



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 problemu decyzyjnego
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, 04.08.2022 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 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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 04.08.2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.20.2022.ML.6. Pierwotnie analiza została zakończona 20 grudnia 2019 r. W ramach uzupełnienia do APD zaktualizowano dokument zgodnie z uzgodnionym w trakcie trwania procesu refundacyjnego programem lekowym.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis aktualnej praktyki klinicznej. ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis interwencji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Problem zdrowotny	16
3.1. Wybór populacji docelowej	16
3.2. Definicja	17
3.3. Etiologia i patogenezę	17
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	24
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	24
3.5.2. Rokowanie i powikłania	27
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	29
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	30
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	34
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	34
3.7.2. Rekomendacje AOTMiT	50
3.7.3. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	56
3.7.4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	64

3.7.5. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	65
4. Interwencja – kwas obetycholowy.....	67
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kwasu obetycholowego	70
5. Komparatory	76
5.1. Opis komparatora.....	77
6. Efekty zdrowotne.....	84
7. Rodzaj i jakość dowodów	85
8. Kierunki analiz	86
8.1. Analiza kliniczna.....	86
9. Załączniki	91
9.1. Skale i kwestionariusze	91
9.2. Wyniki badania ankietowego	99
	
	
	
	
9.3. Wyniki badania ankietowego dotyczącego skuteczności	120
9.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	126
10. Spis tabel	127
11. Bibliografia.....	129

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – mesalazyna
5D	ang. <i>5-D Itch Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny świądu składający się z 5 domen
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> – Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AMA	ang. <i>antimitochondrial antibodies</i> – przeciwciała przeciwmitochondrialne
ANA	ang. <i>antinuclear antibody</i> – przeciwciała przeciwjądrowe
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGN	dolna granica normy
EASL	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> – Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą
ELTR	ang. <i>European Liver Transplant Registry</i> – europejski rejestr przeszczepów wątroby
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESLD	ang. <i>end-stage liver disease</i> – schyłkowa niewydolność wątroby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FXR	ang. <i>farnesoid X receptor</i> – receptor farnesoidowy X
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GGN	górną granicę normy
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
gp210	glikoproteina 210 kDa
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HLA	ang. <i>human leukocyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgA	immunoglobuliny typu A
IgG	Immunoglobuliny typu G
IgM	Immunoglobuliny typu M
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LSM	ang. <i>liver stiffness measurement</i> – pomiar twardości wątroby
MELD	ang. <i>Model of End-Stage Liver Disease</i> – skala oceny ciężkość przewlekłej choroby wątroby
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Narodowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>Natural Killer</i> – komórki NK, typ limfocytów
OCA	ang. <i>obeticholic acid</i> – kwas obetycholowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja HTA
PBC	ang. <i>primary biliary cholangitis</i> – pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych
PBC-40	ang. <i>Primary biliary cholangitis-40</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na PBC
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POEMS	ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes</i> – poliradikulopatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna oraz zmiany skórne
PSC	ang. <i>Primary Sclerosing Cholangitis</i> – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – Krótki Kwestionariusz do Badania Zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
sp100	ang. <i>nuclear body speckled 100 kDa</i> – przeciwciała sp100
TE	ang. <i>transient elastography</i> – elastografia impulsowa
UDCA	ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> – kwas ursodeoksycholowy
UK-PBC	ang. <i>United Kingdom – Primary Biliary Cholangitis</i> – brytyjska organizacja zrzeszająca chorych, lekarzy, naukowców i sektor przemysłowy, zajmująca się problematyką pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZIN	ned. <i>Zorginstituutnederland</i> – holenderski narodowy instytut opieki zdrowotnej

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego dla leku Ocaliva® (OCA, ang. *obeticholic acid* – kwas obetycholowy) stosowanego w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *Primary Biliary Cholangitis*), znanego również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby, w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA, niedostateczną odpowiedzią na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA, innego leczenia lub przeciwwskazaniami do jego zastosowania jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych jest postępującą, cholestatyczną chorobą wątroby, której towarzyszy przewlekły stan zapalny. Charakteryzuje się występowaniem procesu patologicznego dotykającego śródwątrobowe drogi żółciowe. Najczęstszym objawem u chorych na PBC jest uczucie zmęczenia, które nie zależy od poziomu aktywności fizycznej i ilości odpoczynku. Charakterystycznym objawem tej jednostki chorobowej jest świąd skóry, który jest dla chorych bardzo uciążliwą dolegliwością. Innym objawem występującym powszechnie w populacji chorych na PBC jest wtórny zespół Sjögrena, charakteryzujący się suchością oczu, jamy ustnej, pochwy oraz zwiększoną częstością występowania kandydoz jamy ustnej.

W przebiegu choroby występują również objawy upośledzenia funkcji poznawczych, problemy emocjonalne i społeczne. Ponadto zmniejsza się płynność wypowiedzi oraz zdolność do wykonywania codziennych obowiązków. U chorych występuje ograniczenie zdolności do

wysiłku fizycznego oraz zmniejszenie wydajności w pracy w porównaniu do osób zdrowych. W konsekwencji chory doświadcza odczuwalnego obniżenia jakości życia.

Przyczyna PBC nie jest do końca poznana. Uważa się, że u podłoża choroby leży problem autoimmunologiczny. W literaturze wyróżnia się pięć stadiów PBC: bezobjawowe, oligosymptomatyczne, objawowe bezzółtaczkowe, żółtaczkowe i końcowe.

PBC zazwyczaj rozwija się powoli i u znacznej części chorych prowadzi do przebudowy marskiej wątroby. W związku z tym chorzy pozostają w grupie ryzyka wystąpienia związanych z nią powikłań, takich jak wodobrzusze i encefalopatia. Pomimo wolnego postępu choroby, PBC jest potencjalnie ciężkim schorzeniem. Obecność powikłań ponad dwukrotnie pogarsza prognozy. Ponadto rokowania w PBC warunkowane są płcią, wiekiem, stadium, w którym została zdiagnozowana choroba, oraz odpowiedzią na leczenie UDCA. W przypadku chorych niespełniających kryteriów pełnej odpowiedzi na leczenie UDCA należy rozważyć terapię skojarzoną UDCA i OCA, gdyż u części chorych prowadzi ona do normalizacji parametrów laboratoryjnych. Natomiast w grupie chorych z nietolerancją UDCA zastosować można monoterapię OCA.

Narzędzia służące do monitorowania postępów leczenia obejmują skale służące do oceny nasilenia choroby, skale służące do oceny jakości życia oraz skale służące do oceny nasilenia świądu.

Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych zostało uznane za chorobę rzadką według kryteriów Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) (<5 chorych na 10 000 osób). Średnia chorobowość na świecie szacowana jest na 25-40 przypadków na 100 000 osób, zapadalność 2,7-3,5 przypadków na 100 000 osób. Najczęściej jest rozpoznawana u kobiet (>90% chorych) między 30. a 70. rokiem życia.

PBC stanowi jedno z najczęstszych wskazań do przeszczepu wątroby. Według analizy europejskiego rejestru przeszczepów wątroby (ELTR, ang. *European Liver Transplant Registry*) chorzy na PBC stanowią 11% wszystkich osób po przeszczepie tego narządu. Ponadto u około 20-25% chorych na PBC po przeszczepie wątroby występuje nawrót choroby.

Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu PBC rekomendowane jest zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, terapię

zazwyczaj kontynuuje się przez całe życie. U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA należy rozważyć terapię skojarzoną tego leku z kwasem obetycholowym. W przypadku nietolerancji na UDCA sugerowana jest monoterapia OCA.

W zależności od występujących objawów zalecane są odpowiednio dobrane leki/suplementy w celu ich złagodzenia.

Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania kwasu obetycholowego rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ocaliva®* i obejmuje dorosłych chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA.

Populacja docelowa oprócz wskazania ujętego w ChPL ograniczona jest także kryteriami włączenia chorych zawartymi w projekcie Programu lekowego, w ramach którego planowana jest refundacja analizowanej terapii. Kryteria kwalifikacji do zaproponowanego Programu lekowego są zbieżne z zapisami zawartymi w ChPL w kwestiach rozpoznania PBC, niedostatecznej odpowiedzi na UDCA lub nietolerancji terapii UDCA oraz kryterium wiekowego. Ponadto zgodnie z programem lekowym konieczna jest dokumentowana niedostateczna odpowiedź na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia. Dodatkowo w kryteriach włączenia do projektu Programu lekowego zawarto poziom nieprawidłowego ALP lub bilirubiny całkowitej. Kryteria wykluczenia z programu lekowego obejmują marskość wątroby oraz wartość powyżej 15 kPa w badaniu elastografii dynamicznej wątroby.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie kwas obetycholowy, podawany w postaci tabletek. Mechanizm działania kwasu obetycholowego polega na silnym wiązaniu się z receptorami ferezoidowym X uważanymi za kluczowe regulatory szlaków sygnałowych związanych z syntezą kwasów żółciowych, powstawaniem stanu zapalnego, zwłóknienia oraz szlaków metabolicznych. Mechanizm ten zmniejsza ogólną pulę krążących kwasów żółciowych poprzez promowanie ich wydzielenia, co powoduje zmniejszoną ekspozycją na nie w wątrobie.

Lek ten stanowi istotną opcję terapeutyczną dla chorych, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie UDCA lub z nietolerancją na UDCA. Jego finansowanie ze środków publicznych może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych, dla których terapia stanowiąca I linię leczenia jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Dostęp do dostosowanej terapii dla tej grupy chorych wpłynie na polepszenie rokowań w wyniku zwiększenia odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie. W związku z szeregiem objawów związanych z PBC, które znacząco utrudniają codzienne obowiązki, w tym czasem uniemożliwiają pracę zawodową, uzyskanie odpowiedzi na leczenie może spowodować poprawę społecznej i ekonomicznej sytuacji chorego.

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej jest **najlepsze leczenie wspomagające** w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.

Efekty zdrowotne

Na bazie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny nasilenia objawów choroby, jakości życia, nasilenia objawów świądu oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie oceny wskaźników biochemicznych) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany

zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami określonymi przez The Cochrane Collaboration.*

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa kwasu obetycholowego podawanego w postaci tabletek w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem BSC.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla OCA podawanego w postaci tabletek u dorosłych chorych na PBC z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA istnieją 3 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie (*Hirschfield 2015, Kowdley 2018, POISE 2016*), które umożliwiają przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla badanej interwencji względem komparatora.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego.

██
██
██
██

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 ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA, FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Ocaliva® (OCA, ang. *obeticholic acid* – kwas obetycholowy) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. *Primary biliary cholangitis*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
-

-
- ⊕ proponowane komparatory (C);
 - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla leku Ocaliva® (kwas obetycholowy), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Ocaliva®* [ChPL Ocaliva], stanowią dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) lub nietolerancję na UDCA.

Populacja docelowa oprócz wskazania ujętego w ChPL ograniczona jest także kryteriami włączenia chorych zawartymi w projekcie Programu lekowego, w ramach którego planowana jest refundacja analizowanej terapii. Kryteria kwalifikacji do zaproponowanego Programu lekowego są zbieżne z zapisami zawartymi w ChPL w kwestiach rozpoznania PBC, niedostatecznej odpowiedzi na UDCA lub nietolerancji terapii UDCA oraz kryterium wiekowego. Ponadto zgodnie z programem lekowym konieczna jest dokumentowana niedostateczna odpowiedź na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia. Dodatkowo w kryteriach włączenia do projektu Programu lekowego zawarto poziom nieprawidłowego ALP lub bilirubiny całkowitej. Kryteria wykluczenia z programu lekowego obejmują marskość wątroby oraz wartość powyżej 15 kPa w badaniu elastografii dynamicznej wątroby.

