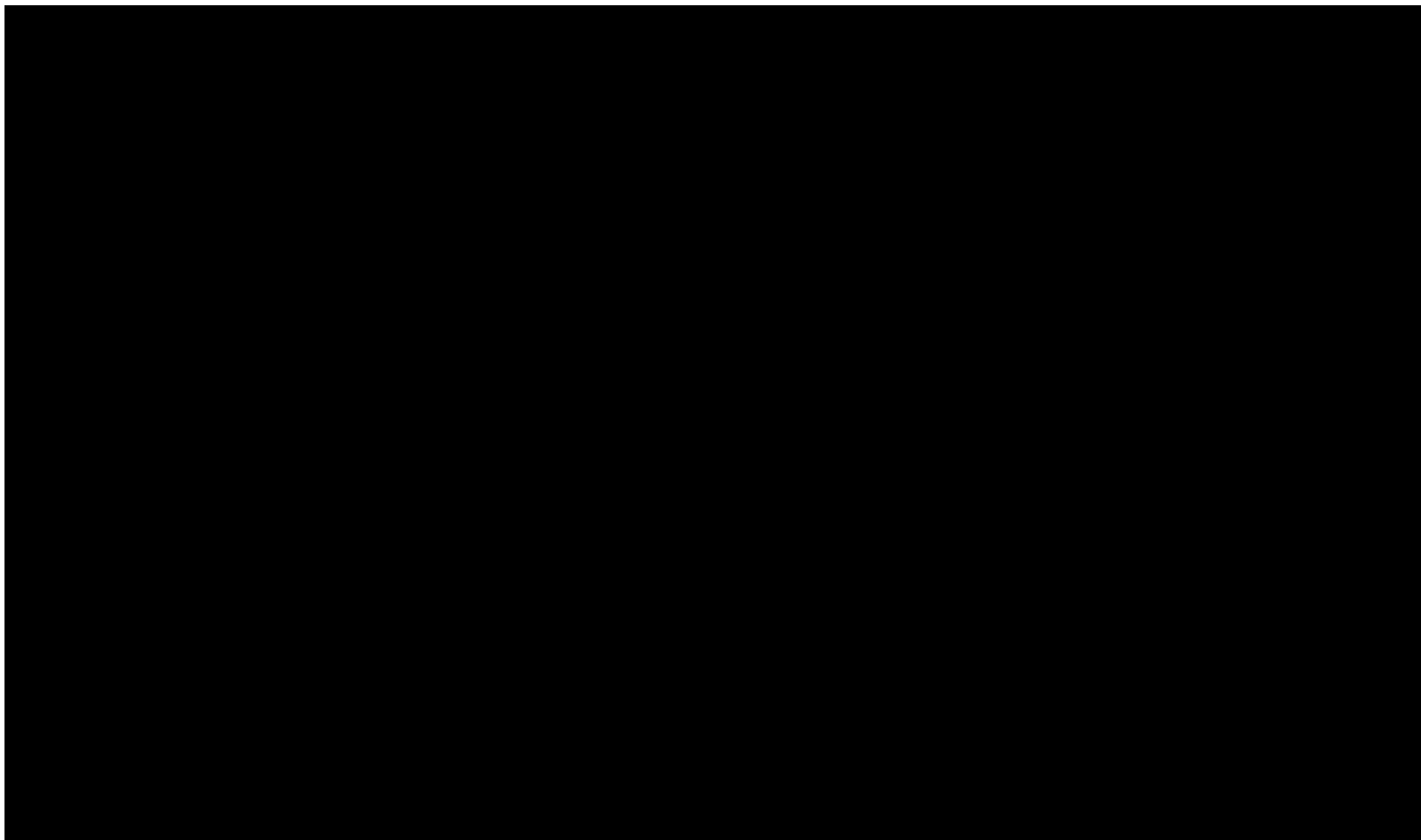


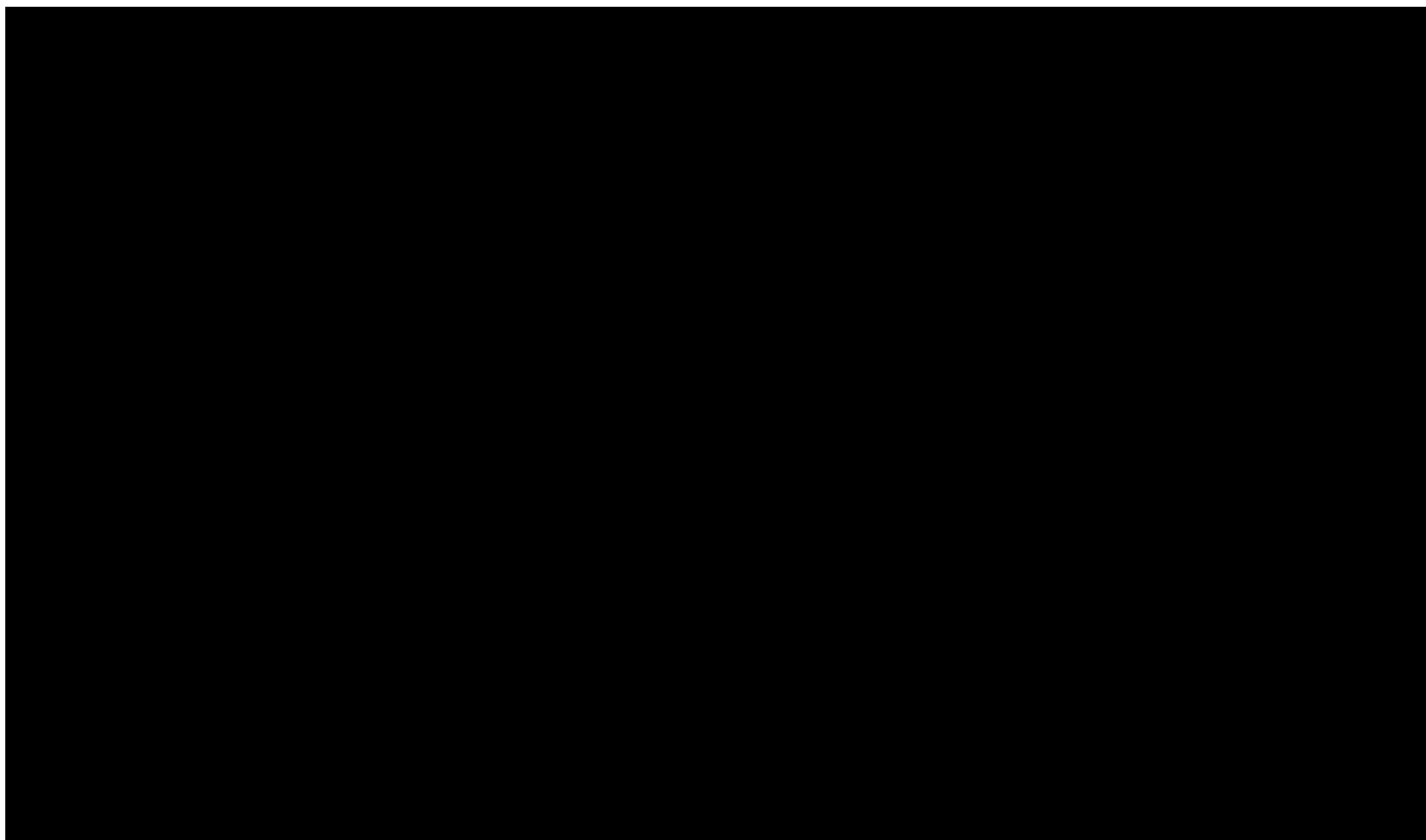
*progowa CZN opakowania Ocaliva 5 mg oraz opakowania Ocaliva 10 mg

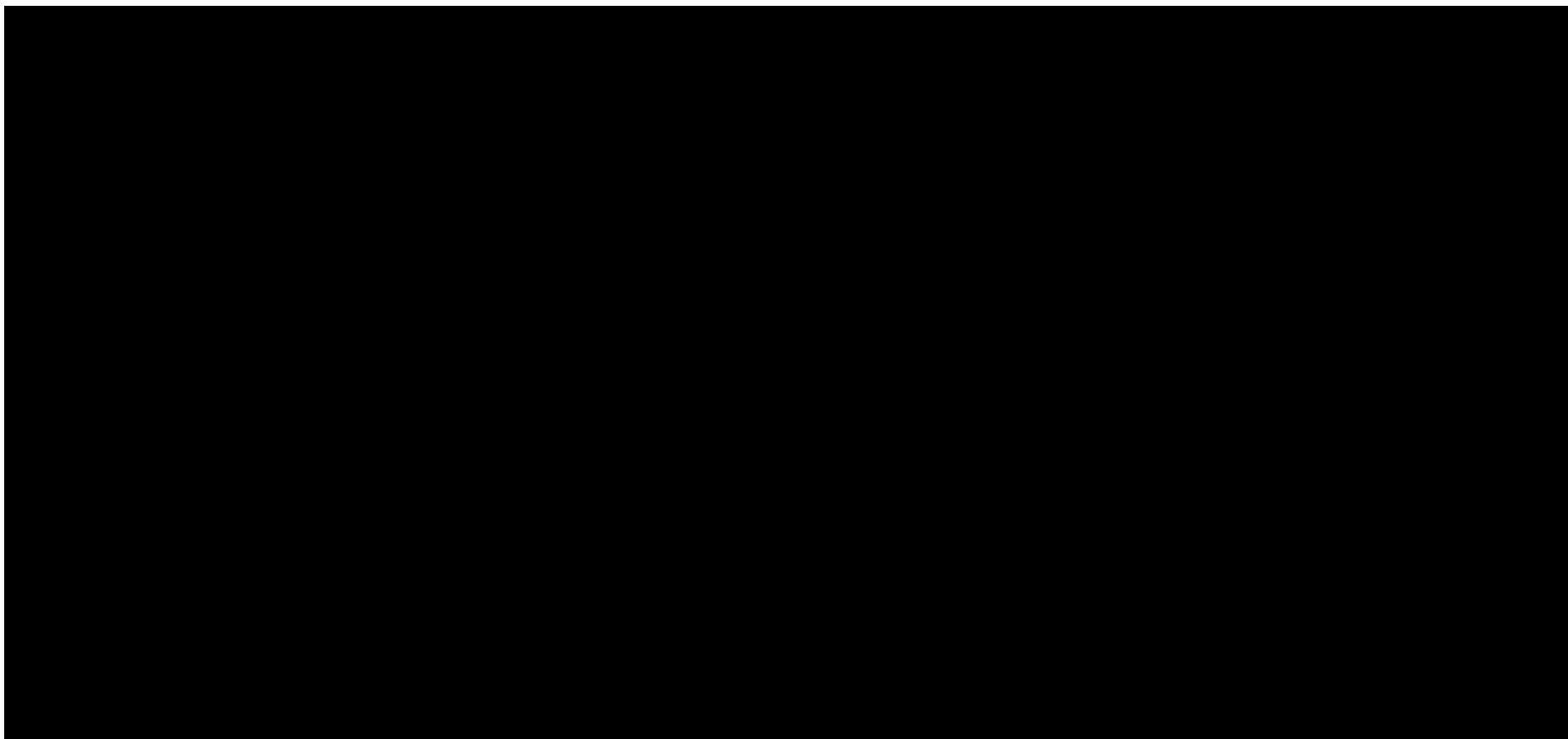
Tabela 38.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego





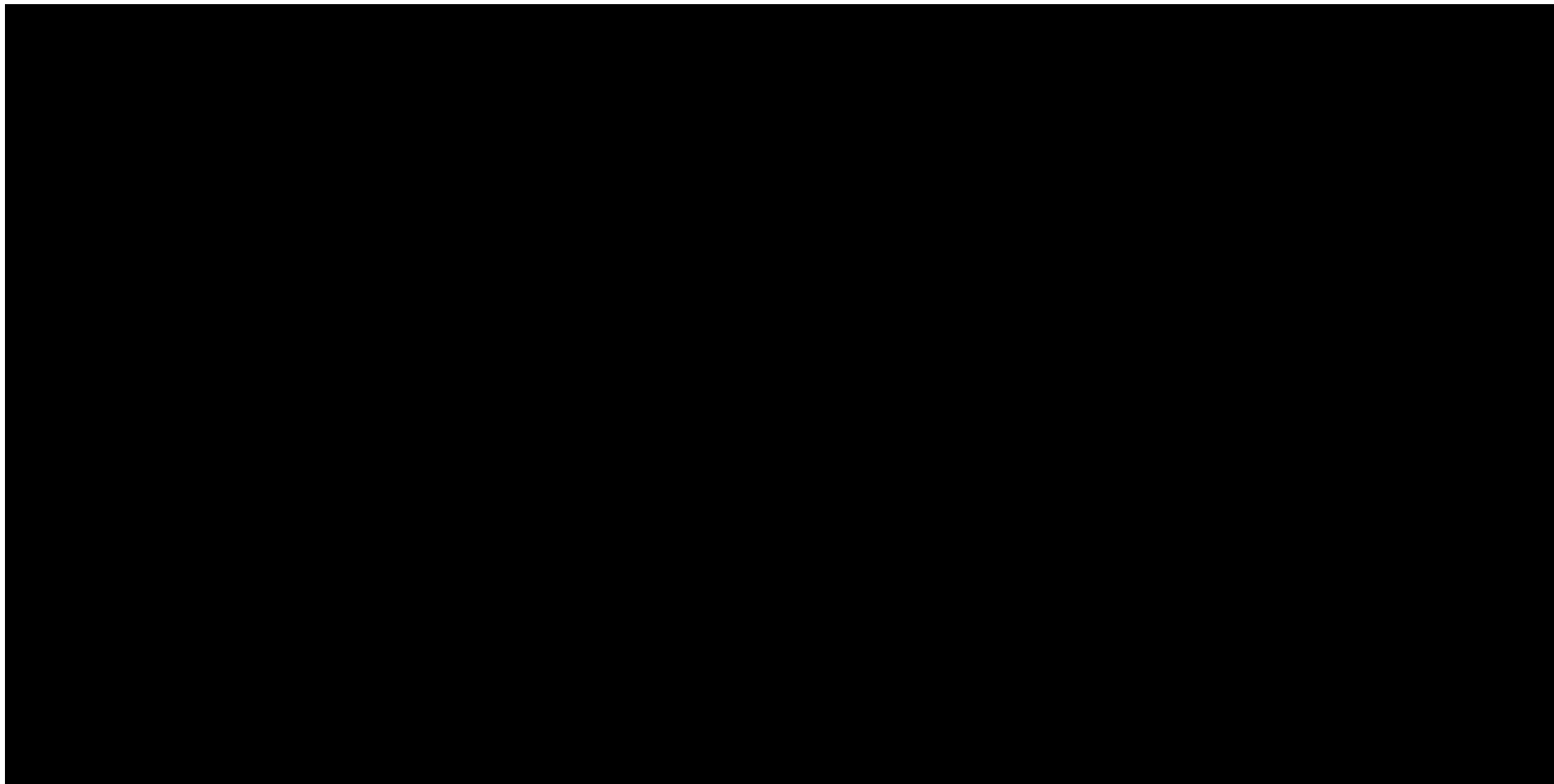


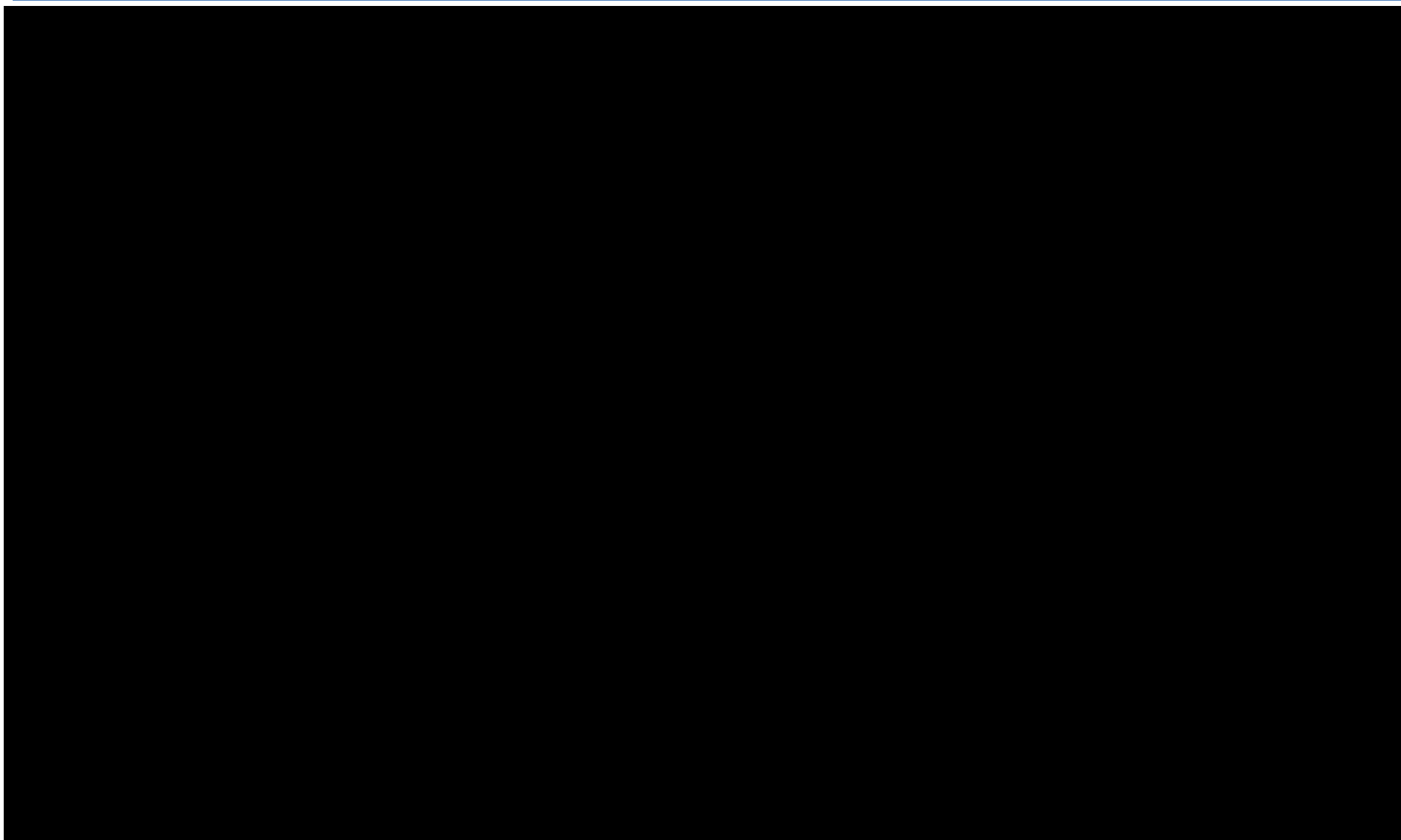


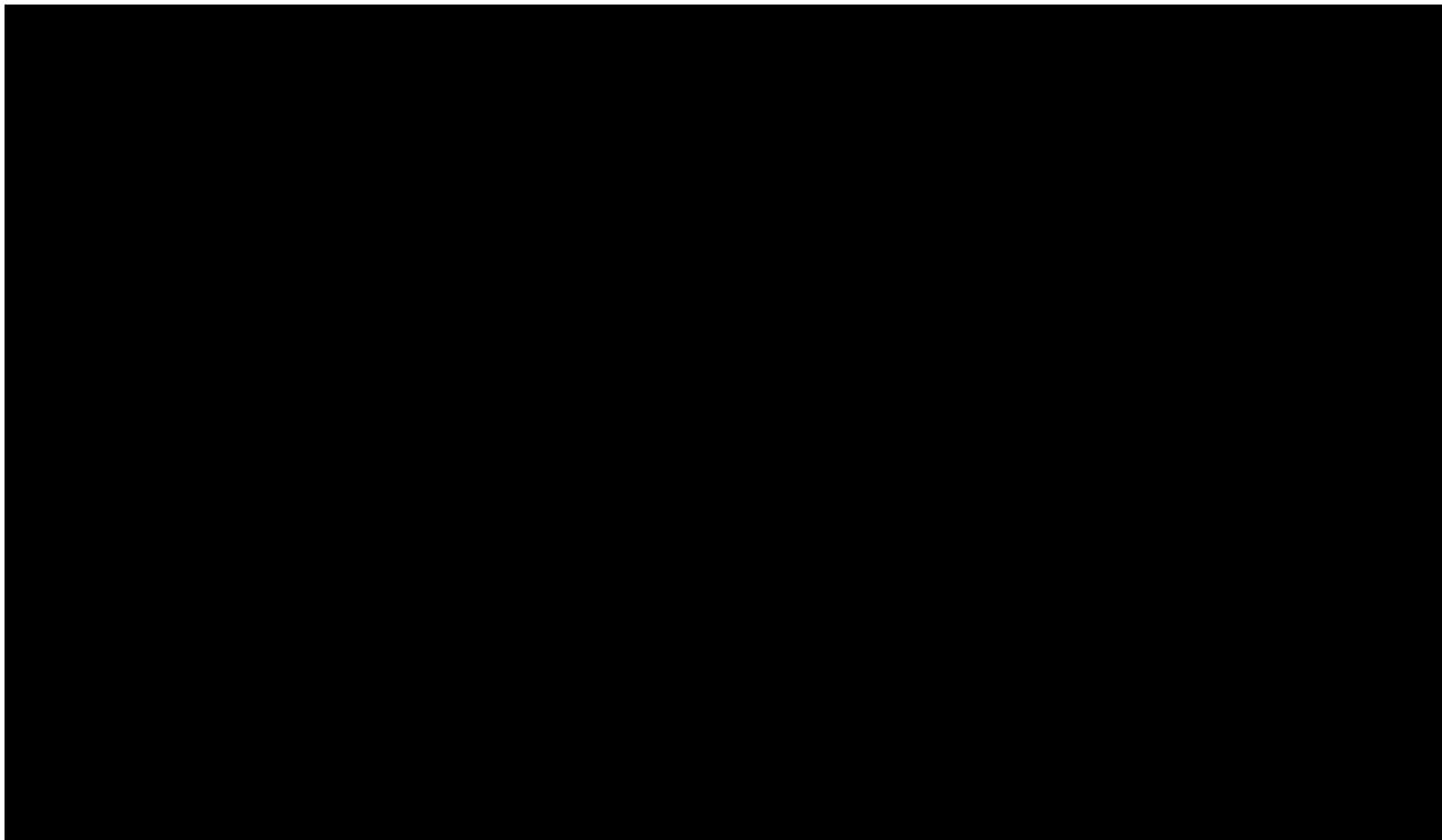
*progowa CZN opakowania Ocaliva 5 mg oraz opakowania Ocaliva 10 mg

Tabela 39.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie wspólnej







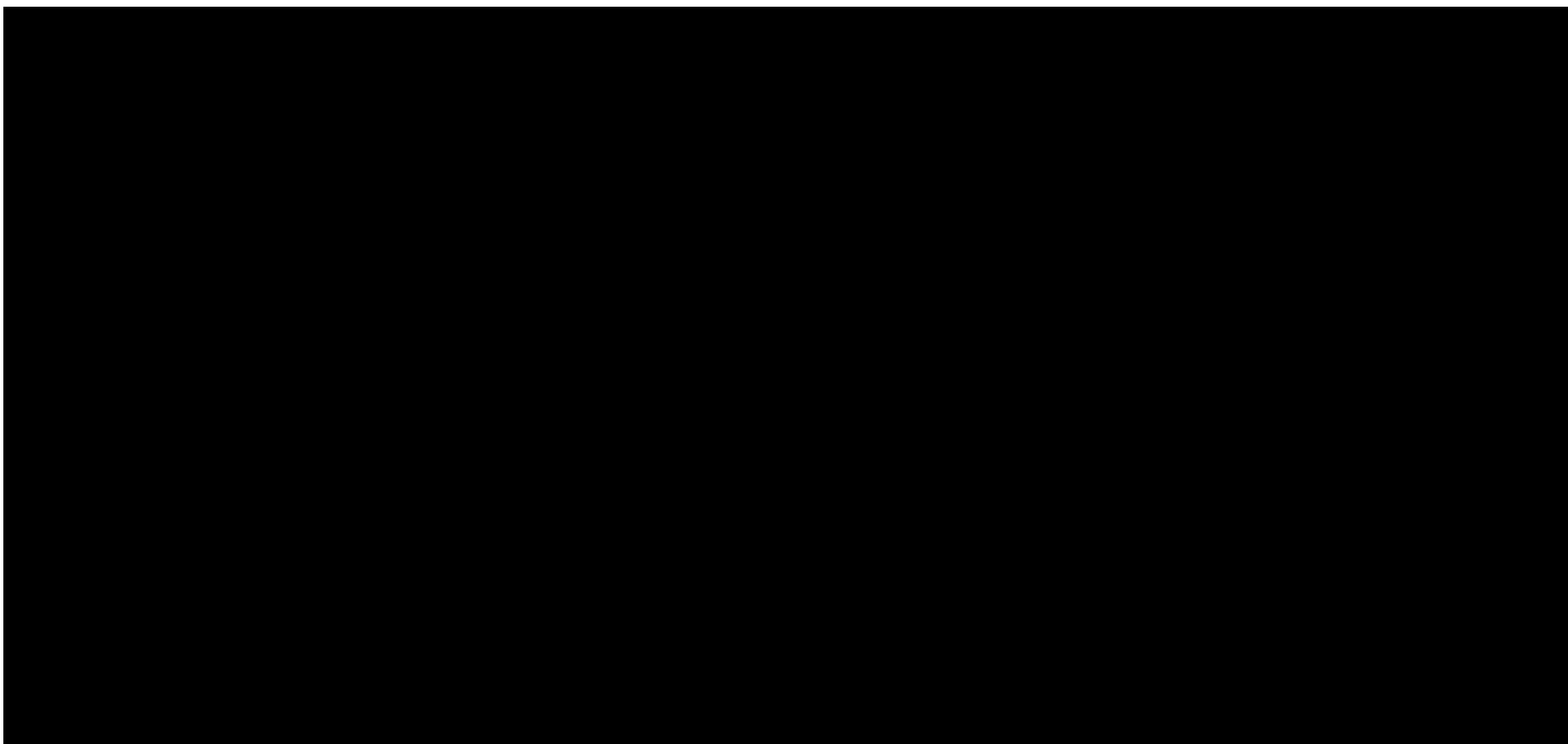
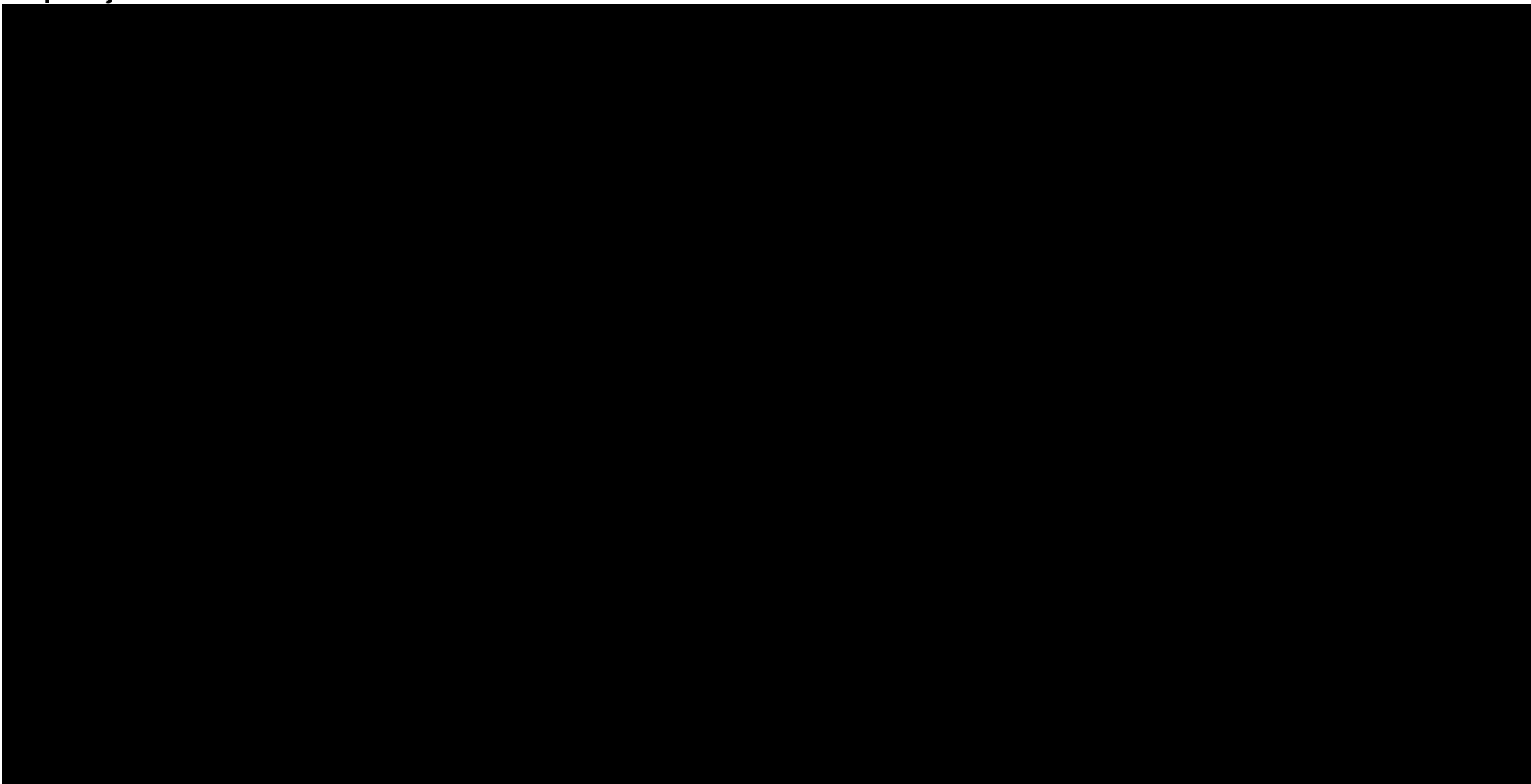
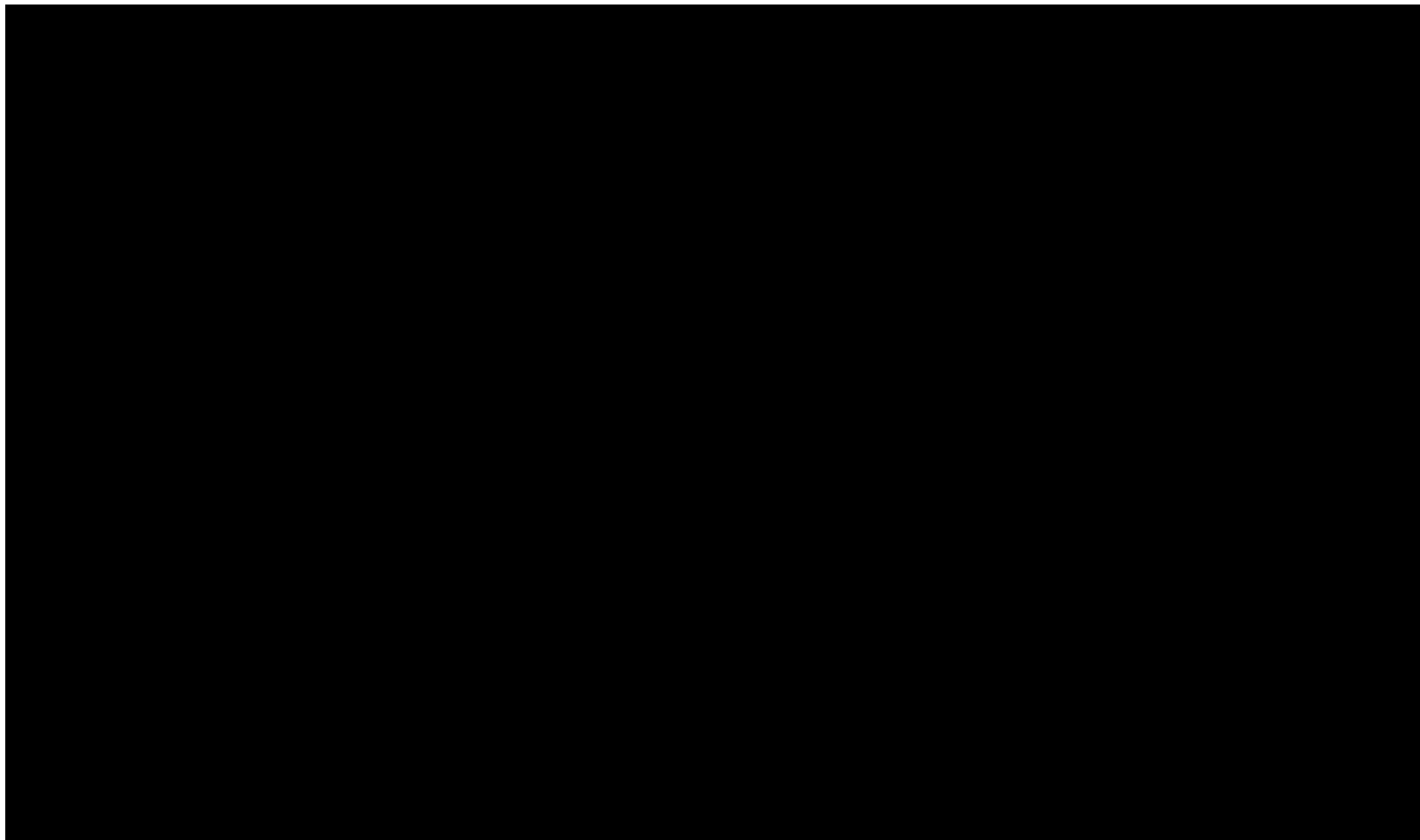
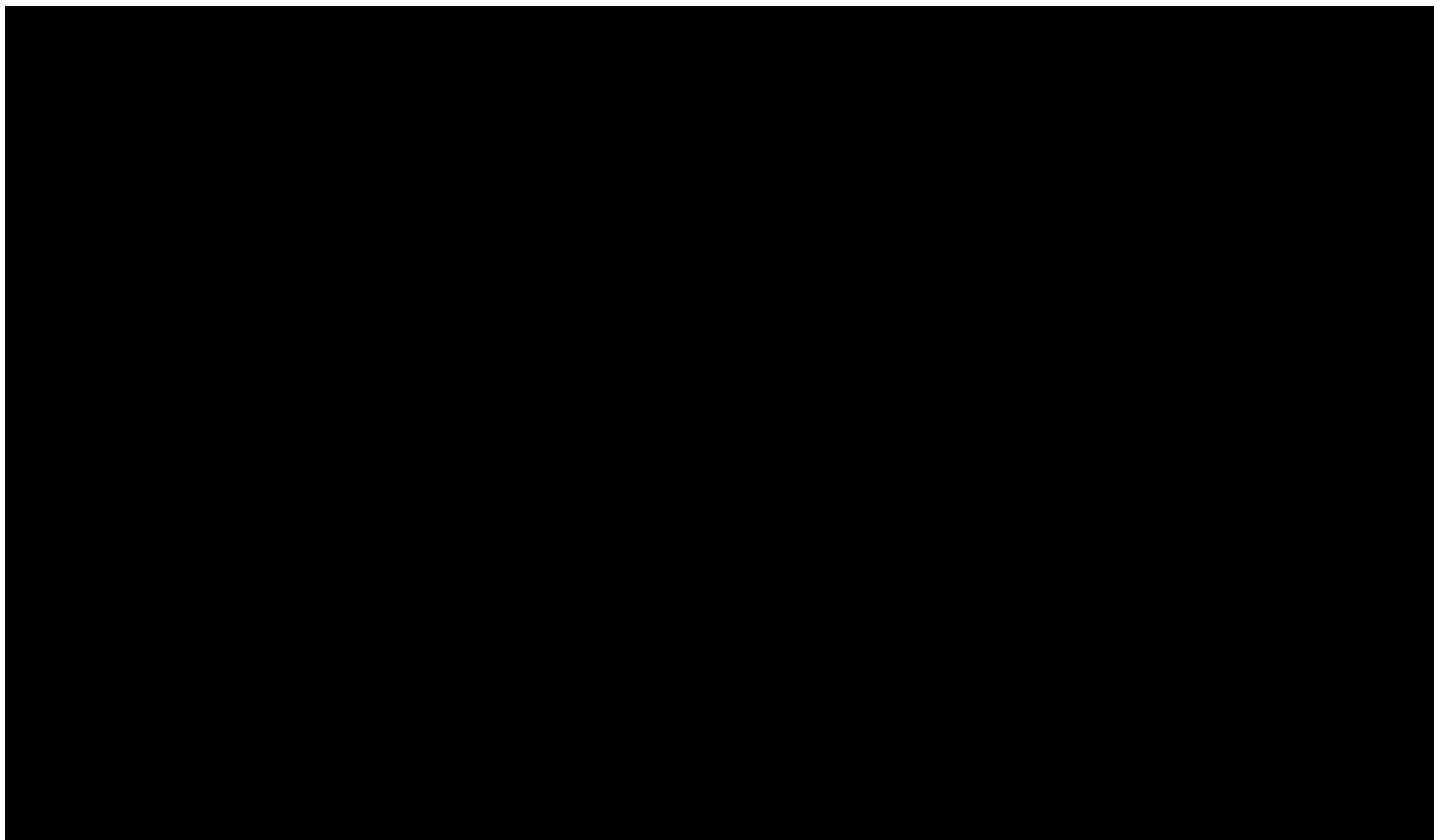