Wielkość populacji chorych na PBC jest mocno zróżnicowana na świecie. Jednakże, w większości krajów odnotowuje się <50 przypadków na 100 000 osób. Chorzy dorośli, którzy nie wykazują dostatecznej odpowiedzi na leczenie stanowią 30-40% populacji chorych [Carey 2015, Floreani 2017, Lleo 2016].

3.2. Definicja

Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych (znane również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby) jest postępującą, cholestatyczną chorobą wątroby, której towarzyszy przewlekły stan zapalny. Charakteryzuje się występowaniem procesu patologicznego dotyczącego śródwątrobowe drogi żółciowe (międzyzrazikowe i płatowe przewody żółciowe). Uważa się, że u podłoża choroby z dużym prawdopodobieństwem leżą zaburzenia autoimmunologiczne. Wskazuje na to obecność u chorych we krwi przeciwciał przeciwmitchondrialnych (AMA, ang. *antimitochondrial antibodies*) oraz zaburzenia transformacji limfocytów i zahamowanie migracji leukocytów. Prowadzi to do przewlekłej cholestazy, a następnie marskości i niewydolności wątroby [Skubała 2014, Dutkiewicz 2008].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych oznacza się jako ICD-10: K74.3 [MKChiPZ].

Początkowo chorobę nazywano „pierwotną marskością żółciową” ze względu na wykrywanie jej tylko w późnych stadiach, gdy doszło już do rozwinięcia marskości wątroby. Obecnie dzięki postępowi dokonanemu w obszarze badań i technik diagnostycznych możliwe jest rozpoznanie na etapie wczesnych zmian zapalnych typowych dla omawianej choroby, gdy nie występują jeszcze żadne objawy kliniczne. Dostęp do wczesnej diagnostyki miał wpływ na zmianę nazwy na „pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych”, której dokonano w 2015 roku [Skubała 2014, Invernizzi 2017].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza PBC nie jest do końca poznana. Uważa się, że u podłoża choroby leży problem autoimmunologiczny. Wskazuje na to występowanie przeciwciał w surowicy chorych, w szczególności przeciwciał antymitchondrialnych (obecność stwierdzana u 90-95% osób z PBC). Ponadto pierwotnemu żółciowemu zapaleniu dróg żółciowych nierzadko towarzyszy inna choroba o podłożu autoimmunologicznym. Do najczęstszych zalicza się reumatoidalne zapalenie stawów, twardzinę układową, postać ograniczoną twardziny układowej, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, kwasicę cewkową [Skubała 2013].

Wpływ środowiska i uwarunkowania genetyczne są również rozważane jako przyczyny PBC. Interakcje pomiędzy nimi oraz efekt ich oddziaływania na rozwój choroby dopiero zaczyna być badany. W poszukiwaniu jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o etiologię omawianej choroby uwzględnia się poniższe czynniki:

- ⊕ infekcje – O udział w patogenezie podejrzewa się następujące drobnoustroje: *Escherichia coli*, *Novosphingobium aromaticivorans*, *Lactobacillus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* i *Mycobacterium gordonae*, *Novosphingobium aromaticivorans* [Skubała 2013];
- ⊕ ksenobiotyki – prowadzą do zburzenia immunologicznej tolerancji organizmu i produkcji przeciwciał IgG (immunoglobuliny typu G) i IgM (immunoglobuliny typu M). U chorych z AMA występuje silna reakcja krzyżowa z ksenobiotykami [AASLAD 2018];
- ⊕ ludzki β -retrowirus – w badaniach nad lekami antyretrowirusowymi zaobserwowano u chorych na PBC znaczącą poprawę parametrów biochemicznych (m.in. aminotransferaza asparaginowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AIAT)) oraz redukcję zmian histopatologicznych wątroby. Ze względu na małą grupę badawczą oraz dość powszechne występowanie wirusa w próbkach kontrolnych, a nie tylko u osób chorych, siła dowodów na potwierdzenie tej teorii jest słaba. Wymagane są dalsze badania [Skubała 2013];
- ⊕ obecność haplotypu DR B1* 0801 HLA (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne) – badając przyczynowość występowania PBC naukowcy stwierdzili u osób rasy kaukaskiej słaby związek między rozwojem choroby a obecnością wymienionego haplotypu. Mimo wykrytej zbieżności w występowaniu, polimorfizmu HLA nie uznaje się za główną przyczynę choroby [Dutkiewicz 2008, Skubała 2014];
- ⊕ modyfikacje epigentyczne – niski profil metylacji ma związek z podwyższonym stężeniem IgM u chorych na PBC [Tanaka 2018].

Charakterystyczną cechą dla PBC jest zapoczątkowanie procesu chorobowego w kanalikach żółciowych, a nie w komórkach wątroby. Destrukcji komórek nabłonka żółciowego i utracie wewnątrzwątrobowych małych przewodników żółciowych towarzyszy naciek dróg wrotnych przez limfocyty T pomocnicze i cytotoksyczne, limfocyty B, makrofagi, eozynofile i komórki NK (NK, ang. *Natural Killer*). Choć nie wiadomo jaki czynnik zapoczątkowuje te reakcje, znany jest skład nacieku zapalnego na wczesnym etapie choroby, tworzą go głównie limfocyty i komórki

jednojądrzaste. Przyczyna, dla której swoista reakcja układu immunologicznego kieruje się akurat przeciwko antygenom zlokalizowanym w komórkach dróg żółciowych, podczas gdy te same cząsteczki występują w innych komórkach organizmu, nie została poznana. Na skutek obecności nacieku zapalnego dochodzi do cholestazy powodującej wtórną indukcję stanu zapalnego i martwicy. Jest to spowodowane właściwościami kwasów żółciowych, które są silnymi detergentami. W wyniku niszczenia hepatocytów prezentowane są na ich powierzchni antygeny klasy I układu HLA, co z kolei inicjuje aktywację limfocytów T cytotoksycznych. Rezultatem odpowiedzi immunologicznej jest niszczenie przewodów żółciowych, apoptoza komórek i postępujące włóknienie tkanki wątrobowej. Postępujący proces włóknienia okołowrotnych przestrzeni wątroby powoduje jej przebudowę do postaci marskiej [Skubała 2013].

3.4. Rozpoznawanie

Według Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (BSG, ang. *British Society of Gastroenterology*) i UK-PBC (ang. *United Kingdom – Primary Biliary Cirrhosis* – brytyjska organizacja zrzeszająca chorych, lekarzy, naukowców i sektor przemysłowy, zajmująca się problematyką pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych) oraz Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (PTG) proces diagnostyczny powinien przebiegać w następującej kolejności:

Badania laboratoryjne

PBC należy podejrzewać u chorych z utrzymującą się ponad 6 miesięcy cholestazą, pod postacią zwiększonej aktywności ALP, GGT z lub bez sprzężonej hiperbilirubinemii (bilirubina bezpośrednia). Typowymi dla PBC testami laboratoryjnymi są:

- ⊕ obecność podwyższonego stężenia immunoglobuliny M (IgM);
- ⊕ obecność we krwi przeciwciał antymitochondrialnych w mianie $\geq 1:40$.

AMA wykrywa się u ponad 90% chorych. Ich obecność, bez biochemicznych cech cholestazy, nie upoważnia do rozpoznania PBC, jest jednak wskazaniem do corocznego badania aktywności ALP [PTG 2018].

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, ang. *antinuclear antibody*) również są swoistymi przeciwciałami dla PBC, które występują u około 30-50% chorych. ANA mogą występować

u 5-10% chorych z PBC bez AMA (postać AMA-ujemna) i są markerem gorszego przebiegu klinicznego. Miano ANA stanowi parametr diagnostyczny u chorych na PBC z niewykrywalnymi AMA [PTG 2018, AASLD 2018, EASL 2017, Zobair 2018].

Badanie histopatologiczne wątroby

Według wytycznych PTG rozpoznanie PBC zwykle opiera się na typowej konstelacji objawów klinicznych i immunologicznych, a biopsja wątroby zarezerwowana jest do przypadków diagnostycznie wątpliwych, podejrzenia zespołu nakładania z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby czy współwystępowania innych chorób wątroby. Mikroskopowo dla PBC charakterystyczne są nacieki limfocytarne z niszczeniem wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych średniej wielkości przez ziarniniaki nabłonkowatokomórkowe, z zaburzeniem odpływu żółci i postępującym uszkodzeniem wątroby. Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD, ang. *American Association for the Study of Liver Diseases*) z 2018 roku, reprezentatywny bioptat wątrobowy powinien zawierać co najmniej 10 do 15 przestrzeni wrotnych. Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne w najnowszych wytycznych z 2018 roku nie zaleca biopsji jako rutynowego kroku diagnostycznego oraz jako wymaganego sposobu monitorowania postępów choroby. Jednakże, w przypadku obecności markerów cholestazy w surowicy chorego i braku przeciwciał diagnostycznych (AMA) BSG rekomenduje wykonanie biopsji jako niezbędnego potwierdzenia PBC. Pobranie i analiza bioptatu umożliwia ocenę aktywności choroby i zaawansowania włóknienia. Ponadto w przypadku chorych z nieproporcjonalnie wysoką aktywnością aminotransferaz i/lub zwiększonym stężeniem IgG, biopsja jest badaniem pomocniczym w potwierdzeniu lub wykluczeniu chorób dodatkowych lub alternatywnych [PTG 2018, BSG/UK-PBC 2018, Dutkiewicz 2008, Skubała 2014].

Oceny histologicznej dokonuje się na podstawie specjalnie stworzonej klasyfikacji (klasyfikacja opracowana przez Scheuera, zmodyfikowana przez Ludwiga) wyróżniających cztery stadia zmian destrukcyjnych:

- ⊕ **stadium I** – zapalenie ograniczone do przestrzeni wrotnych z destrukcją przewodów żółciowych przez ziarniniaki;
 - ⊕ **stadium II** – stopniowe narastanie zmian patologicznych między przestrzeniami wrotno-żółciowymi, rozciągających się do parenchymy wątroby, z proliferacją
-

przewodników żółciowych wokół przestrzeni wrotnych, naciekiem zapalnym i martwicą hepatocytów – zapalenie okołowrotne i proliferacja przewodów żółciowych;

- ⊕ **stadium III** – zaburzenie architektyki wątroby spowodowane zanikiem przewodników żółciowych i włóknieniem, z licznymi przegrodami włóknistymi; obecność przegród włóknistych lub martwica przęsłowa;
- ⊕ **stadium IV** – dokonana marskość wątroby, cechy fragmentacji mięszu z obecnością guzków regeneracyjnych [Dutkiewicz 2008, Skubała 2014].

Powyższa klasyfikacja jest klasycznym systemem służącym do oceny zmian histopatologicznych wątroby stosowanym w różnych schorzeniach tego narządu. W związku ze specyfiką PBC, opracowano nową, znacznie bardziej rozbudowaną i dokładniejszą klasyfikację zmian histopatologicznych. Uważana jest za trudniejszą do zastosowania w codziennej praktyce ze względu na wyższy stopień skomplikowania. Natomiast umożliwia dokładniejszą klasyfikację chorych ze względu na ryzyko rozwoju powikłań marskości wątroby. Nowa skala opracowana przez prof. Nakanuma i wsp. wykorzystuje podział ze względu na ocenę procesu martwiczo-zapalnego i stadium choroby, co przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1.
Skala Nakanumy i wsp. – stadia w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych

Punkty	Kryterium
A) włóknienie	
0	brak włóknienia wrotnego lub włóknienie ograniczone do przestrzeni wrotnych
1	włóknienie wrotne z włóknieniem okołowrotnym lub niekompletnym włóknieniem przegrodowym
2	włóknienie przęsłowe z różnie nasilonym płatowym zaburzeniem architektyki
3	marskość wątroby z guzkami regeneracyjnymi i rozległym włóknieniem
B) utrata przewodów żółciowych	
0	brak zmniejszenia ilości dróg żółciowych
1	utrata dróg żółciowych w <1/3 przewodów wrotnych
2	utrata dróg żółciowych w 1/3-2/3 przewodów wrotnych
3	utrata dróg żółciowych w >2/3 przewodów wrotnych
C) odkładanie złogów orceinowych	
0	brak odkładania złogów
1	odkładanie złogów w okołowrotnych hepatocytach w <1/3 przewodów wrotnych
2	odkładanie złogów w okołowrotnych hepatocytach w 1/3-2/3 przewodów wrotnych
3	odkładanie złogów w okołowrotnych hepatocytach w >2/3 przewodów wrotnych

Stadium	Suma punktów
1	0 (brak progresji)
2	1-3 (niewielka progresja)
3	4-6 (średnio nasilona progresja)
4	7-9 (zaawansowana progresja)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Skubała 2014]

Tabela 2.
Skala Nakanumy i wsp. – ocena procesu martwiczo-zapalnego w pierwotnej marskości żółciowej wątroby

Ocena	Kryterium
A) nasilenie procesu zapalnego w drogach żółciowych	
0	(brak aktywności) – brak zapalenia dróg żółciowych, lecz może być obecne niewielkie zniszczenie nabłonka przewodów
1	(niewielka aktywność) – 1 ewidentny ślad przewlekłego zapalenia dróg żółciowych w próbce
2	(średnio nasilona aktywność) – 2 i więcej przewodów żółciowych z ewidentnym przewlekłym zapaleniem
3	(znaczna aktywność) – 1 i więcej śladów nieropnego destrukcyjnego zapalenia dróg żółciowych w próbce
B) nasilenie procesu zapalnego w wątrobie	
0	(brak aktywności) – brak martwicy kęsowej ¹ i brak zmian minimalnych
1	(niewielka aktywność) – martwica kęsowa w 10 sąsiadujących hepatocytach znajdujących się w 1 przewodzie wrotnym lub przegrody włókniste i niewielkie do średniego nasilenie płacikowego zapalenia wątroby
2	(średnio nasilona aktywność) – martwica kęsowa w 10 sąsiadujących hepatocytach znajdujących się w 2 lub więcej przewodach wrotnych lub przegrody włókniste i niewielkie do średniego nasilenie płacikowego zapalenia wątroby
3	(znaczna aktywność) – martwica kęsowa w 20 sąsiadujących hepatocytach w ponad połowie przewodów wrotnych i płacikowe zapalenie wątroby o średnim nasileniu lub martwica przęsłowa lub strefowa

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Skubała 2014]

Obrazowanie

Zalecenia dotyczące zastosowania obrazowania w diagnostyce są zróżnicowane. Według PTG, pierwszymi zaburzeniami biochemicznymi są podwyższona aktywności ALP i GGT, które wymagają oceny dróg żółciowych – badaniem z wyboru jest ultrasonografia jamy brzusznej. PBC nie powoduje poszerzenia dróg żółciowych ani ultrasonograficznych zmian w zakresie morfologii wątroby, aż do momentu dokonanej marskości wątroby. Z kolei, w przypadku

¹martwica kęsowa – charakteryzuje się zmianami marskimi okolic okołowrotnych oraz niszczeniem blaszki granicznej hepatocytów przez komórki zapalne

nieobecności markerów immunologicznych PBC kolejne etapy diagnostyki różnicowej obejmują cholangiopankreatografię rezonansu magnetycznego, których ekwiwalentem jest badanie endosonograficzne, a w przypadku wykluczenia pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych – biopsja gruboigłowa wątroby. Podobne zalecenia zawierają wytyczne AASLD, według których specjalistyczne, nieinwazyjne obrazowanie jest konieczne u wszystkich chorych z biochemicznie potwierdzoną cholestazą. W przypadku niejednoznacznej diagnozy zalecana jest cholangiografia w połączeniu z nieinwazyjnym rezonansem magnetycznym w celu diagnostyki różnicującej [PTG 2018, AASLD 2018].

Jak wskazano powyżej, we wczesnych stadiach PBC obraz ultrasonograficzny wątroby jest prawidłowy. Badania takie jak: ultrasonografia, tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny mogą wskazać na przebudowę marską wątroby oraz ujawnić pośrednie cechy nadciśnienia wrotnego. Wymienione badania nie są w stanie udowodnić uszkodzenia małych przewodów żółciowych. Natomiast elastografia charakteryzująca się dużą dokładnością i jest uważana za najlepsze narzędzie do oceny zaawansowanego procesu włóknienia wątroby oraz wykrywania przebudowy marskiej [BSG/UK-PBC 2018, PTG 2018].

Biorąc pod uwagę wyżej omówione elementy rozpoznania, stworzono kryteria diagnostyczne PBC, które wymagają obecności przynajmniej dwóch z trzech warunków:

- ⊕ obecność biochemicznych wykładników cholestazy (głównie podwyższenie aktywności ALP);
- ⊕ stwierdzenie przeciwciał AMA lub innych specyficznych przeciwciał dla PBC, w tym przeciwciał sp100 (ang. *nuclear body speckled 100 kDa*) lub glikoproteiny 210 kDa (gp210) w przypadku braku obecności AMA;
- ⊕ uwidocznienie w badaniu histopatologicznym nieropnego destrukcyjnego zapalenia dróg żółciowych i destrukcji międzypłatikowych dróg żółciowych [PTG 2018, AASLD 2018].

W ustaleniu rozpoznania pomocne jest:

- ⊕ współistnienie schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym, takich jak m.in.: zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, sklerodermia, zapalenie tarczycy, choroba Raynauda, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty i pęcherzyca;

-
- ⊕ rodzinne występowanie (wykrywanie krążących przeciwciał u krewnych) [Dutkiewicz 2008, PTG 2018].

Podczas procesu diagnostycznego należy pamiętać o konieczności wykluczenia obecności mechanicznej przeszkody w drogach żółciowych, cholestestazy polekowej, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, sarkoidozy i autoimmunologicznego zapalenia wątroby [Skubała 2014, Dutkiewicz 2008].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się wolną progresją. Obraz kliniczny choroby może być mocno zróżnicowany. Obecnie w dużej części przypadków (30-60%) choroba rozpoznawana jest na etapie braku objawów klinicznych. U takich chorych najczęściej przypadkowo jest stwierdzana podwyższona aktywność ALP w surowicy [Skubała 2014].

Początkowe stadia choroby charakteryzują się łatwym odczuwaniem zmęczenia oraz świądem skóry. Objawy te zgłasza ponad połowa chorych (60-80%). Najczęstszymi objawem jest zmęczenie (u 50-78% chorych), drugim często zgłaszanym jest świąd skóry (u 20-70% chorych). Występowanie powyższych objawów nie świadczy o konkretnym stadium choroby, chociaż im bardziej zaawansowane, tym większą liczbę objawów zgłaszają zazwyczaj chorzy. W większości przypadków objawy te występują z kilkumiesięcznym lub kilkuletnim wyprzedzeniem w stosunku do innych dolegliwości [Skubała 2014].

Stałe uczucie zmęczenia nie zależy od poziomu aktywności fizycznej i ilości odpoczynku. Nie stwierdzono także związku pomiędzy nasileniem zmęczenia a wiekiem, płcią, obecnością chorób współistniejących, czy też zaawansowaniem niewydolności wątroby wg skali Childa-Pugha (szczegółowy opis skali znajduje się w załączniku 9.1). Wśród chorych na PBC ponad 68% z nich zgłasza uczucie permanentnego zmęczenia trwające ponad 6 miesięcy. Ponad 20% chorych doświadcza silnego, stałego zmęczenia [Khanna 2018, Skubała 2014].

Rzadziej, pierwszym objawem choroby jest żółtaczka lub objaw zaawansowanej marskości wątroby (wodobrzusze, krwawiące żyłaki, encefalopatia) [AASLD 2018, PTG 2018].

W 1983 roku Schaffiner i Popper zaproponowali klasyfikację kliniczną PBC wyróżniającą 5 następujących stadiów:

- ⊗ **Stadium I** (bezobjawowe) – możliwy niewielki świąd skóry, nieznaczne powiększenie wątroby, podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) i ALP oraz AMA w surowicy krwi. Chorzy odczuwają przewlekłe zmęczenie;
- ⊗ **Stadium II** oligosymptomatyczne – dokuczliwym i dominującym objawem u wielu chorych jest świąd skóry z towarzyszącym powiększeniem wątroby, wzrostem aktywności enzymów wątrobowych i obecnością przeciwciał AMA w surowicy krwi. Ponadto stwierdzane jest wysokie stężenie IgM i cholesterolu;
- ⊗ **Stadium III** objawowe beżółtaczkowe – nasilenie świądu skóry, ze zmianami w postaci przeczosów, ksantomatów, suchość jamy ustnej i spojówek, pojawienie się rumienia na dłoniach, znamion pajęczkowych, jak również hepatomegalia (u 70%) i splenomegalia (u 20%). Obserwuje się początki nadciśnienia wrotnego i osteoporozy. W surowicy stwierdza się wyraźny wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, wzrost stężenia bilirubiny, IgM i hipercholesterolemię;
- ⊗ **Stadium IV** żółtaczkowe – nasilają się zmiany spotykane we wcześniejszych okresach, głównie żółtaczka, stężenie bilirubiny zwykle powyżej 5 mg/dl, obniżenie stężenia albumin, wskaźnika protrombiny, inne zaburzenia hemostazy i osteoporoza (z konsekwencjami w postaci patologicznych złamań);
- ⊗ **Stadium V** końcowe – wszystkie objawy zrekompensowanej marskości wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego i encefalopatii [Dutkiewicz 2008].