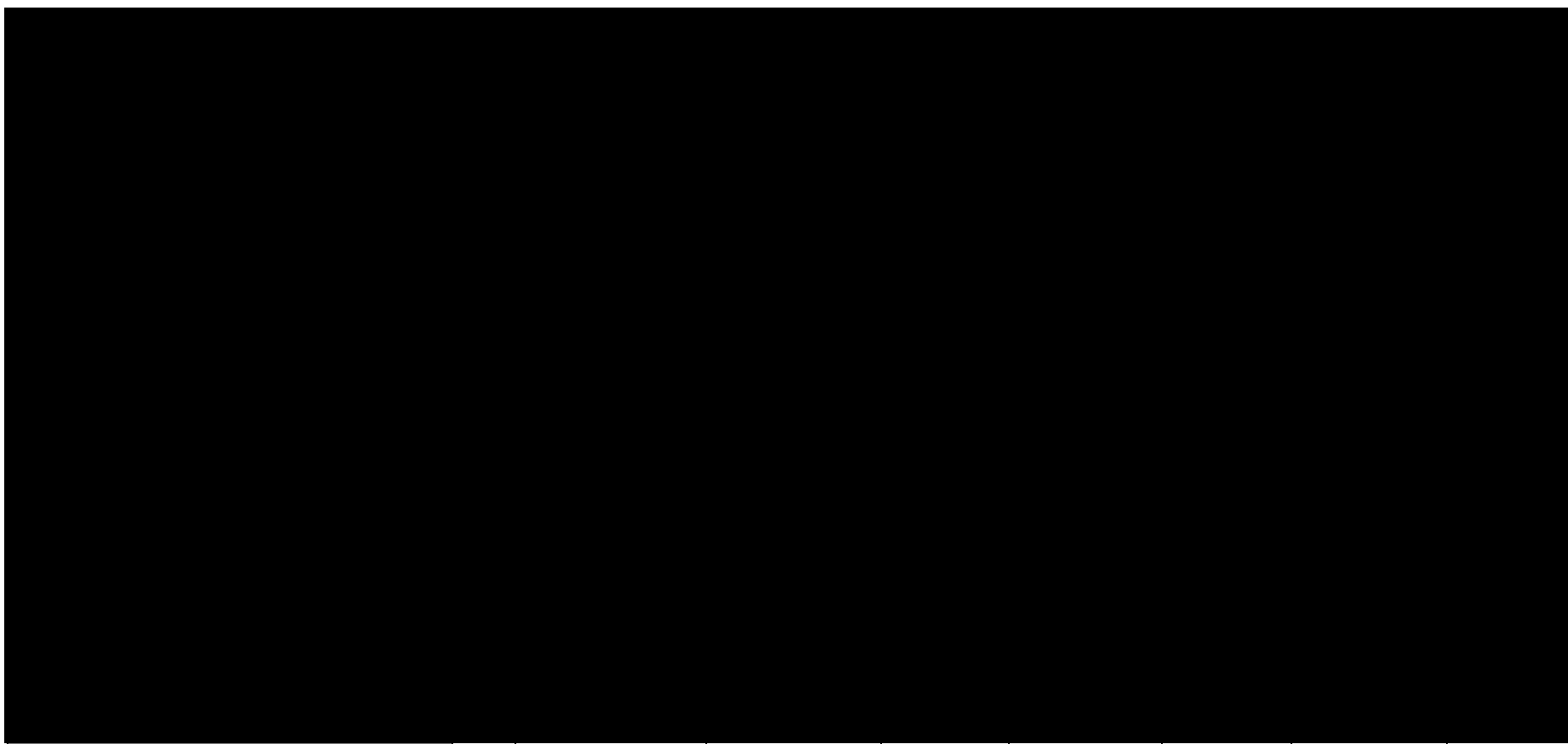
Tabela 40.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie wspólnej









*progowa CZN opakowania Ocaliva 5 mg oraz opakowania Ocaliva 10 mg

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

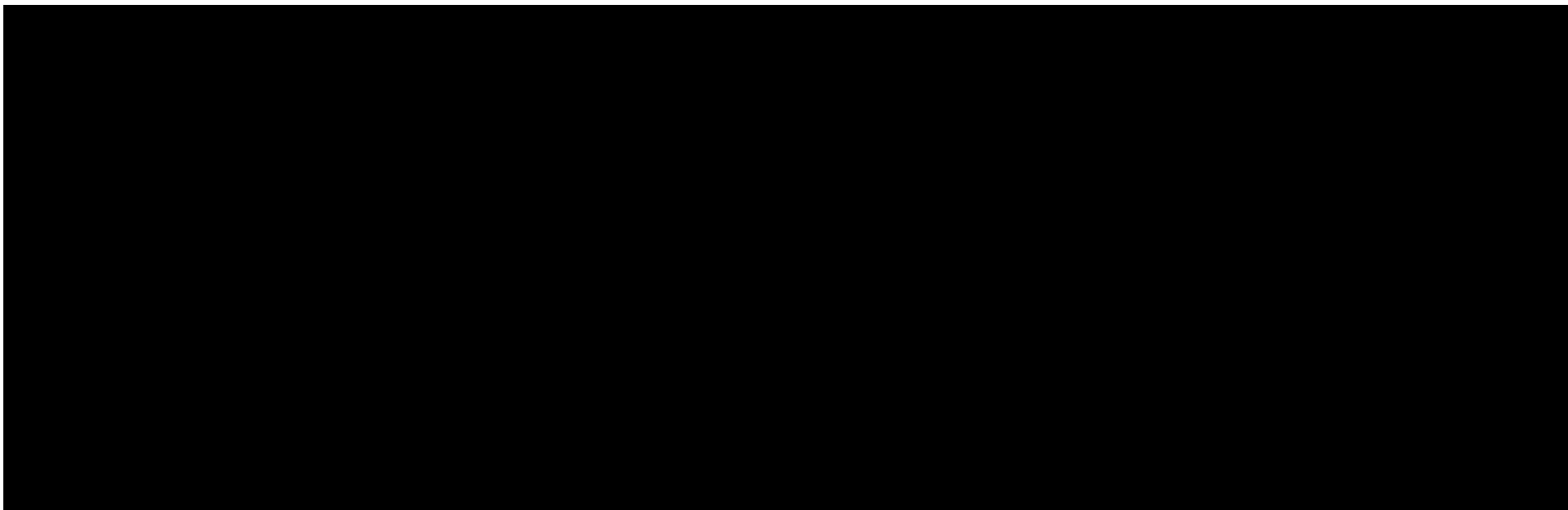
Wyniki porównań cechują się małą wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

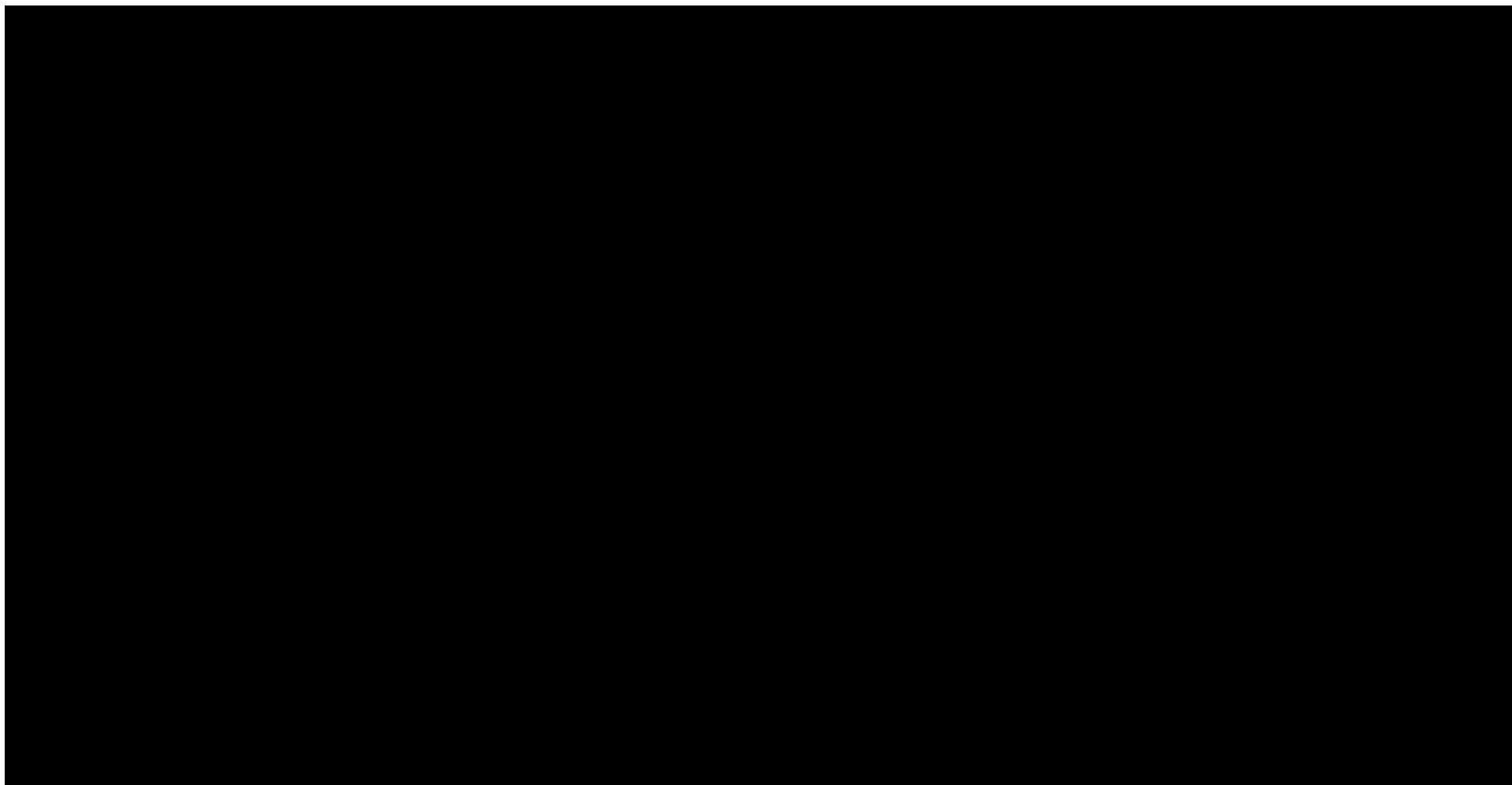
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowały dane źródłowe, które uwzględniały zakres zmienności wykorzystanych w publikacji danych lub pozwalały na wykorzystanie jednej granicznej wartości (w takim przypadku dokonywano dodatkowych założeń co do minimalnej wartości parametru, przyjmując dla niego wartość 0).

Część wartości w analizie probabilistycznej modelowano także przy wykorzystaniu rozkładu Beta. Parametrami tego rozkładu w niniejszej analizie są średnia oraz wartość błędu standardowego wskazane w powyższej tabeli. Rozkład Beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. prawdopodobieństwo od 0 do 1.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w wariancie z RSS i bez RSS przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, ■



Tabela 43.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, ■



Tabela 44.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w wspólnej, ■



Tabela 45.

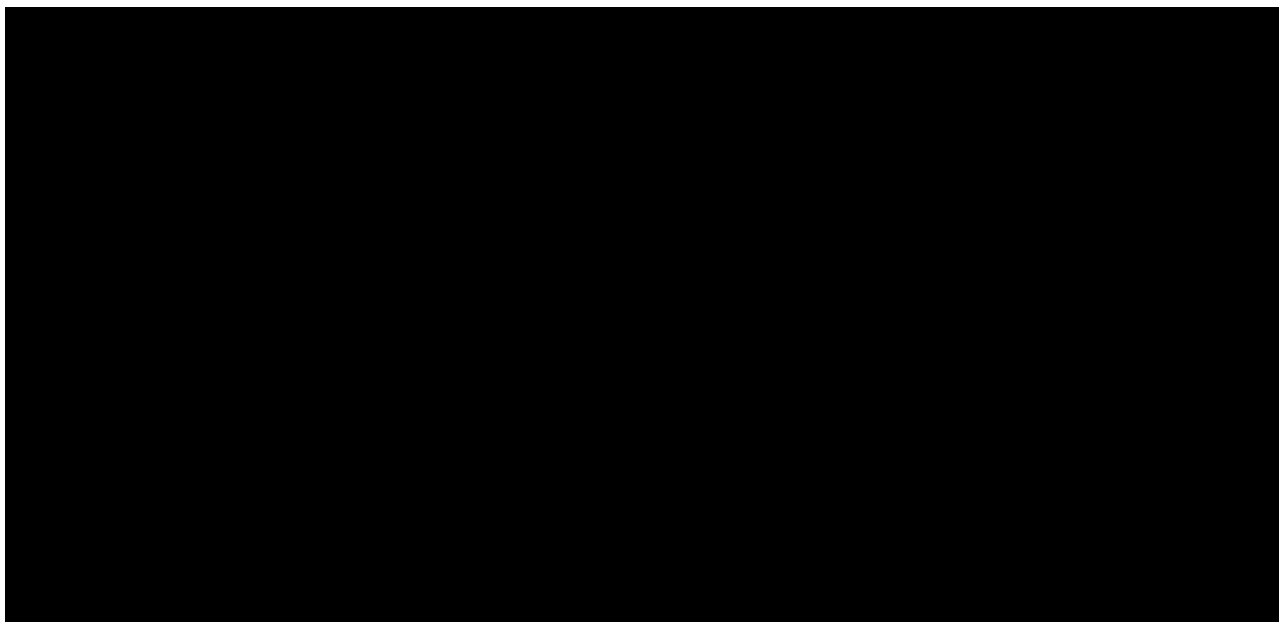
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w wspólnej 

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

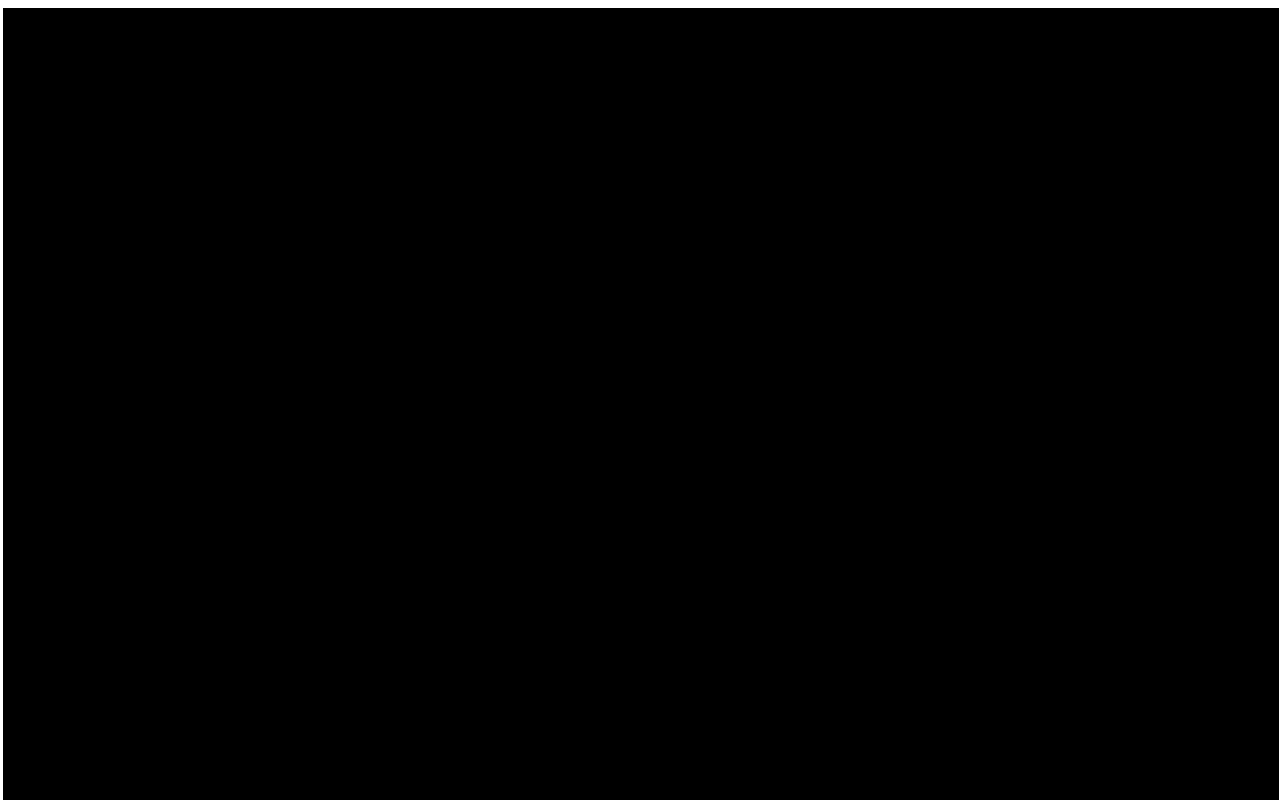
Rysunek 4.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego



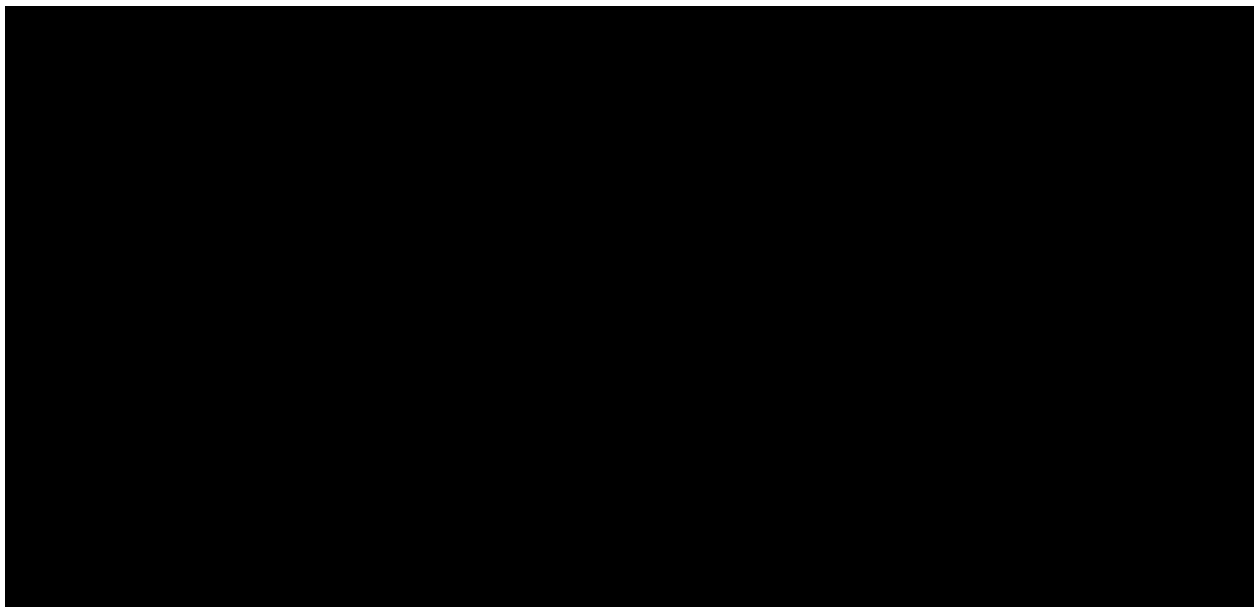
Rysunek 5.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego



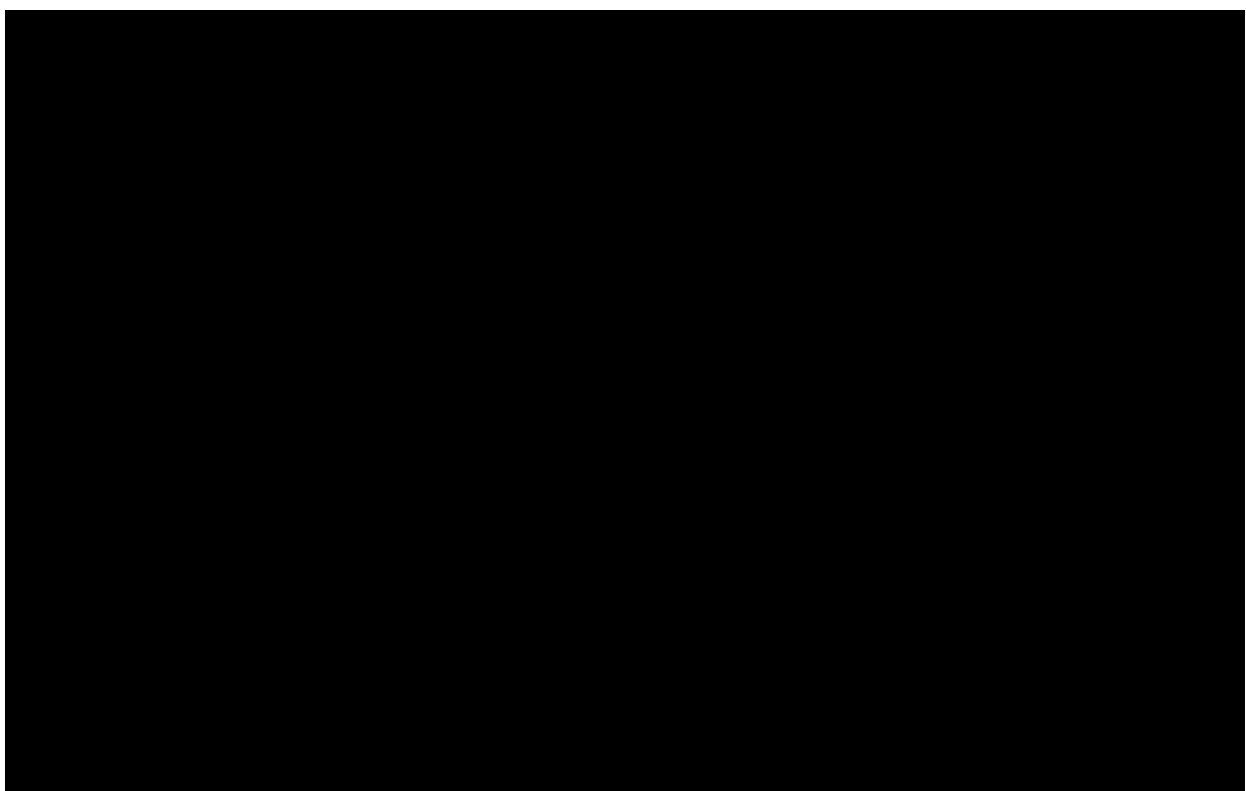
Rysunek 6.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED] w perspektywie wspólnej








Rysunek 7.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED] w perspektywie wspólnej



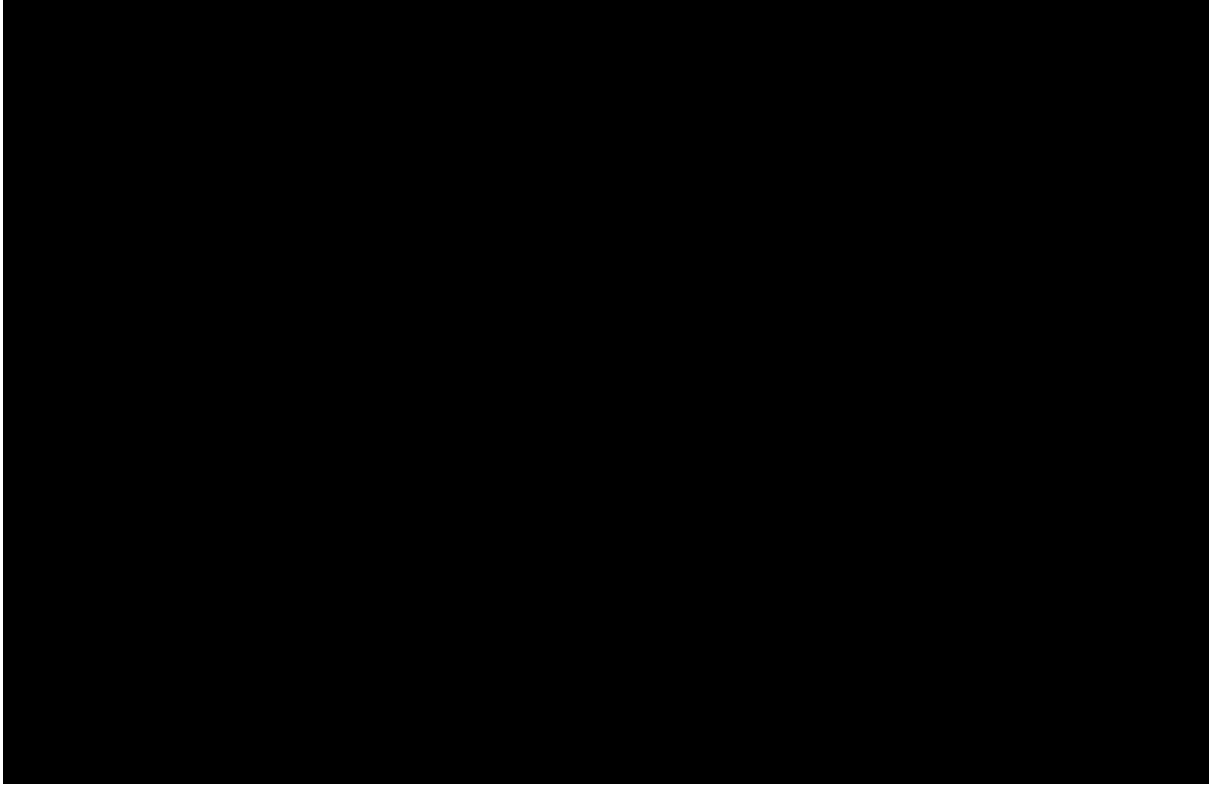
Na powyższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Można także zauważyć, że terapia OCA+UDCA / OCA przy niższych kosztach pozwala na osiągnięcie niższych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. 



Na poniższych rysunkach przedstawiono również krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 166 758 PLN/QALY 


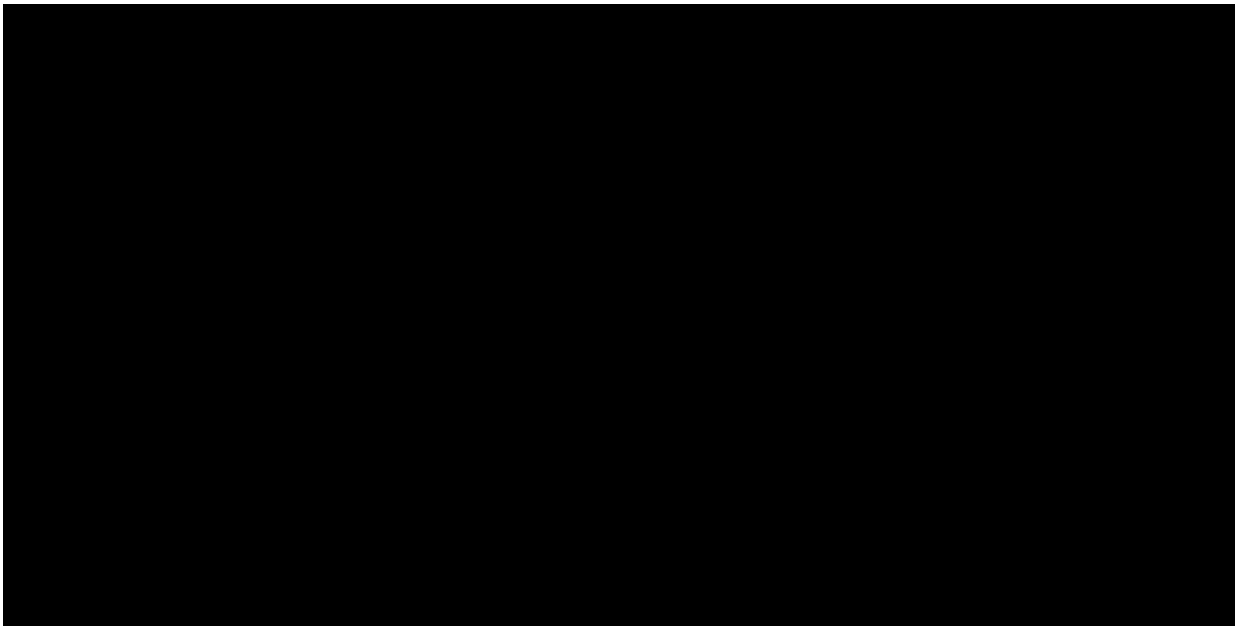
Rysunek 8.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie płatnika publicznego, 



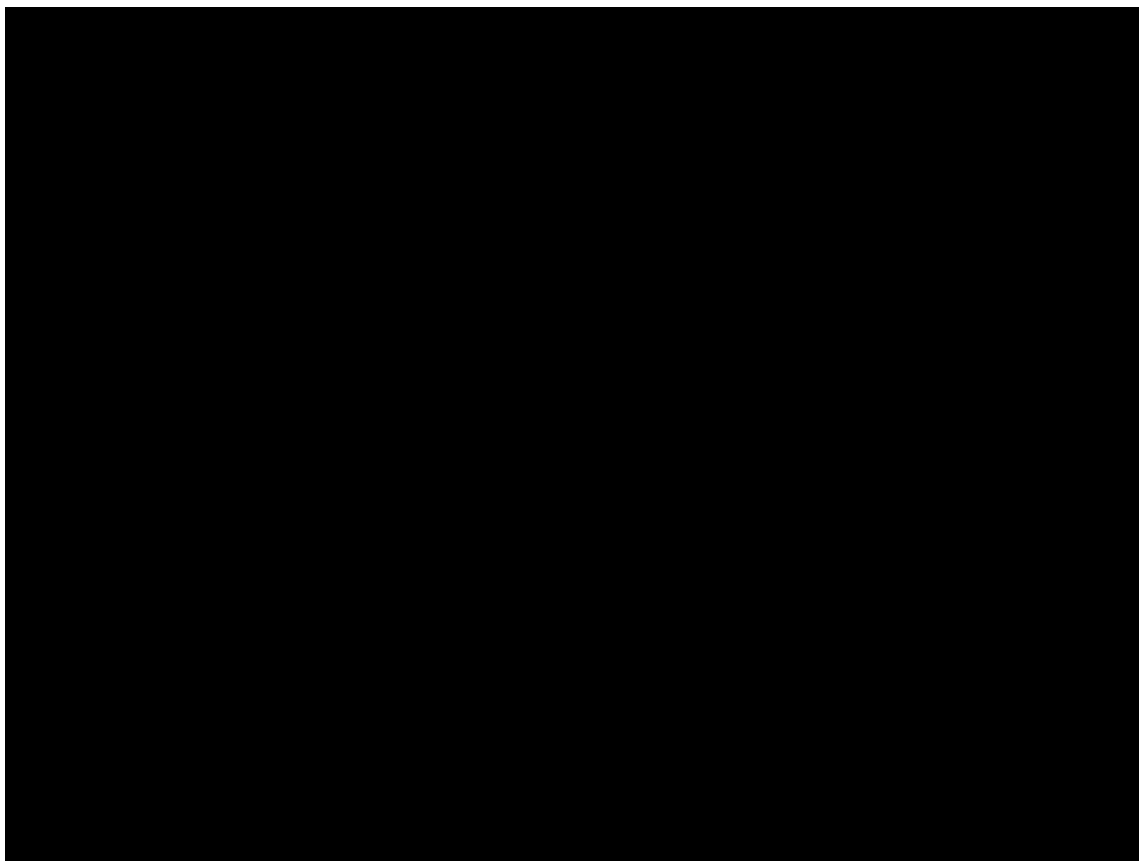
Rysunek 9.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie płatnika publicznego, 



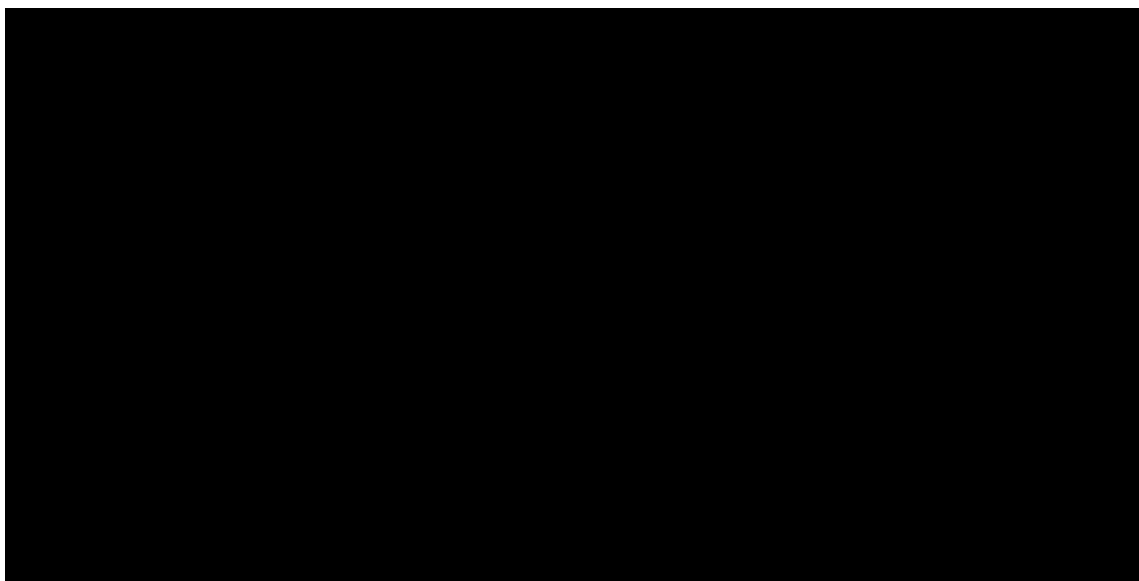
Rysunek 10.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie wspólnej, [REDACTED]



Rysunek 11.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie wspólnej, [REDACTED]