Należy podkreślić, że świąd skóry, choć nie jest najczęstszą dolegliwością, jest objawem klinicznym bardzo uciążliwym dla chorych na PBC. Zazwyczaj w pierwszej kolejności dotyczy dłoni i stóp. Objaw ten nasila się w nocy, przy kontakcie z materiałem (w szczególności z wełną), pod wpływem ciepła, a także w przypadku ciąży u kobiet chorych na PBC. Wraz z postępowaniem choroby obserwuje się zmniejszenie nasilenia świądu skóry. Niezależnie od nasilenia choroby u 80% chorych stwierdza się objawy upośledzenia funkcji poznawczych, wśród których 50% zgłasza problemy z koncentracją i/lub pamięcią o nasileniu umiarkowanym do silnego. Ponadto u chorych na PBC zmniejsza się płynność wypowiedzi oraz zdolność wykonywania czynności opierających się o wizualną i przestrzenną percepcję. Powszechnym

objawem wśród chorych na PBC jest wtórny zespół Sjögrena występujący nawet u 73% chorych. Zespół związany jest z suchością oczu, jamy ustnej, pochwy oraz zwiększoną częstością występowania kandydoz jamy ustnej i objawami pozagruczołowymi (tj. zmęczenie, bóle stawów, bóle mięśniowe, cytopenia, obwodowa neuropatia, zapalenie naczyń, objaw Raynauda). Należy zwrócić uwagę, że suchość jamy ustnej związana z wtórnym zespołem Sjögrena może prowadzić do powikłań stomatologicznych, takich jak próchnica wymagająca leczenia. W przypadku 45% chorych wtórnemu zespołowi Sjögrena towarzyszy subiektywna kserostomia (subiektywne odczucie suchości jamy ustnej, które jest wynikiem zmniejszenia się ilości wydzielanej śliny). Wśród tej podgrupy chorych obserwuje się zwiększoną częstość występowania dysfagii (utrudnione przechodzenie pokarmów z jamy ustnej do żołądka). Innym objawem zgłaszanym przez 17-20% chorych jest niespecyficzny i niepostępujący ból w prawej okolicy podżebrowej. Jego obecność nie wykazuje ścisłego związku z występowaniem hepatomegalii i często znika spontanicznie [AASLD 2018, Khanna 2018, Skubała 2014, Zobair 2018].

U niewielkiej części chorych PBC może przebiegać nietypowo, przybierając przedwczesną (duktopeniczną) postać. Objawia się szybko postępującą żółtaczką i zaawansowanym zanikiem dróg żółciowych, bez cech marskości w bioptacie. Możliwe jest wstąpienie nadciśnienia wrotnego, które może powstać bez wcześniejszej marskości wątroby. O jego wystąpieniu może świadczyć krwawienie z żyłaków przełyku lub żyłaków żołądka [Skubała 2014].

U chorych z histologicznie zaawansowaną postacią choroby oraz marskością wątroby obserwuje się wodobrzusze i encefalopatię. Dynamika progresji choroby jest różna, w zależności od chorego. W przebiegu PBC może wystąpić hepatomegalia (u 25% chorych), przebarwienia skóry (25%), splenomegalia (15%), kępki żółte w okolicach powiek (10%) i żółtaczka (10%). Stwierdzenie powyższych objawów wskazuje na przebudowę marską wątroby [Skubała 2014].

Ze względu na cholestatyczny charakter choroby PBC może towarzyszyć osteoporoza (stwierdzana u około 30% chorych). Przewlekła cholestaza zmniejsza wchłanianie witaminy D₃ oraz absorpcję jonów wapnia [Skubała 2014].

U chorych na PBC bardzo często występuje hiperlipidemia. Charakterystyczne są podwyższone wartości cholesterolu całkowitego (we wczesnym stadium choroby >200 mg/dl

u 75% chorych) i stężenia lipoproteiny niskiej gęstości (LDL, ang. *low density lipoprotein*). Początkowo stężenie lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL, ang. *high density lipoprotein*) również może być zwiększone [Skubała 2014, Zobair 2018].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Dawniej pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych rozpoznawano tylko na etapie rozwiniętej marskości wątroby. Dzięki postępowi w dziedzinie badań i technik diagnostycznych stało się możliwe uwidocznienie typowych dla tej choroby zmian zapalnych śródwątrobowych dróg żółciowych. Obecnie PBC jest rozpoznawane na wczesnych etapach zaawansowania, nawet gdy nie występują żadne objawy kliniczne [Skubała 2014].

Pomimo wolnego postępu choroby, PBC jest potencjalnie ciężkim schorzeniem. Najlepsze rokowanie mają chorzy bez objawów choroby. Wśród chorych bezobjawowych średnie przeżycie od rozpoznania do zgonu wynosi 16 lat, natomiast przeżycie u chorych z objawami wynosi około 7 lat. Średnio 50% chorych z objawami przeżywa 5 lat. Wśród chorych z podwyższonym stężeniem bilirubiny 59% z nich przeżywa średnio 10 lat. W przypadku chorych z aktywnością ALP > 2 GGN (górną granicą normy) 10-letnia przeżywalność dotyczy 38% chorych. Natomiast 84% chorych bez objawów, którzy nie przeszli przeszczepu wątroby, przeżywa średnio 10 lat [Invernizzi 2017, Skubała 2014].

Chorzy poniżej 45. r.ż. częściej doświadczają objawów choroby i cechują się niższym prawdopodobieństwem dobrej odpowiedzi na leczenie UDCA. Zaobserwowano, że płeć oraz wiek mają wpływ na wyniki terapii. W porównaniu do kobiet, mężczyźni są diagnozowani na późniejszym etapie choroby, wykazują słabszą odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym i charakteryzują się większym ryzykiem zachorowania na raka wątrobowokomórkowego. Brak lub tylko częściowa odpowiedź na leczenie kwasem ursodeoksycholowym jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wskazującym na gorsze rokowanie [EASL 2017, Invernizzi 2017, Janmohamed 2018, Lleo 2018, PTG 2018].

Nierzadko pierwotnemu żółciowemu zapaleniu dróg żółciowych towarzyszą inne choroby autoimmunologiczne, takie jak:

- ⊕ zespół Sjögrena;
 - ⊕ autoimmunologiczne choroby tarczycy;
 - ⊕ reumatoidalne zapalenie stawów;
-

-
- ⊕ ograniczona twardzina;
 - ⊕ niedokrwistość złośliwa;
 - ⊕ celiakia;
 - ⊕ toczeń rumieniowaty układowy;
 - ⊕ bielactwo;
 - ⊕ zespół Raynauda;
 - ⊕ włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych;
 - ⊕ zapalenie tarczycy [Dutkiewicz 2008].

PBC zazwyczaj rozwija się powoli i może prowadzić do przebudowy marskiej wątroby. Ponieważ u znacznej części chorych na PBC pojawia się marskość, pozostają oni w grupie ryzyka wystąpienia związanych z nią powikłań, których obecność znacząco pogarsza prognozę [Zobair 2018].

Marskość wątroby jest końcowym stadium wielu przewlekłych chorób wątroby. Jest stanem prowadzącym do włóknienia i zmiany prawidłowej struktury wątroby w nieprawidłowe guzki, co jest następstwem uogólnionego uszkodzenia miększu. U 30-40% chorych przebieg marskości jest bezobjawowy. Marskość nie dająca objawów w postaci upośledzenia czynności metabolicznych i powikłań związanych z nadciśnieniem wrotnym określana jest jako marskość wyrównana. Jest to choroba postępująca i po czasie może prowadzić do objawów niewyrównania, czyli dekompensacji. W miarę włóknienia miększu wątroby pogarsza się jej funkcjonowanie. Do określenia stopnia niewydolności wątroby wykorzystuje się klasyfikację Child-Pugh. Według niej, stopień A oznacza marskość wyrównaną, a stopnie B i C – marskość zdekompenowaną. Zaawansowana niewydolność wątroby jest wskazaniem do jej przeszczepu. Marskość wątroby jest głównym czynnikiem ryzyka progresji do raka wątrobowokomórkowego [Wawrzynowicz-Syczewska 2021, Schuppan 2008].

W odróżnieniu od innych schorzeń wątroby, w PBC nadciśnienie wrotne może rozwinąć się u chorych również przed pojawieniem się zmian marskich. Pomimo prawidłowego lub w niewielkim stopniu zaburzonego funkcjonowania wątroby możliwe jest pojawienie się żylaków przełyku, żylaków żołądka lub gastropatii wrotnej. Chorzy z powikłaniami nadciśnienia wrotnego, u których nie doszło do przebudowy marskiej wątroby mogą przeżyć wiele lat bez konieczności przeszczepu [Zobair 2018].

Rak wątrobowokomórkowy jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, którego występowanie jest niższe w omawianej jednostce chorobowej niż w pozostałych przewlekłych chorobach wątroby. Szacuje się, że rozwija się u 0,34% chorych na PBC w skali roku. Płeć męska, a także choroby wątroby o zaawansowanym stadium oraz brak biochemicznej odpowiedzi na leczenie UDCA są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpieniem raka wątrobowokomórkowego, prowadzącego do znacznego skrócenia czasu przeżycia. Badania wskazują, iż chorzy na PBC z rozwiniętą marskością wątroby mają 18-krotnie większe ryzyko zachorowania na ten rodzaj raka [Janmohamed 2018, Leo 2018, Zobair 2018].

Powikłania związane z występowaniem pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych mogą pojawić się również poza obszarem wątroby. Należą do nich:

- ⊕ kamica pęcherzykowa;
- ⊕ wewnątrzwydzielnicza niedoczynność trzustki;
- ⊕ zaburzenia okulistyczne wskutek niedoboru witaminy A;
- ⊕ zaburzenia hemostazy wskutek niedoboru witaminy K;
- ⊕ niedokrwistość, małopłytkowość;
- ⊕ kwasica metaboliczna nerkopochodna;
- ⊕ polineuropatia żółtaczkowa;
- ⊕ zaburzenia układu kostnego – osteopatia, złamania spontaniczne, osteoporoza, osteomalacja [Dutkiewicz 2008, Zobair 2018].

W przebiegu PBC ryzyko wystąpienia zaburzeń układu kostnego silnie wzrasta – osteoporoza występuje u 14-52% chorych, a osteopenię obserwuje się u 30-50% chorych. Głównym czynnikiem ryzyka zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia osteoporozy jest cholestaza oraz zaawansowane zmiany histologiczne. Jednakże, u chorych o niższym stopniu zaawansowania choroby zaburzenia te również mogą wystąpić. Do szczególnej grupy ryzyka należą kobiety w wieku postmenopauzalnym [Zobair 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

W celu osiągnięcia skuteczności działań terapeutycznych niezbędne jest monitorowanie postępów leczenia. W poniższym podrozdziale przedstawiono narzędzia służące do oceny nasilenia choroby, jakości życia oraz nasilenia świądu podczas terapii.

Skale służące do oceny nasilenia choroby

Jak wskazano w wytycznych PTG, stężenie bilirubiny i aktywność ALP mają znaczenie prognostyczne, bowiem u chorych z PBC są surogatami twardych punktów oceny końcowej (zgon, marskość zdekompensowana, przeszczep wątroby). Stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferaz, liczba płytek krwi oraz elastografia powinny być wykonywane w momencie rozpoznania i okresowo w czasie trwania choroby [PTG 2018].

Ponadto do oceny nasilenia objawów PBC najczęściej stosuje się następujące skale: skalę ryzyka Mayo, skalę GLOBE, skalę służącą do oceny nasilenia PBC opracowaną w Wielkiej Brytanii w ramach UK-PBC, kryteria paryskie I, paryskie II, barcelońskie, rotterdamkie, kryteria z Toronto oraz elastografię. Ponadto w celu oceny konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby stosuje się skalę Childa-Pugha. Pełną ich charakterystykę zaprezentowano w załączniku 9.1.

Skale służące do oceny jakości życia

W przebiegu PBC jakość życia chorych jest często istotnie zmniejszona. Do oceny wpływu tej choroby na jakość życia chorych powszechnie używane są krótki kwestionariusz do badania zdrowia (SF-36, ang. *36-Item Short Form Health Survey*) i kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na PBC (PBC-40, ang. *Primary biliary cholangitis-40*). Pełną ich charakterystykę zaprezentowano w załączniku 9.1.

Skale służące do oceny nasilenia świądu

Wśród chorych na PBC powszechnie występujący objawem jest świąd, który wpływa na znaczne obniżenie jakości życia. Do monitorowania jego nasilenia używane są narzędzia, tj. wizualna skala analogowa (VAS, ang. *visual analogue scale*) oraz kwestionariusz oceny świądu składający się z 5 domen (5D, ang. *5-D Itch Questionnaire*). Pełną ich charakterystykę zaprezentowano w załączniku 9.1.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych zostało uznane za chorobę rzadką według kryteriów Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) (<5 chorych na 10 000 osób). Średnia chorobowość na świecie szacowana jest na 25-40 przypadków na 100 000 osób, zapadalność 2,7-3,5 przypadków nowo zarejestrowanych na 100 000 osób.

Najczęściej jest rozpoznawana u kobiet (>90% chorych) między 30. a 70. rokiem życia. Choroba występuje u kobiet i mężczyzn w proporcji 10-13:1. Pomimo że omawianą chorobę uznaje się za rzadko występującą poniżej 25. roku życia, odnotowano nieliczne jej przypadki także wśród dzieci [Invernizzi 2017, BSG/UK-PBC 2018].

W badaniach przeprowadzonych w populacji holenderskiej w latach 2000-2008, średnia zapadalność na PBC wynosiła 1,1:100 000 osób (0,3 u mężczyzn i 1,9 u kobiet). Wskaźniki zachorowalności i chorobowości wzrastały w czasie. Obecność trendu wzrostowego zasugerowano również w nowszym badaniu przeprowadzonym w latach 2004-2014, w którym zaobserwowano wzrost częstości występowania PBC z 21,7 do 39,2 na 100 000 osób. Zwiększona częstość rejestrowanych nowych zachorowań prawdopodobnie związana jest z rozwojem technik diagnostycznych, które umożliwiły wczesne wykrywanie choroby. Proporcja diagnozowanych chorych bez objawów znacząco wzrosła z 25% w latach 1973-1980 do 46% w ostatniej dekadzie. Występowanie PBC jest zróżnicowane geograficznie. Najmniejszą liczbę przypadków odnotowuje się w Azji, Afryce i w Australii. Najwięcej przypadków stwierdza się w krajach północnych tj. Skandynawia, Wielka Brytania, USA i Kanada. Jednakże, odnotowywana mała liczba przypadków wśród mniejszości społecznych oraz krajów azjatyckich i afrykańskich mogła być spowodowana niedokładnym procesem rejestracji. Badania opublikowane w 2010 r. dotyczące zachorowań na PBC na obszarze Chin i Japonii wskazują, że liczba rejestrowanych w tych krajach przypadków wynosi odpowiednio 49/100 000 osób dorosłych oraz 55/100 000 dorosłych osób. Częstsze są także rozpoznania w miastach niż na wsiach. Ponadto badania wskazują na rodzinne predyspozycje do wystąpienia choroby. Ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia szacuje się na 500-1000-krotnie lub 50-100 (różne źródła) razy wyższe niż w populacji ogólnej. Największe ryzyko zachorowania dotyczy córek matek chorujących na PBC. Wpływ pochodzenia etnicznego nie został dobrze zbadany. Większość międzynarodowych raportów dotyczących autoimmunologicznych chorób wątroby pochodzi z badań, których populacje stanowią chorzy rasy kaukaskiej [BSG/UK-PBC 2018, Carey 2015, Dutkiewicz 2008, Floreani 2017, Skubała 2014, Zobair 2018].

Spośród wszystkich chorych na PBC około 30-40% nie wykazuje prawidłowej odpowiedzi na leczenie UDCA. Progresja choroby następuje u nich szybciej niż w przypadku chorych, których stężenie ALP jest w normie [Carey 2015, Floreani 2017].

W badaniu *BEZURSO* wykazano brak prawidłowej odpowiedzi biochemicznej na leczenie UDCA w połączeniu z bezafibratami u 69% chorych, u 70% chorych odnotowano jednak prawidłową odpowiedź zgodnie z kryteriami paryskimi II. Zgodnie z przedstawionymi danymi 30-50% chorych nie wykazujących prawidłowej odpowiedzi na leczenie UDCA nie reaguje odpowiednio także na leczenie drugiej linii, czyli terapię z OCA lub fibratami. Ci trudni do leczenia chorzy, stanowiący 10-15% całej populacji chorych na PBC wymagają zoptymalizowanego leczenia [Soret 2021].

Szczegółowe dane odnośnie liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszej analizy.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Chorzy na PBC oprócz fizycznych objawów choroby, doświadczają upośledzenia funkcji poznawczych oraz problemów emocjonalnych i społecznych. Objawy te w konsekwencji mogą prowadzić do utraty pracy, depresji, zakończenia związków oraz skrajnych przypadków całkowitej izolacji społecznej. Wszystkie wpływają na znaczne, odczuwalne obniżenie jakości życia zgłaszane przez około 35% chorych. Dodatkowo, u chorych na PBC odnotowuje się obniżoną zdolność do wykonywania codziennych obowiązków, odczuwalne ograniczenie zdolności do wysiłku fizycznego oraz obniżenie wydajności w pracy w porównaniu do osób zdrowych. Chorzy z mniejszym prawdopodobieństwem będą uczestniczyć w zajęciach sportowych i realizować swoje hobby niż osoby zdrowe. W badaniu *Untas 2014* stwierdzono, że wpływ PBC na codzienne funkcjonowanie kobiet (m.in. sferę emocjonalną) jest większy niż w przypadku cukrzycy. Ponad 20% chorych odczuwa nieustające silne zmęczenie, z powodu którego pracować jest w stanie mniej niż 20% chorych z tej grupy. Wyniki badań (*Su 2010* i *Scalone 2014*) sugerują, że absenteizm wśród chorych ze schorzeniami wątroby rośnie wraz z progresją choroby. To zjawisko ma negatywny wpływ na status finansowy chorych, jak również gospodarkę państwa [Khanna 2018, Kuiper 2010, Newton 2006, Scalone 2014, Selmi 2007, Su 2010, Untas 2014].

PBC stanowi jedno z najczęstszych wskazań do przeszczepu wątroby. Według analizy europejskiego rejestru przeszczepów wątroby (ELTR, ang. *European Liver Transplant Registry*) chorzy na PBC stanowią 11% wszystkich osób po przeszczepie tego narządu. Badanie *Singal 2017* wskazuje, iż aż 22% chorych na PBC zmarło, będąc na liście

oczekujących na przeszczep. Ponadto u około 20-25% chorych na PBC w ciągu 10 lat po przeszczepie wątroby występuje nawrót choroby [Lindor 2009, Milkiewicz 2008, Singal 2017].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu PBC przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich sposób finansowania w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje (AASLD 2018², ACG-CLDF 2019, BSG/UK-PBC 2018, EASL³ 2017) oraz 1 dokument wydany przez polską organizację PTG w 2018 r. będący aktualizacją publikacji z roku 2013.

Dodatkowo w 2021 roku wydano publikację uzupełniającą wytyczne EASL z 2017 roku [Hirschfield 2021].

Według wszystkich odnalezionych wytycznych leczenie PBC należy rozpocząć od zastosowania UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, terapię zazwyczaj kontynuuje się przez całe życie.

U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA, definiowaną jako aktywność ALP $>1,5-1,67 \times$ GGN i/lub stężenie bilirubiny $<2 \times$ GGN po 12-24 miesiącach stosowania, należy rozważyć terapię skojarzoną UDCA i OCA. Jak wskazano w wytycznych PTG z 2018 r., ostatnie badania wskazują, że terapia ta prowadzi u części chorych do normalizacji parametrów laboratoryjnych. Natomiast w grupie chorych z nietolerancją UDCA zastosować można monoterapię OCA (ACG-CLDF 2019, AASLD 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017). Dawkę leku należy stopniowo zwiększać zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i uważnie monitorować chorych (BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017).

² w 2021 roku zaktualizowano wytyczne AASLD z 2018 roku w zakresie stosowania kwasu obetycholowego i fibratów w farmakoterapii PBC, co zostało rozwinięte w tabeli poniżej.

³ ang. *European Association for the Study of the Liver* – Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą

Zgodnie z wytycznymi EASL z 2017 r. wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *Randomised Controlled Trial*) dla terapii UDCA z budezonidem nie zostały jeszcze opublikowane, ze względu na brak wystarczających dowodów, nie ma więc podstaw do wydania odpowiedniej rekomendacji. Ponadto polskie wytyczne wskazują, iż w klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA budezonidem.

Kolejną opcją terapeutyczną w II linii leczenia, którą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, jest terapia skojarzona z zastosowaniem UDCA i pochodnych kwasu fibrynowego (fibratów) we wskazaniu pozarejestrycyjnym (AASLD 2021). O terapii skojarzonej UDCA z bezafibratem wspomniano także w wytycznych PTG z 2018 r., (badania wskazują, że u części chorych taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych), nie zaleca się jednak jej stosowania w klasycznych postaciach PBC Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL ang. *European Association for the Study of the Liver*) z 2017 r. ze względu na brak wystarczających dowodów nie ma podstaw do wydania rekomendacji dotyczącej leku z tej grupy (bezafibratu).

W przypadku chorych z cechami autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz martwicy kęsowej zaleca się rozważenie terapii skojarzonej UDCA z lekami immunosupresyjnymi (PTG 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017).

Zarówno u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA, jak i u chorych nietolerujących UDCA, zastosować można leczenie łagodzące objawy choroby. Ze względu na profil bezpieczeństwa w I linii leczenia świądu zaleca się zastosowanie leków z grupy żywic jonowymiennych, zwłaszcza cholestyraminy (PTG 2018, AASLD 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017). W przypadku nieskuteczności tej terapii rozważyć należy leczenie rifampicyną. Konieczne jest jednak odpowiednie monitorowanie działań niepożądanych ze względu na potencjalne ryzyko hepatotoksyczności związane z jej stosowaniem (PTG 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017).

U chorych na PBC występować może również zespół suchego oka oraz suchość błony śluzowej jamy ustnej i dysfagia. W celu łagodzenia tych objawów stosować można odpowiednio sztuczne łzy i substytuty śliny, a w razie ich nieskuteczności rozważyć należy leczenie pilokarpiną lub cewimeliną (PTG 2018, AASLD 2018).

Ze względu na ryzyko wystąpienia osteoporozy u chorych z grupy ryzyka zaleca się suplementację wapnia i witaminy D (PTG 2018, AASLD 2018, EASL 2017). U chorych z osteoporozą zaleca się również podawanie bisfosfonianów (PTG 2018, AASLD 2018, EASL 2017).

U chorych z podwyższonym stężeniem lipidów oraz ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych należy rozważyć zastosowanie leków zmniejszających stężenie lipidów (PTG 2018, AASLD 2018).

U chorych z PBC dojść może również do niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w takim przypadku rekomenduje się ich suplementację (ACG-CLDF 2019, PTG 2018, AASLD 2018, EASL 2017).

U chorych z zaawansowaną postacią PBC, z niewyrównaną niewydolnością wątroby lub ciężkim, nieodpowiadającym na leczenie świądem należy rozważyć przeszczep wątroby. Kwalifikacja chorych do przeszczepu powinna przebiegać zgonie z krajowymi wytycznymi (ACG-CLDF 2019, PTG 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017).