12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

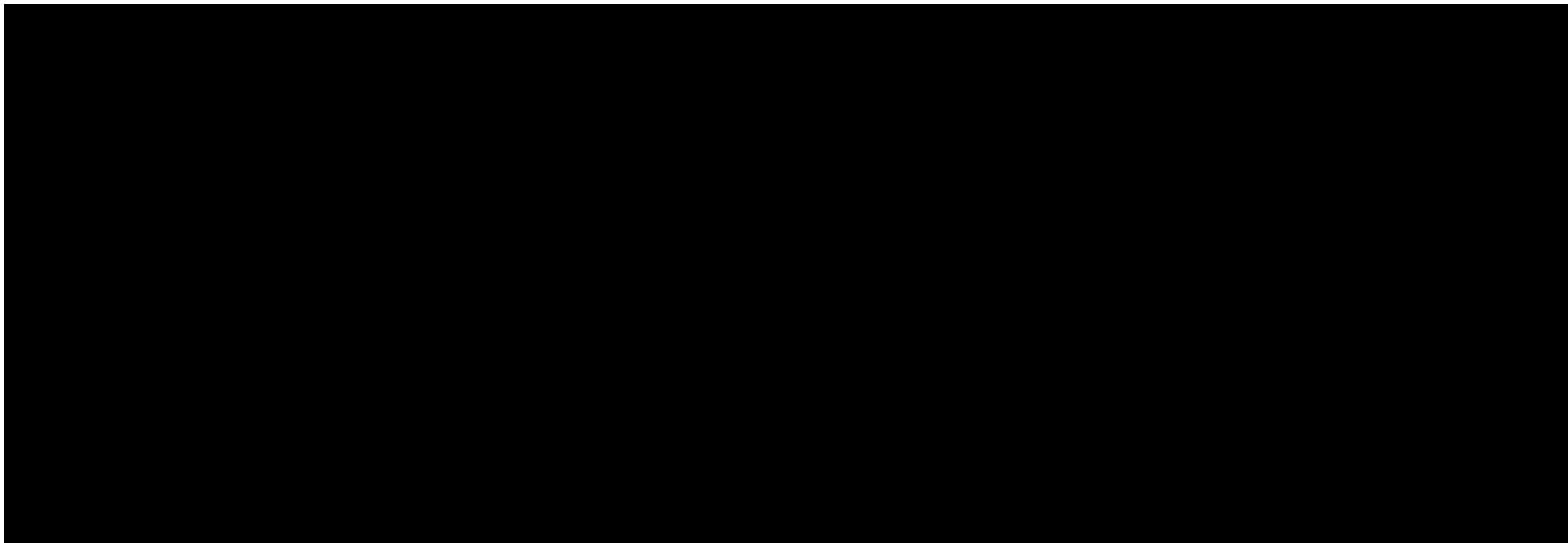
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego)



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania (zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora):

- ⊗ odsetek chorych w stanie niskie ryzyko PBC + odsetek chorych w stanie umiarkowane ryzyko PBC + odsetek chorych w stanie wysokie ryzyko PBC + odsetek chorych w stanie wyrównana marskość wątroby (CC) + odsetek chorych w stanie niewyrównana marskość wątroby (DCC) + odsetek chorych w stanie rak wątrobowokomórkowy (HCC) + odsetek chorych w stanie przeszczep wątroby (1 cykl) + odsetek chorych w stanie przeszczep wątroby (cykl 2-4) + odsetek w stanie przeszczep wątroby (kolejne lata) + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie niskie ryzyko PBC + odsetek chorych w stanie umiarkowane ryzyko PBC + odsetek chorych w stanie wysokie ryzyko PBC + odsetek chorych w stanie wyrównana marskość wątroby (CC) + odsetek chorych w stanie niewyrównana marskość wątroby (DCC) + odsetek chorych w stanie rak wątrobowokomórkowy (HCC) + odsetek chorych w stanie przeszczep wątroby (1 cykl) + odsetek chorych w stanie przeszczep wątroby (cykl 2) + przeszczep wątroby (cykl 3) + przeszczep wątroby (cykl 4) + odsetek w stanie przeszczep wątroby (kolejne lata) + skumulowany odsetek zgonów związanych z funkcją wątroby + skumulowany odsetek zgonów w populacji generalnej = odsetek chorych, dla których określono progresję choroby według przyjętego po 12. miesiącach stanu (dla wszystkich wyróżnionych 4 stanów progresji na podstawie przyjętych wartości biomarkerów).

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 3 analizy ekonomiczne [Samur 2017, CADTH 2017, NICE 2017], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki oraz omówienie odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

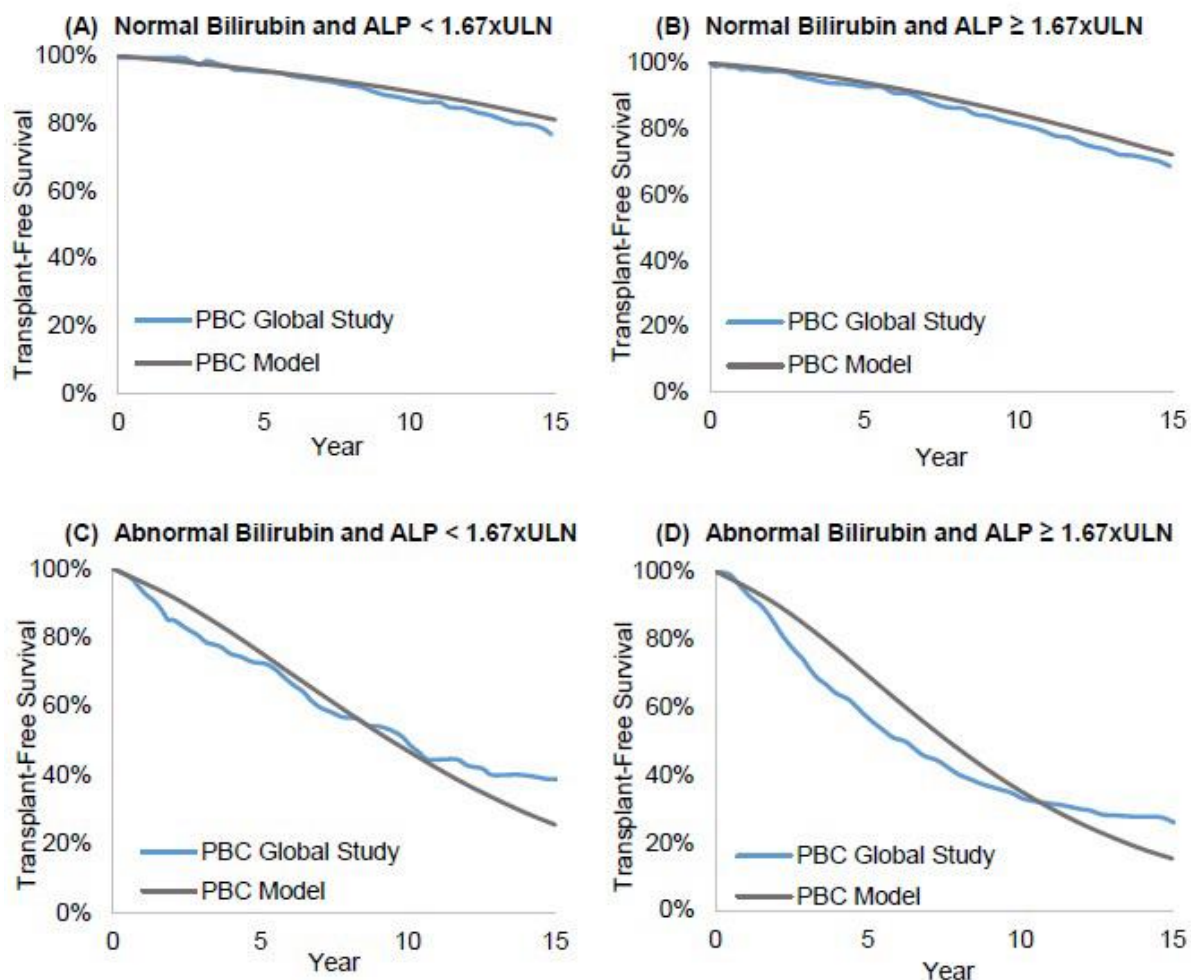
12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W ramach walidacji w niniejszej analizie zweryfikowano tezę o prawidłowości modelowania przebiegu choroby, pozwalającego na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych. W tym celu rozpatrzono proces walidacji przedstawiony w publikacji *Samur 2017*. Publikacja ta, została wykorzystana jako źródło cząstkowych danych dotyczących skuteczności analizowanej terapii (bazując na badaniu *POISE*), a także prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami choroby uzależnionymi od stopnia progresji choroby, który sprzęgnięty został z poziomem biomarkerów – ALP oraz bilirubiny całkowitej. W ramach tworzenia modelu opisanego w publikacji *Samur 2017*, autorzy zaadaptowali istniejący model HCV do modelowania przebiegu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych. W trakcie dostosowywania, w celu uzupełnienia brakujących w literaturze danych, autorzy posłużyli się metaanalizą *Lammers 2014* przeprowadzoną przez międzynarodową jednostkę PBC Global Study Group, która zajmuje się badaniem przebiegu choroby PBC i określeniem surogatowych (zastępczych) punktów końcowych w tej jednostce chorobowej. Dodatkowo, autorzy przeprowadzili walidację modelowania z danymi z publikacji *Lammers 2014*, w ramach porównania 15-letniego przeżycia chorych bez przeszczepu. W niniejszej analizie uznano, że ten sposób walidacji oraz jej rezultaty, stanowią potwierdzenie słuszności wykorzystania danych wejściowych z publikacji *Samur 2017*. Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe otrzymane w ramach walidacji, dla 4 podgrup zróżnicowanych szybkością progresji choroby.

Rysunek 12.

Krzywe walidacji na podstawie publikacji Samur 2017, przedstawiające przeżycie wolne od przeszczepu dla 4 stopni progresji PBC



W celu dodatkowej weryfikacji wiarygodności modelowania przedstawionego w ramach niniejszej analizy, przyrównano odsetki przeżycia bez przeszczepu w 5., 10. oraz 15. roku otrzymane w ramach modelowania oraz odsetki widoczne na powyższym wykresie. Oszacowane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Odsetki przeżycia bez przeszczepu dla kolejnych lat progresji PBC oszacowane w celach walidacyjnych na podstawie dostępnych źródeł

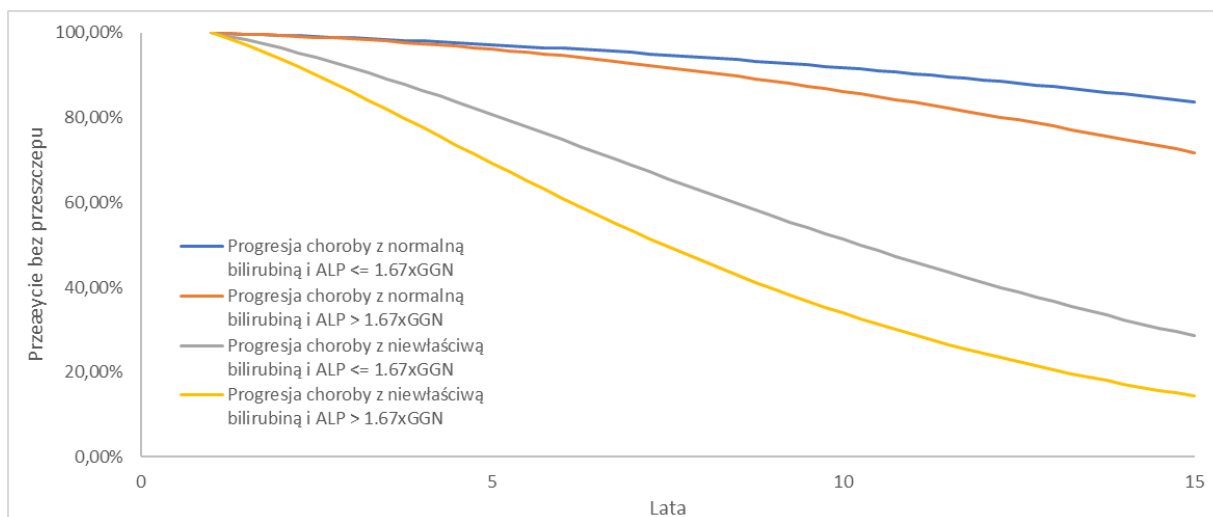
Podgrupa	Model PBC (<i>Samur 2017</i>)	PBC Global Study (<i>Samur 2017</i>)	Modelowanie na potrzeby niniejszej analizy
Progresja choroby z normalną bilirubiną i ALP ≤ 1.67xGGN			
5. rok	96%	96%	97%

Podgrupa	Model PBC (<i>Samur 2017</i>)	PBC Global Study (<i>Samur 2017</i>)	Modelowanie na potrzeby niniejszej analizy
10. rok	89%	87%	92%
15. rok	81%	77%	84%
Progresja choroby z normalną bilirubiną i ALP > 1.67xGGN			
5. rok	93%	91%	96%
10. rok	83%	80%	86%
15. rok	71%	67%	73%
Progresja choroby z niewłaściwą bilirubiną i ALP ≤ 1.67xGGN			
5. rok	77%	73%	81%
10. rok	48%	45%	51%
15. rok	26%	39%	29%
Progresja choroby z niewłaściwą bilirubiną i ALP > 1.67xGGN			
5. rok	70%	58%	70%
10. rok	36%	33%	34%
15. rok	16%	26%	14%

Można zauważyć, że w przypadku niektórych grup progresji, odsetki otrzymane w wyniku niniejszego modelowania przewyższają te oszacowane na podstawie przedstawionej w publikacji *Samur 2017* walidacji. Może się to wiązać zarówno z niepewnością oszacowania danych z wykresu oraz różnic w momencie rozpoczęcie wyznaczania krzywych (za początek w niniejszej analizie posłużył cykl 0 w modelu, w przypadku analizy *Samur 2017* nie jest to jednoznaczne), jak i dodatkowymi modyfikacjami pomiędzy niniejszym modelem a tym przedstawionym w publikacji *Samur 2017* (dotyczącymi przede wszystkim stanów specyficznych dla PBC), a także uwzględnieniem śmiertelności z populacji polskiej. Jednak przedstawiony na poniższym rysunku trend przebiegu krzywych otrzymany w niniejszej analizie zbliżony jest do zawartych w publikacji *Samur 2017* krzywych walidacyjnych.

Rysunek 13.

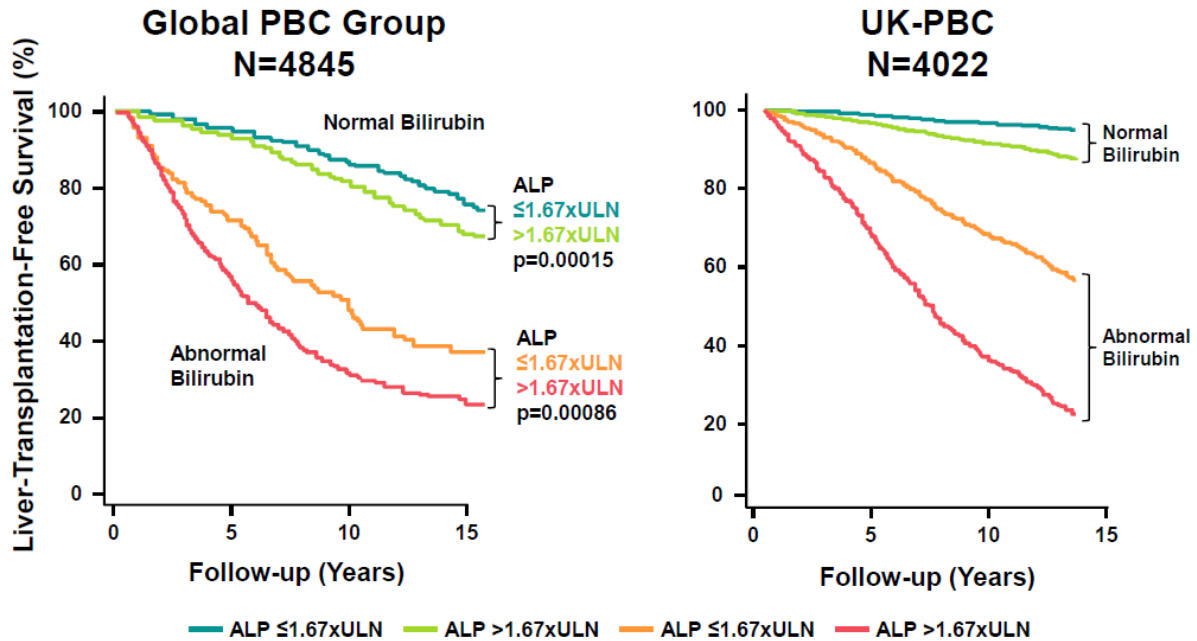
Krzywe przeżycia bez przeszczepu dla kolejnych lat progresji PBC w zależności od stopnia progresji choroby, określone na podstawie niniejszej analizy



Dodatkowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wykorzystane w niniejszej analizie włączono na podstawie raportu *NICE* 2017, w którym stworzony model również bazował na rozwiązaniach z modelowania przebiegu HCV, a wykorzystane prawdopodobieństwa dla początkowych stanów PBC zostały oszacowane poprzez kalibrację przy wykorzystaniu danych literaturowych oraz danych udostępnionych przez grupę PBC Global Study Group oraz UK-PBC. Na poniższym wykresie przedstawiono uwzględnione w raporcie *NICE* 2017 dane, które posłużyły do kalibracji prawdopodobieństw. Można zauważyć podobieństwo między przebiegami krzywych zawartych w niniejszej analizie do przedstawionych na poniższym wykresie.

Rysunek 14.

Krzywe wykorzystane w raporcie przedłożonym NICE, wykorzystane do kalibracji prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu



Liver transplant-free survival for Global PBC is based on all-cause mortality or liver transplant and the UKPBC is based on liver-related death or liver transplant. Courtesy of Global PBC Study Group and UK-PBC

Na podstawie przedstawionych rozważań oraz krzywych można uznać, że przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy modelowanie zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy i może przybliżać przebieg choroby PBC.

W ramach walidacji rozważono także korelację pomiędzy modelowaniem a częściowymi wynikami przedłużonej fazy badania POISE określającymi długotrwałą skuteczność leczenia OCA. W badaniu Trauner 2019 wskazano na utrzymujący się długotrwały efekt terapeutyczny (w 48. miesiącu obserwacji na leczenie odpowiadało ok. 51% procent chorych) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie stosowania OCA. W niniejszym modelu uchwycono zarówno wysoki odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią (ok. 35% znajdujących się w stanie niskiego ryzyka) w okolicach 5. roku leczenia, jak również wolniejszą progresję do bardziej zaawansowanych stanów choroby w ramieniu interwencji w porównaniu z komparatorem. Oszacowane w modelowaniu odsetki odpowiedzi w latach horyzontu badania nie mogą być bezpośrednio porównywane z odsetkami otrzymanymi w przedłużonej fazie badania, gdyż w otwartej fazie badania znaleźli się również chorzy, którzy w badaniu POISE stanowili grupę kontrolną. Warto jednak zaznaczyć, że

w modelu, w porównywanym horyzoncie widoczny jest wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie.

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych, parametry wykorzystane do modelowania testowano w analizie wrażliwości.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego. W związku z tym w celu potwierdzenia zasadności wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Ocaliva® na podstawie dostępnych badań randomizowanych cechujących się najwyższą wiarygodnością metodologiczną w czerwcu 2022 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych, publikacje *Nevens 2016*, *Kowdley 2018*, *Hirschfield 2015* stanowią wiarygodne źródło danych dla populacji chorych na PBC uwzględnionej w raporcie i uzasadnione jest wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności i bezpieczeństwa OCA w populacji docelowej. W związku z powyższym modelowanie w niniejszej analizie przeprowadzono na podstawie wskazanych powyżej danych.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała) dla chorych na podstawie badania *POISE* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 180 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 180 cyklom, co przekłada się na 45-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Za cykl w modelu przyjęto 3 miesiące (wyniki dotyczące skuteczności leczenia z badania *POISE* podane były w okresach 3-miesięcznych).

Biorąc pod uwagę, iż rozkład między umiarkowanym i wysokim ryzykiem PBC po 3., 6. i 9. miesiącach będzie taki jak po 12. miesiącach oszacowano rozkład chorych w stanach: niskie ryzyko PBC, umiarkowane ryzyko PBC oraz wysokie ryzyko PBC w pierwszych 12. miesiącach leczenia, w obu rozpatrywanych w analizie ramionach. W ramieniu wnioskowanej interwencji uwzględniono dodatkowo, iż w trakcie trwania pierwszego trzy-miesięcznego cyklu w modelu nastąpi dyskontynuacja (uwzględniono dyskontynuacje na podstawie badania *POISE* dla wszystkich wskazanych w badaniu przyczyn). W związku z przyjęciem w ramieniu wnioskowanej technologii dyskontynuacji, odsetek chorych w stanie umiarkowane i wysokie ryzyko PBC zmniejszył się proporcjonalnie.

Po 12 miesiącach leczenia symulowano progresję PBC na podstawie odpowiedzi chorych. Na podstawie publikacji *Samur 2017*, przyjęto różne prawdopodobieństwa progresji do kolejnych stanów, w zależności od stanu w jakim znajdował się chory:

- ⊕ normalna bilirubina i ALP < 1.67xGGN;
- ⊕ normalna bilirubina i ALP ≥ 1.67xGGN;
- ⊕ niewłaściwa bilirubina i ALP ≥ 1.67xGGN;
- ⊕ niewłaściwa bilirubina i ALP < 1.67xGGN.

Pozostałe prawdopodobieństwa przejść między stanami (niezależne od tego z jakiej kategorii poziomu bilirubiny oraz ALP chory startuje) zostały uwzględnione na podstawie dostępnej literatury: *Samur 2017* oraz *NICE 2017*.

W analizie założono, iż chorzy przestają stosować OCA w ramieniu interwencji, jeśli wystąpi marskość wątroby (zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego*). Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym chorzy przestają stosować OCA w ramieniu interwencji, jeśli po 12. miesiącach nie osiągną złożonego punktu końcowego (niskie ryzyko PBC) [NICE 2017].

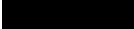
W niniejszej analizie, na podstawie badania *POISE* przyjęto, że 93% chorych w ramieniu interwencji oraz komparatora będzie stosować w ramach BSC UDCA. Założono, że pozostałe 7% chorych, ze względu na nietolerancję UDCA będzie stosować w ramach BSC objawowe leczenie przeciwswiądowe.




Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* przyjęto, iż równy będzie wycenie świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* i wynosić będzie 338 PLN (koszt jednorazowy w ramieniu wnioskowanej technologii).

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach proponowanego *Programu lekowego* nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych obecnie wśród chorych z PBC przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem, za wyjątkiem pierwszych 6 miesięcy leczenia, w których przyjęto większą częstość monitorowania w *Programie lekowym* (zgodnie z *Programem lekowym* po 3., 6. miesiącach i następnie co 6. miesięcy).

U chorych, którzy stosują leki w leczeniu świądu uwzględniono stosowanie cholestyraminy. Koszty jej stosowania oszacowano na podstawie *Raportu AOTMiT Cholestyramina 2021*.

W niniejszej analizie ze względu na znikomą ilość badań dla analizowanej populacji chorych odnoszących się jedynie do jakości życia w ogólnej postaci choroby (bez wyodrębnienia stanów), postanowiono posłużyć się zestawem użyteczności uwzględnionym w analizie dla leku Ocaliva® przedłożonej brytyjskiej agencji NICE [NICE 2017] – odnalezionej także w ramach przeprowadzonego przeglądu. Analiza ta wykorzystuje wartości jakości życia dla chorych, u których występują zbliżone stany chorobowe – tj. u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Autorzy analizy zaczerpnęli wartości z literatury (*Younnosi 2001* oraz *Wright 2006*) dokonując odpowiedniej korekty (na podstawie opinii ekspertów klinicznych) uwzględniającej różnice w przebiegu choroby u chorych na PBC.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3. 

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania kwasu obetycholowego (Ocaliva®) w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), głównie w postaci UDCA w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa wykonany od podstaw (model wykonany *de novo*). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu kwasu obetycholowego w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) lub w monoterapii względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) [REDACTED]
Zastosowanie OCA w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii względem BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie przeżycia skorygowanego o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie kwasu obetycholowego u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie odnaleziono trzy publikacje: *Samur 2017*, *CADTH 2017* oraz *NICE 2017*.

Publikacja *CADTH 2017* zawiera analizę farmakoekonomiczną leku Ocaliva® przeprowadzoną z perspektywy kanadyjskiego publicznego systemu ochrony zdrowia, wykonaną przez niezależną organizację Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, która miała ocenić analizę wykonaną przez producenta leku. Jest to analiza kosztów-efektywności leczenia żółciowego zapalenia dróg żółciowych kwasem obetycholowym (OCA) oraz kwasem ursodeoksycholowym (UDCA). Wyniki zostały przedstawione dla dwóch grup chorych, z tolerancją UDCA oraz dla chorych z jego nietolerancją. W grupie z tolerancją UDCA porównywano terapię OCA w skojarzeniu z UDCA z monoterapią UDCA, natomiast w grupie z nietolerancją UDCA porównywano monoterapię OCA z brakiem terapii (placebo). Pacjenci przyjmowali 5 mg lub 10 mg OCA raz dziennie, oraz ci z tolerancją UDCA 13-15 mg/kg m.c. dziennie UDCA w 2-4 dawkach. Głównymi zastrzeżeniami jakie miała organizacja do analizy producenta, które następnie testowała w modelu, to zmiana horyzontu czasowego modelu z 50 lat do 20 lat oraz zmiana stóp dyskonta efektów zdrowotnych oraz kosztów z 1,5% do 5%. CADTH posiadał również zastrzeżenia do wykorzystanych danych klinicznych, pochodzących z faz przedłużonych badania *POISE*, 747-201 oraz 747-202, które dostarczały danych do maksymalnie 5 lat, jednak z powodu braku dodatkowych danych nie przetestowano tego ograniczenia. Przyjęte dzienne koszty leków to 98,63 USD (464,16 PLN) za OCA oraz od 2,90 USD (13,65 PLN) do 3,05 USD (14,35 PLN) za UDCA. Wyniki pierwotnej analizy producenta oraz analizy wrażliwości wykonanej przez CADTH testującej zmianę horyzontu czasowego oraz stóp dyskonta przedstawiono poniżej (Tabela 48.).

Tabela 48.

Wyniki analizy podstawowej producenta oraz analizy wrażliwości zaprezentowanej przez CADTH 2017

Terapia	Koszt całkowity USD (PLN*)	QALY	Koszt inkrementalny USD (PLN*)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności USD/QALY (PLN/QALY*)
Pierwotna analiza producenta					
Pacjenci z tolerancją UDCA					
UDCA	115 452 (543 328,66)	9,95	589 882 (2 776 043,68)	7,11	82 921 (315 439,78)
OCA + UDCA	705 334 (3 319 372,34)	17,06			
Pacjenci bez tolerancji UDCA					
Bez leczenia	116 310 (547 366,49)	7,72	565 441 (2 661 021,89)	9,21	61 365 (288 789,83)
OCA	681 721 (3 208 247,2)	16,94			
Analiza wrażliwości z użyciem horyzontu czasowego 20 lat					
Pacjenci z tolerancją UDCA					
UDCA	86 802 (408 498,89)	8,767	421 495 (1 983 597,62)	3,673	114 755 (540 048,51)
OCA + UDCA	508 297 (2 392 096,51)	12,440			
Pacjenci bez tolerancji UDCA					
Bez leczenia	92 816 (436 801,38)	7,081	398 708 (1 876 359,72)	5,259	75 817 (356 802,38)
OCA	491 524 (2 313 161,1)	12,340			
Analiza wrażliwości z użyciem stóp dyskonta 5%					
Pacjenci z tolerancją UDCA					
UDCA	75 056 (353 221,04)	5,542	392 479 (1 847 045,42)	3,863	101 608 (478 177,41)
OCA + UDCA	467 535 (2 200 266,46)	11,404			
Pacjenci bez tolerancji UDCA					
Bez leczenia	77 377 (364143,9)	6,098	374 538 (1 762 613,28)	5,224	71 694 (337 399,13)
OCA	451 915 (2126757,18)	11,322			

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 19.08.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 4,7061 PLN

Publikacja *Samur 2017* również zawiera analizę kosztów-efektywności leczenia żółciowego zapalenia dróg żółciowych, jednak bez podziału pacjentów z tolerancją UDCA. Analizowano tylko terapię OCA w skojarzeniu z UDCA w porównaniu z monoterapią UDCA. Dane wejściowe

na temat populacji oraz dane na temat skuteczności terapii zaczerpnięto z badania *POISE*. Założone skuteczności po 12 miesiącach stosowania danej terapii wykorzystane w analizie zostały również użyte w niniejszym raporcie. Koszty leków przyjęte w analizie wynosiły 189,87 USD (893,55 PLN) dziennie za OCA oraz 8,66 USD (40,75 PLN) dziennie za UDCA. Wyniki analizy przedstawiono poniżej (Tabela 49.).

Tabela 49.
Wyniki analizy kosztów efektywności z publikacji Samur 2017

Publikacja	OCA + UCDA USD (PLN*)	UCDA USD (PLN*)	Koszt inkrementalny USD (PLN*)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności USD/QALY (PLN/QALY*)
Samur 2017	633 900 (2 983 196,79)	142 300 (669 678,03)	491 400 (2 312 577,54)	1,04	473 400 (2 227 867,74)

* biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 19.08.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 4,7061 PLN

W dokumencie *NICE 2017* zamieszczono oraz oceniono analizę kosztów-efektywności leczenia żółciowego zapalenia dróg żółciowych opracowaną przez producenta leku Ocaliva®. W analizie, podobnie jak w publikacji *CADTH 2017*, rozważano dwie grupy chorych, z tolerancją UDCA oraz bez tolerancji leku. W grupie z tolerancją UDCA porównywano efektywność pomiędzy terapią OCA w skojarzeniu z UDCA z monoterapią UDCA, natomiast w grupie bez tolerancji porównano monoterapię OCA z brakiem terapii. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy różnymi stanami modelu zostały zaczerpnięte z badania *POISE* oraz z literatury. Zastosowane koszty leków w analizie wynosiły 19,47 GBP (109,00 PLN) dziennie za OCD oraz 1,79 GBP (10,02 PLN) dziennie za UDCA. Dodatkowo NICE wykonało analizę ekstrapolacyjną w celu przebadania kilku zaproponowanych zmian do modelu producenta. Pierwotne wyniki analizy producenta zamieszczone w publikacji *NICE 2017* zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 50.).

Tabela 50.
Wyniki analizy kosztów-efektywności z publikacji NICE 2017

Publikacja	Koszt całkowity GBP (PLN*)	QALY	Koszt inkrementalny GBP (PLN*)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności GBP/QALY (PLN/QALY*)
Pierwotna analiza producenta					
Pacjenci z tolerancją UDCA					

Publikacja	Koszt całkowity GBP (PLN*)	QALY	Koszt inkrementalny GBP (PLN*)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności GBP/QALY (PLN/QALY*)
UDCA	96 977 (542 886,94)	7,85	168 814 (945 037,65)	7,85	28 281 (158 319,87)
OCA + UDCA	261 791 (1 465 532,2)	13,68			
Pacjenci bez tolerancji UDCA					
Bez leczenia	103 233 (577 908,66)	6,61	148 438 (830 970,77)	6,95	21 351 (119 525,03)
OCA	251 671 (1 408 879,43)	13,56			

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 19.08.2022 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,5981 PLN; **różnice w inkrementalnych QALY między niniejszą analizą a analizą *NICE 2017* mogą wynikać z różnic w metodyce modeli ekonomicznych

W zakresie przyjętej metodyki wystąpiły pewne rozbieżności pomiędzy analizowanymi modelami. Dotyczyły one konstrukcji modelu, tj. uwzględnionych stanów zdrowia oraz czasu podawania i dawkowania wnioskowanej terapii, co wynikało przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem leczenia w innych krajach. W przypadku czasu stosowania leku, przyjęte założenia są zbliżone do kryteriów określonych w publikacji *Samur 2017*. Użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie podstawowej zostały zaczerpnięte z jednej z przedstawionych powyżej analiz – *NICE 2017*. We wszystkich publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych modelowano dożywotni horyzont czasowy, podobnie jak w niniejszej analizie.

Wykorzystane dane dotyczące skuteczności leku *Ocaliva*® w analizowanych podgrupach chorych stosujących OCA w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii w przedstawionych modelach oraz niniejszej analizie opierały się na tych samych założeniach dla badanej grupy z badania *POISE*.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).



Warto podkreślić, iż PBC jest uznawana za chorobę rzadko występującą, a lek *Ocaliva*® ma status leku sierocego. Należy zauważyć, iż w rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, iż choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wskazano również, iż wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom ekonomicznym, ale również etycznym [Rekomendacja Prezesa AOTMiT *Cystadane*® 2010, Rekomendacja Prezesa AOTMiT *Nplate*® 2010].

Leki sieroce charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka

populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych¹¹;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

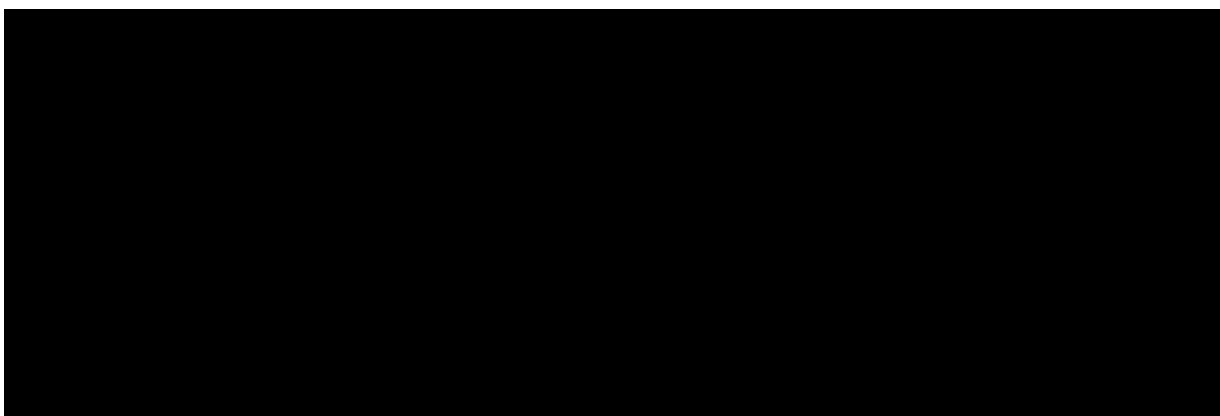
¹¹ Do analizy włączano również badania w szerszej populacji (dla chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz typu C), jeśli odnaleziono publikacje dotyczące chorych z PBC wykorzystywały badania jakości życia u chorych z innymi chorobami wątroby, wykorzystując przy tym argumentację podobieństw w ocenie jakości życia dla chorych w stanach zwłóknienia wątroby.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 51.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE, zastosowano słowo kluczowe związane z analizowaną interwencją.