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Chorzy po ustaleniu rozpoznania – I linia leczenia		
Hirschfield 2021	UDCA	U chorych na PBC zaleca się leczenie UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli terapia UDCA jest dobrze tolerowana, należy ją kontynuować przez całe życie. Wykazano, że UDCA poprawia długoterminowe wyniki kliniczne. Do oceny odpowiedzi biochemicznej na UDCA stosuje się okres 12 miesięcy. Oznaczenie ALP i bilirubiny powinno być wykorzystane do przewidywania rokowania w PBC.
ACG-CLDF 2019		Leczeniem pierwszego rzutu u chorych z PBC powinien być UDCA.
PTG 2018		Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i schyłkowej niewydolności wątroby. Leczeniem pierwszej linii w PBC jest UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Po 6-12 miesiącach stosowania UDCA u każdego chorego z PBC ocenia się odpowiedź na leczenie oraz ryzyko progresji choroby. W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem czy bezafibratem.
AASLD 2018		U chorych na PBC z nieprawidłowym poziomem enzymów wątrobowych zaleca się zastosowanie UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę, niezależnie od wyników histologicznych. Dawkę leku należy stopniowo zwiększać. UDCA można podawać w dwóch podzielonych dawkach lub raz na dobę w celu poprawy stosowania się do zaleceń lekarskich, najlepiej przed snem. W przypadku chorych, u których konieczne jest zastosowanie leków wiążących kwasy żółciowe, UDCA należy stosować co najmniej godzinę przed ich podaniem lub co najmniej cztery godziny po ich podaniu. Biochemiczną odpowiedź na UDCA należy ocenić po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii w celu określenia, czy u chorego należy rozważyć zastosowanie II linii leczenia.
BSG/UK-PBC 2018		U wszystkich chorych na PBC jako I linię leczenia zaleca się zastosowanie UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Jeżeli lek jest dobrze tolerowany, leczenie powinno zazwyczaj trwać całe życie [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]. W celu wyodrębnienia chorych z większym ryzykiem progresji PBC zaleca się przeprowadzenie u wszystkich chorych indywidualnej oceny ryzyka w oparciu o wskaźniki biochemicznej odpowiedzi na leczenie po roku terapii UDCA [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
EASL 2017		U wszystkich chorych na PBC jako I linię leczenia zaleca się zastosowanie UDCA podawanego doustnie w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Terapię UDCA kontynuuje się zazwyczaj przez całe życie [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – 1].
Chorzy po niepowodzeniu terapii UDCA lub nietolerujący UDCA – kolejne linie leczenia		
Hirschfield 2021	Kwas obetycholowy	OCA jest obecnie jedyną zarejestrowaną terapią dla chorych z PBC, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie UDCA.
AASLD 2021/2018		U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA (lub nietolerancją UDCA) należy rozważyć leczenie kwasem obetycholowym, rozpoczynając od dawki 5 mg/dobę. Kwas obetycholowy jest przeciwwskazany u chorych z zaawansowaną marskością wątroby. Jest ona definiowana jako marskość wątroby z obecnymi lub wcześniejszymi oznakami dekompensacji wątroby (np. encefalopatia, koagulopatia) lub nadciśnienia wrotnego (np. wodobrzusze, żyłaki przełyku lub utrzymująca się małopłytkowość). Ponadto zaleca się uważne monitorowanie marskości wątroby, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby u osób otrzymujących kwas obetycholowy.
ACG-CLDF 2019		W przypadku osób, które nie tolerują UDCA, należy rozpocząć monoterapię OCA. U chorych, którzy nie reagują na odpowiednią dawkę UDCA w ciągu 6-12 miesięcy, do schematu należy dodać OCA. Chorzy z PBC, leczeni UDCA, u których obserwuje się "odpowiedź suboptymalną", definiowaną jako narastającą sztywność/włóknienie wątroby i wzrost stężenia bilirubiny całkowitej pomimo prawidłowego ALP, należy rozważyć dodanie do leczenia OCA. U chorych na PBC z zaawansowaną chorobą wątroby należy zastosować zmniejszone dawki OCA oraz uważnie monitorować stan chorego zgodnie z ostrzeżeniem wydanym przez FDA.
PTG 2018		Aktywność ALP powyżej 1,5-1,67 x GGN po 12-24 miesiącach stosowania UDCA wskazuje na niezadawalającą odpowiedź na leczenie (co zwykle oznacza postęp włóknienia wątrobowego) i gorsze rokowanie. Rola kwasu obetycholowego, w świetle wyników prowadzonego w Europie badania klinicznego III fazy, wydaje się ograniczona zarówno u chorych we wczesnych fazach choroby i bez świądu skóry, jak i w stadium marskości wątroby. Nadal nie ma ustalonego postępowania u chorych nieodpowiadających w sposób zadawalający na terapię UDCA. Ostatnie badania wskazują, że m.in. kwas obetycholowy może być rozważany w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części chorych taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
BSG/UK-PBC 2018		U chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA (lub nietolerancją UDCA), definiowaną jako: aktywność ALP >1,67 x GGN i/lub zwiększone stężenie bilirubiny <2 x GGN, dodanie do terapii OCA (początkowa dawka 5 mg/dobę zwiększana stopniowo w ciągu 6 miesięcy do dawki 10 mg/dobę, jeżeli lek jest dobrze tolerowany) wiązało się z poprawą biochemicznych zastępczych punktów końcowych związanych z aktywnością choroby, co z dużym prawdopodobieństwem pozwala przewidzieć poprawę wyników. Zaleca się zatem rozważenie zastosowania terapii skojarzonej OCA i UDCA u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA (lub monoterapii OCA u chorych z nietolerancją UDCA). U chorych z zaawansowaną postacią PBC rekomenduje się dostosowanie dawki leku zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL oraz dokładne ocenienie potencjalnych korzyści i ryzyka, a także uważne monitorowanie chorych z bardzo ciężką postacią choroby (klasa A według skali Childa-Turcotte'a-Pugha z nadciśnieniem wrotnym, klasa B lub C według skali Childa-Turcotte'a-Pugha) [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna].
EASL 2017		W badaniach klinicznych III fazy wykazano biochemiczną skuteczność OCA w postaci doustnej u chorych z aktywnością ALP >1,67 x GGN i/lub zwiększonym stężeniem bilirubiny <2 x GGN. OCA w podaniu doustnym został warunkowo dopuszczony do obrotu w terapii skojarzonej z UDCA u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA. Rekomenduje się rozważenie stosowania OCA w tych grupach chorych (początkowa dawka 5 mg zwiększana stopniowo w ciągu 6 miesięcy do dawki 10 mg, jeżeli lek jest dobrze tolerowany) [Siła dowodów – I; Poziom rekomendacji – 2].
PTG 2018		W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem.
EASL 2017	UDCA+ budezonid	Dane z badań RCT III fazy dla budezonidu ⁴ w terapii skojarzonej z UDCA (w populacji chorych z brakiem marskości wątroby) nie zostały jeszcze opublikowane. W związku z tym ze względu na brak wystarczających dowodów nie ma podstaw do wydania rekomendacji dotyczącej tej terapii [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 2].
AASLD 2021	UDCA + pochodne kwasu fibrynowego	Można rozważyć zastosowanie pochodnych kwasu fibrynowego we wskazaniu pozarejestrycyjnym u chorych z PBC i niewystarczającą odpowiedzią na kwas ursodeoksycholowy, mając na uwadze fakt, iż nie powinny być stosowane u osób ze zdekompenowaną chorobą wątroby.
Hirschfield 2021		Opisano stosowanie bezafibratu poza wskazaniami do leczenia świądu, a korzyść wynikająca z zastosowania takiej praktyki była zgłaszana przez wiele ośrodków badawczych.

⁴ w badaniach tych stosowano budezonid w postaci doustnej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACG-CLDF 2019		Nie ma wystarczających danych umożliwiających wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania fibratów w PBC ⁵ . Stosowanie tych leków może być związane ze wzrostem stężenia transaminaz w surowicy oraz ryzykiem wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek
PTG 2018		Nadal nie ma ustalonego postępowania u chorych nieodpowiadających w sposób zadawalający na terapię UDCA. Ostatnie badania wskazują, że m.in. bezafibrat może być rozważany w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części chorych taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC.
EASL 2017		Dane z RCT III fazy dla bezafibratu w terapii skojarzonej z UDCA nie zostały jeszcze opublikowane. W związku z tym ze względu na brak wystarczających dowodów nie ma podstaw do wydania rekomendacji dotyczącej tej terapii [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 2].
Chorzy na PBC z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby		
PTG 2018	Leki immunosupresyjne	W przypadku współistnienia histopatologicznych cech PBC z martwicą kęsovą o dużej aktywności do UDCA należy dołączyć lek immunosupresyjny i rozważyć taką terapię u chorych ze średnią płacikową aktywnością zapalną. Podobnie jak w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, łączne stosowanie prednizonu/prednizolonu z azatiopryną pozwala na stosowanie mniejszych dawek glikokortykosteroidów (minimalizacja działań niepożądanych), co jest szczególnie ważne u chorych z cholestatyczną chorobą wątroby. Na podstawie obserwacji klinicznych sugeruje się, że remisję stanu zapalnego w zespole nakładania PBC z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby osiąga się w większym odsetku przypadków i za pomocą mniejszych dawek leków niż w samym autoimmunologicznym zapaleniu wątroby. Prawdopodobnie decyzja o wycofaniu immunosupresji w zespole nakładania powinna zapadać szybciej niż u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.
BSG/UK-PBC 2018		W przypadku wystąpienia ciężkiej martwicy kęsowej zaleca się rozważenie zastosowania leków immunosupresyjnych po omówieniu z chorym korzyści i ryzyka związanego z leczeniem, zwłaszcza związanych z terapią kortykosteroidami [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – słaba].