Tabela 52.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

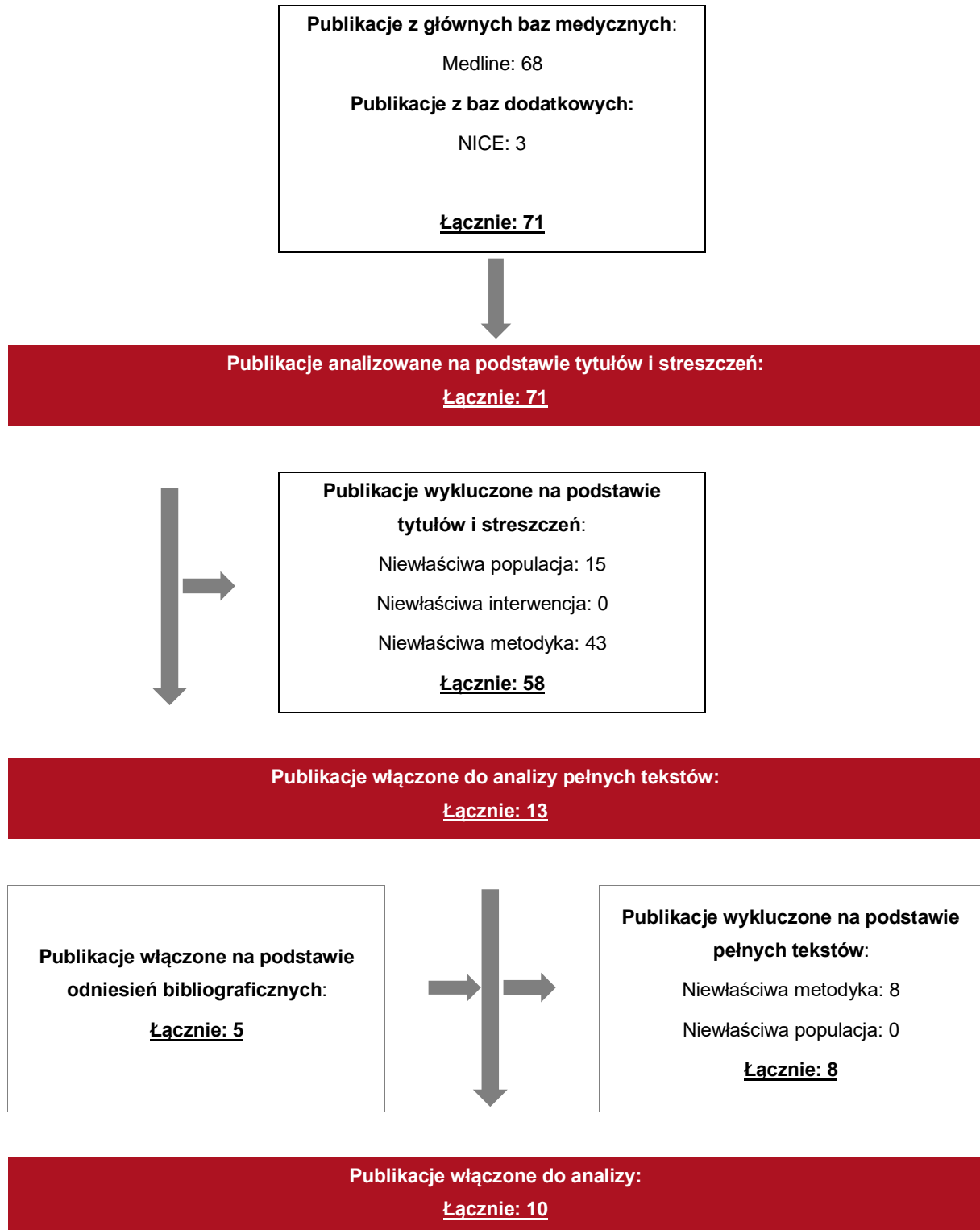
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 15.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 71 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 68 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 3 publikacje.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Na podstawie odniesień bibliograficznych włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Bondini 2007*, *Longworth 2003*, *NICE 2017*, *Martin 2019* oraz *Cortesi 2020*. Z odniesień bibliograficznych włączono łącznie 5 publikacji: *Woo 2012*, *Levy 2008*, *Wright 2006*, *Chong 2003* oraz *Younossi 2001*.

W badaniu *Bondini 2007* dokonano analizy jakości życia u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. W celu określenia wpływu choroby na jakość życia przeprowadzono badanie kwestionariusze SF-36 (ang. *Short-Form 36*), CLDQ (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*) oraz HUI Mark-2 (ang. *Health Utility Index*) wśród grupy 146 chorych z różnymi chorobami wątroby – przewlekłą postacią WZW typu C oraz typu B, PBC oraz grupę zdrową. Badanie grupy 18 chorych z PBC kwestionariuszem HUI pokazało zbliżone wartości jakości życia do chorych z przewlekłą postacią WZW typu B (wartości 0,81 dla chorych z PBC, 0,55 dla chorych z WZW typu C oraz 0,78 dla chorych z WZW typu B).

W publikacji *Longworth 2003* opisywana jest analiza ekonomiczna dotycząca przeszczepienia wątroby u chorych powyżej 16 r.ż. z Anglii i Walii. W celu oszacowania wskaźników kosztów-żyteczności tego zabiegu u chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby (PBC),

alkoholową chorobą wątroby (ALD, ang. *alcoholic liver disease*) oraz z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC, ang. *primary sclerosing cholangitis*) przeprowadzono badanie obserwacyjne w grupie pacjentów z 7 ośrodków transplantacyjnych. Chorych obserwowano od chwili wpisania na listę oczekujących na przeszczep do 27. miesiący po wykonanym zabiegu. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Badania jakości życia przeprowadzone zostały w okresie umieszczenia chorego na liście oczekujących na przeszczep, następnie powtarzane były co 3 miesiące, aż do otrzymania przeszczepu. Po przeszczepieniu wątroby chorzy wypełniali kwestionariusz EQ-5D w 3., 6., 12. oraz 24. miesiącu po zabiegu. Wyniki badania jakości życia zostały w publikacji przedstawione w sposób graficzny. W analizie dla leku Ocaliva przedstawionej brytyjskiej agencji NICE [NICE 2017], także odnalezionej w wyniku przeprowadzonego przeglądu, oszacowano wartości jakości życia z omawianej publikacji *Longworth 2003*. Estymowane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badania *Longworth 2003* oraz analizy *NICE 2017*

Stan choroby	Jakość życia	Zakres zmienności (95% CI)
Umieszczenie chorego na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby	0,384	0,35 - 0,463
3. mc po wpisaniu na listę oczekujących	0,394	0,248 - 0,539
6. mc po wpisaniu na listę oczekujących	0,5	0,266 - 0,731
3. mc po przeszczepieniu wątroby	0,581	0,512 - 0,646
6. mc po przeszczepieniu wątroby	0,583	0,54 - 0,661
12. mc po przeszczepieniu wątroby	0,619	0,548 - 0,687
24. mc po przeszczepieniu wątroby	0,623	0,546 - 0,693

W analizie dla leku Ocaliva® przedstawionej agencji NICE [NICE 2017] wykorzystano również dane z publikacji *Younnosi 2001* oraz publikacji *Wright 2006* dotyczących oceny skuteczności oraz opłacalności ekonomicznej stosowania terapii antywirusowej wśród chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych dokonano skorygowania części wykorzystanych użyteczności zaczerpniętych z publikacji dla WZW typu C, obniżając wartości użyteczności dla chorych na PBC. Wykorzystane w analizie przedstawionej NICE użyteczności zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Stany zdrowia i wartości jakości życia wykorzystane w analizie dla leku Ocaliva przedstawione agencji NICE

Stan choroby	Jakość życia
Stan niskiego ryzyka rozwoju PBC	0,84
Stan umiarkowanego ryzyka rozwoju PBC	0,84
Stan wysokiego ryzyka rozwoju PBC	0,55
Wyrównana marskość wątroby	0,38
Niewyrównana marskość wątroby	0,45
Umieszczenie chorego na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby	0,38
3. m-c po wpisaniu na listę oczekujących	0,38
6. m-c po wpisaniu na listę oczekujących	0,38
Ponowne ujawnienie się PBC	0,67
3. m-c po przeszczepieniu wątroby	0,57
6. m-c po przeszczepieniu wątroby	0,57
12. m-c po przeszczepieniu wątroby	0,57
24. m-c po przeszczepieniu wątroby	0,57

Dodatkowo do niniejszej analizy włączono także nieskorygowane wartości przedstawione w publikacji *Wright 2006*. W publikacji tej wykorzystano wartości użyteczności otrzymane z badań jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w różnych stanach zaawansowania choroby przewlekłej postaci WZW typu C w celu określenia korzyści zdrowotnych oraz ekonomicznych ze stosowania terapii antywirusowej w leczeniu tego schorzenia. W poniższej tabeli zawarto stany choroby WZW C przedstawione w publikacji *Wright 2006* i wykorzystane następnie w analizie dla leku Ocaliva® oraz przyporządkowane im użyteczności.

Tabela 55.

Stany zdrowia i wartości jakości życia zaczerpnięte z publikacji *Wright 2006*

Stan choroby	Jakość życia
Wyrównana marskość wątroby	0,55
Rak wątrobowokomórkowy	0,45
Niewyrównana marskość wątroby	0,45
Po przeszczepie wątroby	0,67

W analizie ekonomicznej dla leku Ocaliva® przedstawionej CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [CADTH 2017], odnalezionej w wyniku przeglądu analiz

ekonomicznych oraz analizie *NICE 2017* odnalezionej w wyniku przeglądu do jakości życia, wykorzystano publikacje przybliżające jakość życia w chorobach wątroby, nie tylko PBC, ale również z braku danych oraz podobieństw w zaawansowanych stanach rozwoju choroby dla przewlekłego WZW typu B oraz C. W analizie przedłożonej CADTH wykorzystano użyteczności z publikacji *Levy 2008* oraz *Younossi 2001*.

Publikacja *Levy 2008* opisuje wpływ przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B na jakość życia. Międzynarodowe badanie wykonano z użyciem specjalnego kwestionariusza u 534 osób z infekcją oraz 600 bez infekcji wirusem HBV, przy wykorzystaniu metody standard gamble.

W badaniu *Younossi 2001* oszacowano jakość życia wśród 120 chorych z przewlekłymi chorobami wątroby. Wśród badanych chorych 35% stanowili chorzy z chorobami dróg żółciowych wątroby (16,2% z pierwotną marskością żółciową wątroby oraz 13,7% z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych). Jakość życia oszacowano przy pomocy kwestionariuszy SF-36, HUI Mark-2 oraz specyficznego dla choroby kwestionariusza CLDQ. W celu określenia korelacji między stopniem zaawansowania choroby a wynikiem oszacowania jakości życia w przypadku PBC wykorzystano skalę Ludwiga, skalę Mayo oraz poziom bilirubiny. W badaniu nie wykazano zależności między użytecznościami dla chorych z chorobami dróg żółciowych a stopniem zaawansowania choroby w skali Mayo oraz zmian histologicznych. Określono, że dla chorych z chorobami dróg żółciowych użyteczność HUI-2 wyniesie 0,84 (SD – 0,15).

W badaniu *Woo 2012* także zbadano wpływ przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B na jakość życia chorych. Wśród 433 pacjentów przeprowadzono badania kwestionariuszowe z wykorzystaniem metod standard gamble, HUI Mark-3, skali VAS oraz EQ-5D. W niniejszej analizie wykorzystano wartości w skali EQ-5D jako wariant analizy wrażliwości. W poniższej tabeli zawarto zebrane w badaniu wartości EQ-5D wraz z odpowiadającymi stanami zaawansowania choroby wątroby.

Tabela 56.
Stany zdrowia i wartości jakości życia zaczerpnięte z publikacji Woo 2012

Stan choroby	Pomiar					
	SG – średnia (95% CI)		HUI - średnia (95% CI)		EQ-5D - średnia (95% CI)	
Przewlekła postać HBV bez marskości wątroby	0,89	(0,87–0,91)	0,87	(0,85–0,88)	0,92	(0,91–0,94)
Wyrównana marskość wątroby	0,87	(0,83–0,91)	0,81	(0,75–0,86)	0,88	(0,85–0,92)
Niewyrównana marskość wątroby	0,82	(0,60–1,00)	0,49	(0,22–0,75)	0,73	(0,39–1,00)
Rak wątrobowokomórkowy	0,84	(0,77–0,92)	0,85	(0,76–0,95)	0,81	(0,67–0,94)
Po przeszczepieniu wątroby	0,86	(0,79–0,93)	0,72	(0,60–0,83)	0,84	(0,77–0,91)

Badanie *Chong 2003* opisuje jakość życia u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Wśród grupy 193 chorych przeprowadzono badania z wykorzystaniem metod standard gamble, kwestionariuszy HUI Mark-3 oraz EQ-5D, a także w skali VAS. Pacjenci zostali podzieleni na podgrupy ze względu na stopień zaawansowania choroby (określonym przy pomocy badań – w tym biopsji wątroby, badania ultrasonograficznego lub tomografii komputerowej). W poniższej tabeli zawarto użyteczności włączone do niniejszej analizy.

Tabela 57.
Stany zdrowia i wartości jakości życia określone w analizie Chong 2003

Stan choroby	Pomiar					
	SG - średnia (95% CI)		HUI - średnia (95% CI)		EQ-5D - średnia (95% CI)	
Bez biopsji	0,78	(0,70–0,87)	0,69	(0,57–0,80)	0,73	(0,62–0,83)
Łagodna/umiarkowana postać HCV	0,79	(0,71–0,87)	0,73	(0,64–0,83)	0,76	(0,68–0,83)
Wyrównana marskość wątroby	0,8	(0,70–0,90)	0,74	(0,66–0,83)	0,74	(0,66–0,83)
Niewyrównana marskość wątroby	0,6	(0,37–0,83)	0,69	(0,52–0,85)	0,66	(0,46–0,86)
Rak wątrobowokomórkowy	0,72	(0,62–0,82)	0,51	(0,26–0,76)	0,65	(0,44–0,86)
Przeszczepienie wątroby	0,73	(0,63–0,84)	0,7	(0,63–0,77)	0,69	(0,62–0,77)
SVR (ang. sustained virological response)	0,86	(0,78–0,94)	0,77	(0,69–0,86)	0,83	(0,77–0,90)

W odnalezionej analizie *Samur 2017* opisywane jest szacowanie wskaźników kosztów-żyteczności stosowania leku Ocaliva® u chorych z PBC. W modelowaniu opisanym w publikacji, ze względu na niewystarczającą ilość danych związanych z pomiarami jakości życia dla wszystkich stanów choroby występujących u chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby, wykorzystano wartości jakości życia w skali EQ-5D odnotowane u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Autorzy modelu wykorzystali dane z innej publikacji *Chhatwal 2015* dotyczącej opłacalności stosowania sofosbuwiru i ledipaswiru wśród pacjentów z HCV ze Stanów Zjednoczonych, której analizami źródłowymi do oceny jakości życia były abstrakt *Siebert 2003* oraz analiza *Chong 2003*, którą włączono do niniejszej analizy i opisano powyżej.

Publikacja *Cortesi 2020* dotyczy wpływu przewlekłych chorób wątroby na jakość życia związaną ze zdrowiem. Wykorzystując kwestionariusz EQ-5D-3L, przeanalizowano i porównano jakość życia 2 962 włoskich pacjentów dotkniętych przewlekłymi chorobami wątroby z reprezentatywną próbą populacji ogólnej Włoch (6 800 osób). Przeprowadzono zatem analizę wpływu wybranych chorób wątroby (wirusowego zapalenia wątroby typu C; wirusowego zapalenia wątroby typu B; niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby; pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych; pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych; autoimmunologicznego zapalenia wątroby; wyrównanej marskości wątroby; niewyrównanej marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego) na jakość życia, wykorzystując populację ogólną jako odniesienie i uwzględniając ewentualne czynniki zakłócające. W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości EQ-5D dla, uwzględnionych w publikacji *Cortesi 2020*, chorób wątroby.

Tabela 58.
Stany zdrowia i wartości jakości życia opisane w publikacji *Cortesi 2020*

Stan	średnie EQ-5D	SD EQ-5D	N
Wirusowe zapalenie wątroby typu C	0,904	0,100	628
Wirusowe zapalenie wątroby typu B	0,910	0,128	284
Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby	0,917	0,086	235
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	0,921	0,115	56
Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych	0,872	0,112	66
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	0,871	0,112	51
Wyrównana marskość wątroby	0,891	0,119	574
Niewyrównana marskość wątroby	0,859	0,140	523

Stan	średnie EQ-5D	SD EQ-5D	N
Rak wątrobokomórkowy	0,867	0,146	545
Populacja generalna	0,915	0,107	6 800

W badaniu *Martin 2019* porównano wpływ stosowania nastawionej na cel płynoterapii (GDFT, ang: *goal directed fluid therapy*) ze stosowaniem opieki podstawowej (SC, ang: *standard care*) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby na ich przeżycie, powikłania pooperacyjne, jakość życia pacjentów (mierzona za pomocą EQ-5D) oraz zużycie zasobów. Głównym celem badania było sprawdzenie wykonalności zabiegu GDFT. Przeprowadzono zatem prospektywne badanie, w którym przydzielano losowo pacjentów ze zdiagnozowaną marskością wątroby, po przeszczepieniu wątroby do:

- ⊕ 12 godzinnego zabiegu GDFT, wraz z wykorzystaniem nieinwazyjnego monitorowania rytmu serca lub
- ⊕ opieki podstawowej.

Spośród 224 kwalifikujących się pacjentów do badania zgłosiło się 122, 114 wyraziło zgodę na udział, a 60 włączono do badania. Średni wiek badanych wynosił 51,16 lat (SD 10,4 lata) w grupie GDFT oraz 54,7 lat (SD 11,2 lat) w grupie SC. 43 na 60 badanych stanowili mężczyźni. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia po przeszczepie wątroby na podstawie badania *Martin 2019*. Nie odnotowano istotnej różnicy między grupami GDFT i SC w wynikach dotyczących jakości życia.

Tabela 59.
Jakości życia przedstawione w badaniu *Martin 2019*

Punkt czasowy	EQ-5D			N	
	GDFT	SC	średnia	GDFT	SC
Wartość wyjściowa	0,799	0,821	0,809	25	22
Wypis ze szpitala po wykonaniu przeszczepu	0,641	0,642	0,641	25	22
90 dni po wykonaniu przeszczepu	0,698	0,746	0,720	25	22
180 dni po wykonaniu przeszczepu	0,726	0,780	0,751	25	22

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych;
- ⊕ **interwencja:** kwas obetycholowy (OCA);
- ⊕ **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

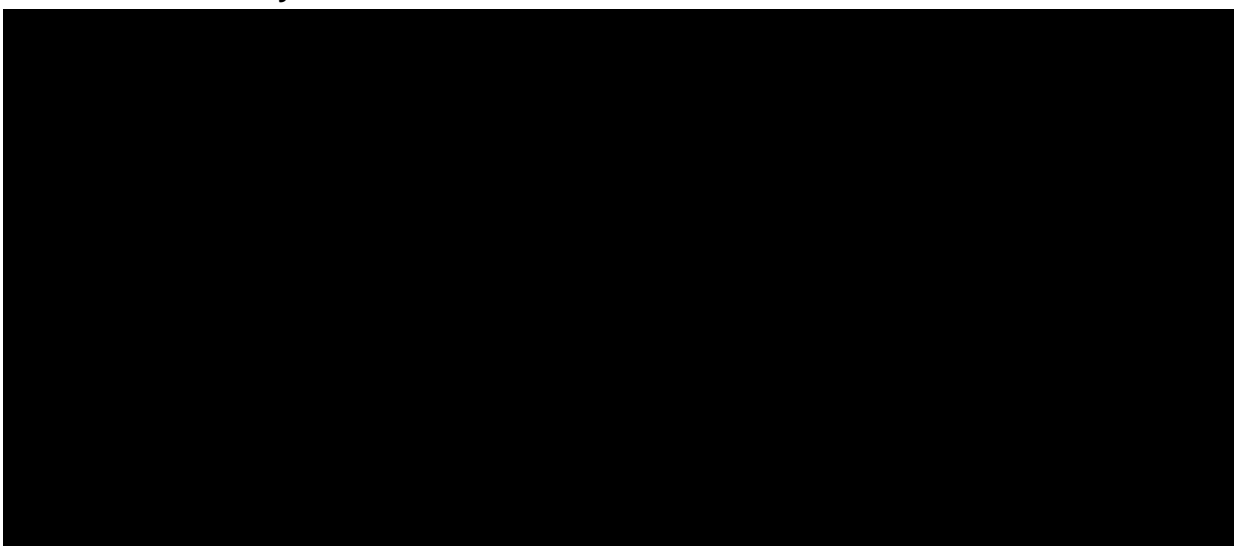
- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 60.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



Data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



Data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

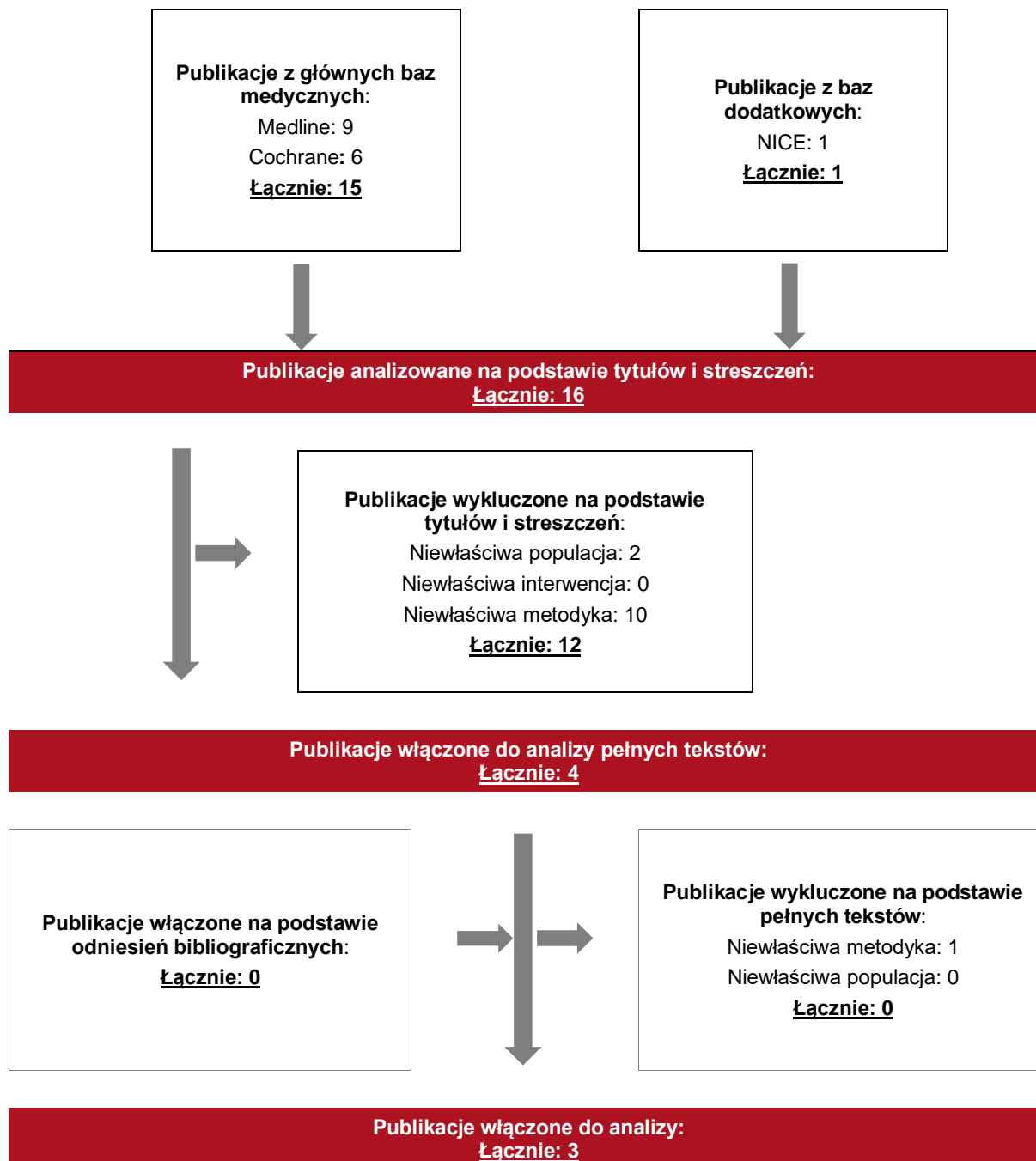
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 16.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 9 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 6 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 1 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje: *Samur 2017*, *CADTH 2017* oraz *NICE 2017*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane są wyniki opłacalności stosowania kwasu obetycholowego w porównaniu z kwasem ursodeoksycholowym w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ocaliva® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Dodatkowo w przypadku leku Ocaliva® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Ocaliva® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Objęcie refundacją OCA może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ocaliva® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.


16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 62.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10. - 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 9.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Dane dotyczące skuteczności wykorzystane w niniejszej analizie, które zostały określone na podstawie badania <i>POISE</i>	19
Tabela 2. Częstotliwość występowania zdarzeń/działań niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie, oszacowane na podstawie badania <i>POISE</i>	20
Tabela 3. Rozkład chorych w poszczególnych cyklach, w pierwszych dwunastu miesiącach leczenia, w ramieniu interwencji i komparatora	25
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu, w zależności od stanu chorego (poziomu bilirubiny i ALP)	26
Tabela 5. Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu	29
Tabela 6. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia wykorzystane w analizie podstawowej, na podstawie analizy <i>NICE 2017</i>	31
Tabela 7. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia wykorzystane w analizie wrażliwości	32
Tabela 8. Oszacowanie średniej dobowej dawki UDCA na podstawie Danych refundacyjnych NFZ.....	38
Tabela 9. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	40
Tabela 10. Ceny prezentacji technologii wnioskowanej uwzględnione w analizie (PLN)	41
Tabela 11. Koszt technologii wnioskowanej uwzględniony w analizie (PLN).....	41
Tabela 12. Ceny prezentacji UDCA uwzględnione w analizie (PLN).....	42
Tabela 13. Ceny prezentacji cholestyraminy uwzględnione w analizie (PLN)	42
Tabela 14. Ceny prezentacji rifampicyny uwzględnione w analizie (PLN)	43
Tabela 15. Ceny prezentacji sertraliny uwzględnione w analizie (PLN).....	44

Tabela 16. Ceny prezentacji gabapentyny uwzględnione w analizie (PLN).....	45
Tabela 17. Koszty za 1 mg leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	46
Tabela 18. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	46
Tabela 19. Koszty leczenia świądu uwzględnione w analizie podstawowej	48
Tabela 20. Koszty monitorowania chorych na PBC	50
Tabela 21. Badania obserwacyjne wykonywane u chorych z marskością wątroby w cyklu ...	51
Tabela 22. Koszty hospitalizacji związanych z leczeniem wyrównanej marskości wątroby w PBC	52
Tabela 23. Koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby w cyklu (PLN)	52
Tabela 24. Koszty CC – analiza wrażliwości.....	52
Tabela 25. Koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby	53
Tabela 26. Koszty DCC – analiza wrażliwości	54
Tabela 27. Koszty związane z wykonaniem termoablacji wątroby w trybie hospitalizacji oraz embolizacji guzów wątroby – dane na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ	57
Tabela 28. Koszty HCC – analiza wrażliwości	57
Tabela 29. Koszty przeszczepienia wątroby – Statystyki JGP	58
Tabela 30. Koszty przeszczepienia wątroby – wycena punktowa z <i>Zarządzenia leczenia szpitalne</i>	58
Tabela 31. Koszty opieki potransplantacyjnej przyjęty w niniejszej analizie	58
Tabela 32. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	60

Tabela 33. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	80
Tabela 34. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku [REDACTED] [REDACTED]	82
Tabela 35. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku [REDACTED] [REDACTED]	83
Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	85
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego....	87
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	91
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	95
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	99
Tabela 41. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	104
Tabela 42. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]	107
Tabela 43. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]	107

Tabela 44. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w wspólnej, [REDACTED]	107
Tabela 45. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w wspólnej [REDACTED] ...	108
Tabela 46. Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]	115
Tabela 47. Odsetki przeżycia bez przeszczepu dla kolejnych lat progresji PBC oszacowane w celach walidacyjnych na podstawie dostępnych źródeł	118
Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej producenta oraz analizy wrażliwości zaprezentowanej przez CADTH 2017	127
Tabela 49. Wyniki analizy kosztów efektywności z publikacji Samur 2017	128
Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-efektywności z publikacji NICE 2017	128
Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	133
Tabela 52. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	133
Tabela 53. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badania Longsworth 2003 oraz analizy NICE 2017	137
Tabela 54. Stany zdrowia i wartości jakości życia wykorzystane w analizie dla leku Ocaliva przedstawione agencji NICE	138
Tabela 55. Stany zdrowia i wartości jakości życia zaczerpnięte z publikacji Wright 2006 ..	138
Tabela 56. Stany zdrowia i wartości jakości życia zaczerpnięte z publikacji Woo 2012	140
Tabela 57. Stany zdrowia i wartości jakości życia określone w analizie Chong 2003	140

Tabela 58. Stany zdrowia i wartości jakości życia opisane w publikacji <i>Cortesi 2020</i>	141
Tabela 59. Jakości życia przedstawione w badaniu <i>Martin 2019</i>	142
Tabela 60. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	144
Tabela 61. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	144
Tabela 62. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	148

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	23
Rysunek 2. Schemat leczenia HCC u chorych z marskością wątroby – PTOK 2013	55
Rysunek 3. Schemat klasyfikacji i strategii leczenia chorych z HCC - <i>Leczenie raka wątrobowokomórkowego 2021</i>	56
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	109
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED] [REDACTED], w perspektywie płatnika publicznego.....	109
Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie wspólnej	110
Rysunek 7. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	110
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED] [REDACTED]	112
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED] [REDACTED]	112
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie wspólnej, [REDACTED] [REDACTED]	113
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie wspólnej, [REDACTED] [REDACTED] ...	113
Rysunek 12. Krzywe walidacji na podstawie publikacji <i>Samur 2017</i> , przedstawiające przeżycie wolne od przeszczepu dla 4 stopni progresji PBC.....	118

-
- Rysunek 13. Krzywe przeżycia bez przeszczepu dla kolejnych lat progresji PBC w zależności od stopnia progresji choroby, określone na podstawie niniejszej analizy120
- Rysunek 14. Krzywe wykorzystane w raporcie przedłożonym NICE, wykorzystane do kalibracji prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu121
- Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych135
- Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą146
-

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna Maviret	<i>Maviret® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6, Analiza ekonomiczna</i> , HTA Consulting, Kraków 2017, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/AW/170_AW_OT_4331_9_MAVIRET_WZW_C_CUA_29.12.2017.pdf (dostęp: 25.08.2022 r.)
Analiza ekonomiczna Proursan	<i>Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby</i> , Warszawa, lipiec 2015, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/AW/101_AW_OT_4350_22_AE_Proursan_CFALD_PBC.pdf
Analiza kliniczna	██████████ <i>Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ <i>Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2020
Analiza Weryfikacyjna dla leku Proursan®	Analiza Weryfikacyjna dla leku Proursan®, Nr: AOTMiT-OT-4350-22/2015 z dnia 11 września 2015 r.
Bondini 2007	Bondini S., Kallman J., Dan A., i in., <i>Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B</i> , Liver Int. 2007 Oct;27(8):1119-25
CADTH 2017	Pharmacoeconomic Review Report: Obeticholic Acid (Ocaliva): (Intercept Pharma Canada, Inc.): Indication: For the treatment of primary biliary cholangitis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Aug. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534952/
Cardenas 2005	Cardenas A., Gines P., <i>Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation</i> , Journal of Hepatology 42 (2005) S124-S133
Chhatwal 2015	Chhatwal J., Kanwal F., Roberts M.S. i in., <i>Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States</i> , Ann Intern Med. 2015 Mar 17;162(6):397-406
Chong 2003	Chong C.A., Gulamhussein A., Heathcote E.J. i in., <i>Health-State Utilities and Quality of Life in Hepatitis C Patients</i> , Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98(3):630-8
Chong 2003	Chong C.A., Gulamhussein A., Heathcote E.J. i in., <i>Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients</i> . Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98(3):630-8
ChPL Gabapentin Aurovitas®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Gabapentin Aurovitas®
ChPL Ocaliva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocaliva®
ChPL Proursan®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Proursan®
ChPL Questran®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Questran®
ChPL Rifampicyna TZF®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF®
ChPL Sastium®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Sastium®
ChPL Ursocam®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursocam®
ChPL Ursopol®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursopol®
ChPL Ursoxyn®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursoxyn®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej [REDACTED]
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01 2017r. – 05 2022r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8. str. 260-264
EMA 2016	European Medicines Agency, Assessment reports Ocaliva®, https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ocaliva-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 25.08.2022 r.)
Hirschfield 2015	Hirschfield G. M., Mason A., Luketic V. i in., <i>Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid</i> , Gastroenterology 2015, 148: 751-761
Kowdley 2018	Kowdley K. V., Luketic V., Chapman R. i in., <i>A Randomized Trial of Obeticholic Acid Monotherapy in Patients With Primary Biliary Cholangitis</i> , Hepatology 2018, 67: 1890-1902
Krzakowski 2009	Krzakowski M., Zieniewicz K., Habior A. i in., <i>Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie</i> , Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 4: 125–140
Lammers 2014	Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., i in., <i>Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study</i> , Gastroenterology 2014;147:1338-1349
Leczenie raka wątrobowokomórkowego 2021	Leczenie raka wątrobowokomórkowego Praktyka. Trudności. Nadzieje. Raport Modern Healthcare Institute, 2021 https://www.gwiadnanadziei.pl/media/attachments/2021/10/22/raport-hcc.pdf (dostęp: 25.08.2022 r.)
Levy 2008	Levy A.R., Kowdley K.V., Iloeje U. <i>The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons</i> . Value Health. 2008 May-Jun;11(3):527-38
Lipiński 2017	Lipiński P., Osiecki A., Naorniakowska M., <i>Świąd skóry w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby – aktualny stan wiedzy</i> , <i>Pediatrics Polska</i> , Volume 92, Issue 6, 2017, Pages 669-674
Longworth 2003	Longworth L., Young T., Buxton M.J. i in., <i>Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups</i> , Liver Transpl. 2003 Dec;9(12):1295-307
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHK, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Nevens 2016	Nevens F., Andreone P., Mazzella G. i in., <i>A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis</i> , N Engl J Med 2016, 375: 631-43
NICE 2017	National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Committee papers. <i>Obeticholic Acid for treating primary biliary cholangitis [ID785]</i> , NICE 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/history
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
POISE	Nevens F., Andreone P., Mazzella G. i in., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis, <i>N Engl J Med</i> 2016, 375: 631-43
Program lekowy	Projekt Programu lekowego: <i>Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)</i> - zapisy przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>
PTOK 2013	Redakcja Potemski P., Polkowski W., <i>Nowotwory układu pokarmowego</i> , http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_uklad_u_pokarmowego_20151202.pdf (dostęp: 25.08.2022 r.)
Raport AOTMiT Cholestyramina 2021	Agencja Oceny technologii Medycznych, Raport Nr OT.4211.10.2021. <i>Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach biegunka przewlekła; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa; świąd skóry. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację.</i> 21.04.2021
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 6/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) przy wykorzystaniu produktu leczniczego betaina bezwodna (Cystadane®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostym (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego	Małkowski P., Rekomendacje PTH dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w oparciu o standardy American Association of the Study of the Liver Diseases (AASLD) oraz European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2005 roku z modyfikacjami z roku 2008
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Samur 2017	Samur S., Klebanoff M., Banken R., i in., <i>Long-Term Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Obeticholic Acid for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis</i> , <i>Hepatology</i> , vol. 65, NO. 3, 2017
Siebert 2003	Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in., <i>Cost effectiveness of peginterferon-2b plus ribavirin versus interferon -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C</i> . <i>Gut</i> 2003;52:425
Skubała 2014	Skubała A., Piekarska A., Strycharz-Żak M., <i>Pierwotna marskość wątroby</i> , <i>Hepatologia</i> 2014, 14: 34-43

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki świadczeń za 2020 rok, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (dostęp: 25.08.2022 r.)
Tablice trwania życia 2020	GUS, <i>Tablice trwania życia</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html (dostęp: 27.07.2022 r.)
Trauner 2019	Trauner M., Nevens F., Shiffman M.L. i in., Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study., <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2019 Jun; 4(6): 445-453
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wawrzynowicz-Syczewska 2014	Wawrzynowicz-Syczewska M., <i>Marskość wątroby</i> , Wrzesień 2014, https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50969,marskosc-watroby (dostęp: 07.05.2019 r.)
Woo 2012	Woo G., Tomlinson G., Yim C., i in. <i>Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B</i> , <i>Can J Gastroenterol.</i> 2012 Jul; 26(7): 445–451
Wright 2006	Wright M., Grieve R., Roberts J. i in., <i>Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation.</i> <i>Health Technol Assess.</i> 2006 Jul;10(21):1-113
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	Główny Urząd Statystyczny, <i>Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w czerwcu 2022 roku</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-czerwcu-2022-roku,2,128.html (dostęp: 04.08.2022 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
Wytyczne 2013	Habor A., Hartleb M., Milkiewicz P. i in., <i>Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby — adaptacja wytycznych europejskich</i> , <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2013, tom 5, nr 1, 5–39
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Younossi 2001	Younossi Z.M., Boparai N., McCormick M. i in., <i>Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease.</i> <i>Am J Gastroenterol.</i> 2001 Feb;96(2):579-83
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne	<p>Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p> <p>Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p> <p>Zarządzenie nr 87/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 15 lipca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p>
Zarządzenie programy lekowe	<p>Zarządzenie Nr 91/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe</p>