⁵ Pomimo tego, iż bezafibrat uzyskał w ostatnich latach rozgłos, jako potencjalna metoda leczenia PBC, w połączeniu z UDCA, dla chorych opornych na terapię UDCA (przedstawione na spotkaniu AASLD w 2017 roku informacje wykazały, że 2-letnie leczenie skojarzeniem bezafibratu i UDCA spowodowało normalizację biochemicznych markerów prognostycznych, redukcję świądu oraz sztywności wątroby) nie zaleca się rutynowego stosowania zarówno bezafibratu jak i fenofibratu wśród chorych na PBC, ze względu na wciąż trwające badanie 3 fazy, a tym smym zbyt małą ilość danych, potrzebną do uzasadnienia takiego zalecenia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
EASL 2017		U chorych z PBC i typowymi cechami autoimmunologicznego zapalenia wątroby korzyści przynieść może zastosowanie terapii skojarzonej UDCA z lekami immunosupresyjnymi. Zaleca się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego u chorych z ciężką martwicą kęśową oraz rozważenie tej terapii u chorych z umiarkowaną postacią tej choroby. Należy poinformować chorych o działaniach niepożądanych leków immunosupresyjnych [Siła dowodów – III; Poziom rekomendacji – 2].
Chorzy na PBC z wodobrzuszem i encefalopatią wątrobową		
BSG/UK-PBC 2018	Standardowe postępowanie	Chorych z wodobrzuszem i encefalopatią wątroby należy leczyć zgodnie z obowiązującymi standardami [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna].
Chorzy na PBC z marskością wątroby		
Hirschfield 2021	Standardowe postępowanie	U chorych z ciężkim zwłóknieniem i wyrównaną marskością wątroby należy wykonywać badanie USG jamy brzusznej co 6 miesięcy w celu obserwacji pod kątem raka wątrobowokomórkowego.
Leczenie objawowe – świąd		
Hirschfield 2021	Standardowe postępowanie	Świąd powinien być oceniony i opanowany przed rozpoczęciem leczenia lekami drugiej linii. Leczenie OCA może nasilić istniejący wcześniej świąd. Większość chorych jednak dobrze toleruje leczenie, jeśli świąd jest dobrze kontrolowany przed rozpoczęciem farmakoterapii. Łagodny świąd może być samodzielnie kontrolowany za pomocą emolientów i zimnych kąpeli/pryszniców, nawilżania skóry bezpośrednio po kąpeli lub prysznicu, stosowania bezzapachowych kremów nawilżających, noszenia luźnych, lekkich ubrań z naturalnych włókien (np. bawełny), aby uniknąć podrażnień skóry spowodowanych tarciem, utrzymywania w miarę możliwości niskiej temperatury w pomieszczeniu (zwłaszcza w sypialni) oraz unikania gorących i suchych przestrzeni.
Hirschfield 2021	Żywiec jonowymiennie	Cholestyramina jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu świądu. Należy jednak wziąć pod uwagę jej wpływ na wchłanianie innych leków, w tym OCA i UDCA.
ACG-CLDF 2019		Zaleca się stosowanie żywic jonowymiennych, jako terapii pierwszego rzutu w łagodzeniu objawów świądu. W przypadku złej tolerancji cholestyraminy, lekiem kolejnego rzutu może być kolesewelam, jednakże dane dotyczące jego stosowania w PBC są ograniczone ⁶ .

⁶ Jedno z badań RCT, porównujących chlorowoderek kolesewelamu (przyjmowany doustnie w postaci trzech tabletek 625 mg dwa razy dziennie) z placebo wykazało zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy, ale nie wpłynęło na redukcję świądu u chorych otrzymujących kolesewelam.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTG 2018		U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestryamina stosowana w dawce dobowej 4- 16 g. Przewlekłe stosowanie cholestryminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Nowszym preparatem i lepiej tolerowanym jest kolesewelam, który mimo 7-krotnie większej zdolności wiązania kwasów żółciowych nie posiada nad cholestryaminą zdecydowanej przewagi w działaniu przeciwświądowym.
AASLD 2018		U chorych ze świądem jako leczenie I linii zastosować należy żywice jonowymiennie.
BSG/UK-PBC 2018		Ze względu na profil bezpieczeństwa żywic jonowymiennych zaleca się stosowanie cholestryminy w I linii leczenia świądu. Cholestryminę należy stosować z zachowaniem odpowiedniego odstępu czasowego (2-4 godz.) od UDCA w celu uniknięcia interakcji [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna]. Cholestryminę stosuje się w dawce 4-16 g/dobę, w zależności od tolerowania leku przez chorego.
EASL 2017		Ze względu na profil bezpieczeństwa zaleca się stosowanie cholestryminy w I linii leczenia świądu, pomimo ograniczeń związanych z tą terapią. Należy zadbać o to, aby uniknąć interakcji z innymi lekami, związanej z właściwościami żywic wiążących aniony [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 1].
Hirschfield 2021		Ryfampicyna jest zalecana jako lek drugiego rzutu w leczeniu świądu, zwykle w dawce 150 do 300 mg na dobę. Chorzy rozpoczynający leczenie wymagają monitorowania badań krwi (AlAT, AspAT, bilirubina) po 2-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 do 12 tygodni oraz po każdej zmianie dawki, ze względu na możliwość wystąpienia hepatotoksyczności. Należy zwrócić uwagę na interakcje lekowe, ponieważ ryfampicyna jest induktorem cytochromu P450.
ACG-CLDF 2019	Rifampicyna	Zaleca się stosowanie ryfampicyny w łagodzeniu świądu, ze względu na jej skuteczność, równocześnie zaznaczając wysokie ryzyko wątrobowej toksyczności, jakie wiąże się z jej przyjmowaniem. Z tego względu należy poinformować chorego o potrzebie monitorowania czynności wątroby. Opinie ekspertów różnią się w odniesieniu do stosowania ryfampicyny; niektórzy unikają jej ze względu na ryzyko toksyczności wątrobowej, podczas gdy inni uważają, że profil korzyści do ryzyka jest korzystny, zwłaszcza u chorych z ciężkim świądem lub przy braku efektów ze strony innych metod leczenia.
PTG 2018	Rifampicyna	Leczeniem drugiej linii jest ryfampicyna stosowana w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalna dawka 600 mg). Podczas stosowania leku należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny oraz morfologię krwi. Lek ten wpływa m.in. na metabolizm witaminy K.
AASLD 2018	Rifampicyna	U chorych opornych na terapię żywicami jonowymiennymi należy rozważyć leczenie rifampicyną w dawce 150-300 mg dwa razy dziennie.
BSG/UK-PBC 2018	Rifampicyna	Rifampicyna może stanowić bezpieczną i skuteczną terapię w II linii leczenia świądu. Lekarz prowadzący musi jednak ocenić korzyści i ryzyko związane z jej stosowaniem oraz zapewnić odpowiednie monitorowanie działań niepożądanych [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna]. Rifampicynę stosuje się w dawce 300-600 mg/dobę.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
EASL 2017		W II linii leczenia świądu rekomenduje się stosowanie rifampicyny, najczęściej w dawce 150-300 mg/dobę. Zaleca się monitorowanie poziomu enzymów wątrobowych po rozpoczęciu terapii (po 6 i 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) oraz po zwiększeniu dawki leku, ze względu na potencjalne ryzyko hepatotoksyczności. Należy zaprzestać podawania leku w przypadku zaobserwowania toksyczności [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 1].
Hirschfield 2021	Antagoniści receptorów opioidowych (m.in. naltrekson)	Doustni antagoniści opiatów (naltrekson i nalmefen) mogą być stosowane jako terapia trzeciego rzutu, ponieważ mogą zmniejszyć uczucie świądu. Stosowanie naltreksonu należy rozpocząć od małej dawki do 12,5 mg/dobę, aby uniknąć reakcji związanych z odstawieniem opiatów w pierwszych kilku dniach leczenia.
ACG-CLDF 2019		Stosowanie naltreksonu w celu łagodzenia objawów świądu nie jej poparte silnymi dowodami naukowymi.
PTG 2018		Leczeniem trzeciej linii są antagoniści receptora opioidowego – naltrekson lub nalmefen (podawane doustnie lub dożylnie). W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, naltrekson 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę.
AASLD 2018		U chorych opornych na terapię żywicami jonowymiennymi należy rozważyć leczenie antagonistami receptorów opioidowych, np. naltreksonem ze stopniowym zwiększaniem dawki do 50 mg/dobę.
BSG/UK-PBC 2018		Wymieniono możliwość zastosowania naltreksonu w dawce 50 mg/dobę.
ACG-CLDF 2019		Stosowanie sertraliny w celu łagodzenia objawów świądu nie jej poparte silnymi dowodami naukowymi.
PTG 2018	Sertralina	U niektórych chorych skuteczna w zwalczaniu świądu skóry może być sertralina (leczenie IV rzutu) – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego receptora serotoniny. Lek ten jest polecany u chorych z towarzyszącą depresją.
AASLD 2018		U chorych opornych na terapię żywicami jonowymiennymi należy rozważyć leczenie sertralina w dawce 75-100 mg/dobę.
BSG/UK-PBC 2018		Wymieniono możliwość zastosowania sertraliny w dawce 100 mg/dobę.
PTG 2018	Gabapentyna	U chorych nieodpowiadających na wcześniejsze formy terapii można podjąć próbę z gabapentyną (leczenie IV rzutu). Gabapentyna zwiększa próg nocycencji, jednak lek ten nie ma jeszcze ugruntowanej pozycji w leczeniu świądu skóry.
BSG/UK-PBC 2018		Wymieniono możliwość zastosowania gabapentyny w łagodzeniu objawów świądu.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACG-CLDF 2019	Pozostałe metody leczenia	Stosowanie leków przeciwhistaminowych w leczeniu świądu nie jest poparte silnymi dowodami. Pomimo tego, są one wykorzystywane w praktyce klinicznej. Niemniej jednak leki przeciwhistaminowe, takie jak hydroksyzyna, mogą mieć niespecyficzne działanie przeciwświądowe u chorych z cholestatą, co może wynikać z ich właściwości sedatywnych. Wynikające z tego działanie uspokajające może pomóc chorym w zasypianiu, ale związane z lekami przeciwhistaminowymi wysuszenie błon śluzowych może ograniczać ich stosowanie u chorych z PBC.
PTG 2018		Na każdym etapie poza farmakoterapią można stosować metody fizykalne (chłodne kąpiele, balsamy nawilżające skórę). Leki antyhistaminowe wykazują nieswoiste działanie przeciwświądowe i mogą być stosowane jako uzupełnienie innych terapii. U chorych ze świądem skóry o dużym nasileniu, niereagującym na farmakoterapię, można rozważyć metody inwazyjne (endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmafereza, dializa albuminowa, terapia światłem ultrafioletowym). Techniki te mają jednak wciąż charakter eksperymentalny i mogą być stosowane wyłącznie jako leczenie ratunkowe w specjalistycznych ośrodkach. Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do przeszczepu wątroby. Nowe terapie świądu skóry w cholestatycznych chorobach wątroby znajdują się w fazie prób klinicznych. Należą do nich inhibitory nośnika szczytowego białka transportowego zależnego od sodu, inhibitory autotaksyny lub inhibitory kwasu lizofosfatydowego.
Leczenie objawowe – zespół suchego oka		
PTG 2018	Sztuczne łzy	Zalecane są sztuczne łzy.
AASLD 2018		W I linii leczenia zespołu suchego oka należy zastosować sztuczne łzy.
PTG 2018	Pilokarpina, cewimelina	Jeśli objawy kliniczne są nasilone i sposób postępowania polegający na zastosowaniu sztucznych łez nie jest wystarczający, zaleca się stosowanie agonistów receptora muskarynowego – pilokarpiny lub cewimeliny.
AASLD 2018		U chorych, u których objawy nie ustąpiły pomimo zastosowania sztucznych łez, należy rozważyć leczenie pilokarpiną lub cewimeliną.
AASLD 2018	Cyklosporyna, lifitegrast	W przypadku chorych opornych na inne preparaty można rozważyć leczenie cyklosporyną lub preparatem okulistycznym lifitegrast, najlepiej pod nadzorem okulisty.
Leczenie objawowe – suchość błony śluzowej jamy ustnej i dysfagia		
PTG 2018	Substytut śliny	Zalecane są preparaty nawilżające jamę ustną. Chorzy z zespołem suchości powinni skrupulatnie dbać o higienę jamy ustnej w ramach profilaktyki próchnicy zębów. Należy także mieć na uwadze większą skłonność do zakażeń grzybiczych jamy ustnej.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
AASLD 2018		U chorych rozważyć można zastosowanie substytutów śliny dostępnych bez recepty.
PTG 2018	Pilokarpina, cewimelina	Jeśli objawy kliniczne są nasilone i sposób postępowania polegający na zastosowaniu preparatów nawilżających jamę ustną nie jest wystarczający, zaleca się stosowanie agonistów receptora muskarynowego – pilokarpiny lub cewimeliny.
AASLD 2018		U chorych, u których objawy nie ustąpiły pomimo zastosowania substytutu śliny, należy rozważyć leczenie pilokarpiną lub cewimeliną.
Leczenie objawowe – osteopenia i osteoporoza		
Hirschfeld 2021	Wapń i witamina D	U chorych z PBC często stwierdza się osteoporozę oraz osteopenię, stąd zaleca się przeprowadzenie oceny ryzyka osteoporozy, obejmującej pomiar stężenia witaminy D w surowicy i gęstości mineralnej kości.
ACG-CLDF 2019		Ekspertci uważają, że brakuje mocnych dowodów na poparcie konkretnych zaleceń, dotyczących profilaktycznej suplementacji witaminy D oraz wapnia. Lekarzom zaleca się z tego względu monitorowanie stężenia witaminy D co najmniej raz w roku i związaną z tym poziomem odpowiednią suplementację witaminy D i wapnia. Chorym rekomenduje się zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie lub zaprzestanie spożywania alkoholu oraz aktywność fizyczną.
PTG 2018		U chorych z PBC należy rozważyć przewlekłe stosowanie preparatów wapnia i witaminy D3, w dawce dobranej do regionu geograficznego, wieku, płci, aktywności fizycznej oraz czasu trwania żółtaczk, a także stężenia witaminy D w surowicy. Zwykle podaje się 2 000-4 000 j. witaminy D3 oraz 1 g wapnia dziennie. Obecność kamicy nerkowej stanowi przeciwwskazanie do tego typu profilaktyki. Chorzy są zachęceni do podejmowania regularnej aktywności fizycznej, dostosowanej do możliwości ruchowych oraz zaprzestania palenia tytoniu.
AASLD 2018		W razie potrzeby u chorych należy zastosować suplementację wapniem w dawce 1000-1500 mg/dobę i witaminą D w dawce 1000 j.m./dobę.
EASL 2017		Zaleca się stosowanie u chorych z PBC suplementów diety z wapniem i witaminą D, zgodnie z lokalną praktyką [Siła dowodów – III; Poziom rekomendacji – 2].
PTG 2018		Kwas alendronowy i bisfosfoniany

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
AASLD 2018		U chorych z osteoporozą należy rozważyć zastosowanie kwasu alendronowego w postaci doustnej (w dawce 70 mg/tydzień) lub innego skutecznego leku z grupy bisfosfonianów. Leków z tej grupy nie należy stosować u chorych z refluksem lub ze zdiagnozowanymi żylakami.
EASL 2017		Bisfosfoniany stanowią bezpieczną i skuteczną terapię chorych z PBC ze znacznie podwyższonym ryzykiem złamań spowodowanym osteoporozą. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności w przypadku stosowania bisfosfonianów u chorych z żylakami. Rekomenduje się rozpoczęcie terapii zgodnie z wytycznymi dotyczącymi osteoporozy [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 1].
Leczenie objawowe – hiperlipidemia		
ACG-CLDF 2019	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Miażdżycy w przebiegu PBC nie wpływa w istotny sposób na zwiększenie ryzyka wystąpienia hipercholesterolemii. Jednakże chorzy powinni być leczeni z powodu wysokiego poziomu cholesterolu, jeśli obecne są inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.
PTG 2018		Chorzy z PBC z towarzyszącą hipercholesterolemią nie wymagają leczenia statynami, jeśli stężenie frakcji LDL cholesterolu nie jest zwiększone i nie stwierdza się czynników ryzyka miażdżycy.
AASLD 2018		U chorych z podwyższonym poziomem lipidów oraz ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych należy rozważyć zastosowanie leków zmniejszających stężenie lipidów.
EASL 2017		W podgrupie chorych z PBC i syndromem metabolicznym (podwyższony cholesterol, niski poziom cholesterolu frakcji HDL i wysoki poziom cholesterolu frakcji LDL) należy rozważyć zastosowanie w indywidualnych przypadkach leków zmniejszających stężenie lipidów. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania leczenia. [Siła dowodów – III; Poziom rekomendacji – 2].
Leczenie objawowe – niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach		
ACG-CLDF 2019	Suplementy zawierające witaminy rozpuszczalne w tłuszczach	Zmniejszone wydzielanie kwasu żółciowego może prowadzić do upośledzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Lekarze powinni być świadomi potencjalnych niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u chorych z PBC, a ich suplementacja powinna być rozważana indywidualnie dla każdego chorego.
PTG 2018		W chorobach cholestatycznych wątroby może występować niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W razie klinicznego podejrzenia hipowitaminozy (np. pogorszenie widzenia w ciemności, rogowacenie i plamy starcze skóry, suche włosy, zaćma, bóle mięśniowe, rozdrażnienie) oraz u chorych z długotrwałą żółtaczką należy oznaczyć stężenia witamin w surowicy z intencją rozpoczęcia suplementacji. Witamina K powinna być rutynowo podawana dożylnie przed planowanymi zabiegami inwazyjnymi ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych.
AASLD 2018		Chorym z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach należy podawać suplementy drogą pozajelitową lub postaci preparatu rozpuszczalnego w wodzie.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
EASL 2017		U chorych z PBC, zwłaszcza u tych, u których występuje przewlekła żółtaczką, mogą wystąpić zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Suplementacja tych witamin powinna być rozważana indywidualnie dla danego przypadku [Siła dowodów – III; Poziom rekomendacji – 2].
Leczenie objawowe – przewlekłe zmęczenie		
ACG-CLFD 2019	Modafinil	Po uwzględnieniu stosunku ryzyka i korzyści, można rozważyć zastosowanie modafinilu u niektórych chorych odczuwających przewlekłe zmęczenie w przebiegu PBC.
PTG 2018		Farmakoterapia z użyciem modafinilu powinna być ograniczona do przypadków z rozpoznanymi zaburzeniami snu.
Zabieg chirurgiczny		
Hirschfield 2021	Przeszczep wątroby	U chorych z opornym na leczenie świądem może być konieczny przeszczep wątroby.
ACG-CLDF 2019		Rekomenduje się, aby chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby byli poddawani badaniom przesiewowym w kierunku HCC, żylaków przełyku. W zależności od wieku i skali ryzyka Mayo należy rozważyć przeszczep wątroby.
PTG 2018		Schyłkowa niewydolność wątroby marskiej jest leczona przeszczepieniem wątroby. Niewydolność wątroby marskiej (MELD (ang. <i>Model of End-Stage Liver Disease</i> – skala oceny ciężkość przewlekłej choroby wątroby) >15 punktów, Child-Pugh ≥B7) z powikłaniami nadciśnienia wrotnego jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby, podobnie jak w przypadku innych przewlekłych chorób wątroby. W PBC należy jednak rozważyć tę formę terapii także w sytuacji utrzymującej się hiperbilirubinemii >3 mg/dl (50 µg/dl) i/lub uporczywego świądu skóry (po wyczerpaniu możliwych form leczenia). W czasie 10 lat po zabiegu ryzyko nawrotu PBC w narządzie przeszczepionym wynosi 15-25%. Zalecaną i bezpieczną formą terapii jest wtedy UDCA w dawce standardowej 13-15 mg/kg/dobę.
AASLD 2018		Chorzy w końcowym stadium PBC, którzy w skali MELD osiągnęli wynik powyżej 14 pkt, kwalifikowani są do przeszczepu wątroby.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
BSG/UK-PBC 2018		<p>U chorych ze stężeniem bilirubiny >50 µmol/l (w tym chorych leczonych UDCA) lub z niewyrównaną niewydolnością wątroby należy rozważyć przeszczep wątroby. Decyzja powinna być podjęta na podstawie kwalifikowalności chorego do programu przeszczepu wątroby poprzez rozmowę z hepatologiem związanym z programem [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna].</p> <p>Przeszczep wątroby może stanowić skuteczną terapię w przypadku zaawansowanej postaci PBC, a kwalifikowalność chorych należy ocenić w oparciu o krajowe wytyczne [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna].</p> <p>Świąd nieodpowiadający na żadną z dostępnych terapii może stanowić wskazanie do przeszczepu wątroby u starannie wybranych chorych, niezależnie od ciężkości choroby [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna].</p> <p>Zmęczenie nie stanowi wskazania do przeszczepu wątroby u chorych niespełniających kryteriów określonych w brytyjskiej liście wymogów do przeszczepu wątroby [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna].</p>
EASL 2017		<p>Rekomenduje się rozważenie przeszczepu wątroby u chorych z powikłaniami marskości wątroby, markerami ciężkości choroby (np. przewlekłe podwyższone stężenie bilirubiny (>50 µmol/l lub 3 mg/dl) lub MELD >15 pkt) lub ciężkim, opornym na leczenie świądem. Kwalifikacja chorych do przeszczepu powinna przebiegać zgodnie z lokalnymi (najczęściej krajowymi) wytycznymi [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 1].</p> <p>W przypadku chorych, u których po przeszczepie wątroby wystąpił nawrót PBC lub jest on prawdopodobny, stosowanie UDCA jest bezpieczne i może poprawić parametry biochemiczne czynności wątroby [Siła dowodów – II-2; Poziom rekomendacji – 2].</p>

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne BSG/UK-PBC 2018 [Guyatt 2008]:

Poziomy rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem
słaba rekomendacja – bilans korzyści i ryzyka nie jest jednoznaczny

Siła dowodów:

wysoka – dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji
średnia – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie
niska – dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie
bardzo niska – jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

Wytyczne EASL 2017:

Siła dowodów:

I – randomizowane badania kliniczne
II-1 – badania kliniczne z grupą kontrolną, bez randomizacji
II-2 – analityczne badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe
III – opinie ekspertów, opisowe badania epidemiologiczne

Poziomy rekomendacji:

1 – silna rekomendacja, rekomendacja oparta została na wysokiej jakości dowodach, punktach końcowych istotnych z punktu widzenia chorego oraz efektywności kosztowej

2 – słabsza rekomendacja, większe zróżnicowanie w odniesieniu do preferencji chorych lub większy poziom niepewności. Rekomendacja cechuje się mniejszą pewnością lub konieczne jest poniesienie wyższych kosztów albo zapewnienie większych zasobów

3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (dawniej pierwotna marskość żółciowa wątroby). Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Prezes AOTMiT wydał 3 rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na pierwotną marskość żółciową wątroby, w tym dwie częściowo pozytywne (pozytywne dla większości wnioskowanych wskazań, wydane w 2013 roku i 2018 roku dla cholestyraminy) i jedną negatywną (w 2015 roku dla kwasu ursodeoksycholowego).

Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji dla kwasu ursodeoksycholowego (Prousan®) we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej marskości żółciowej wątroby w początkowym stadium choroby, był brak istotnych statystycznie różnic dla większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby. Ponadto niepewność przedstawionych oszacowań analizy klinicznej jest wysoka, ze względu na wnioskowanie oparte na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodologicznej.

Rekomendacje wydane przez Prezesa Agencji dla cholestyraminy dotyczyły zgód na refundację leku w ramach importu docelowego⁷. Opublikowane rekomendacje były pozytywne w odniesieniu do większości wnioskowanych wskazań, w tym pierwotnej marskości żółciowej wątroby. Rekomendacja dla cholestyraminy wydana w 2013 roku była negatywna we wskazaniach: celiakia oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Uzasadnieniem był brak danych klinicznych dotyczących skuteczności leczenia cholestyraminą w przypadku wnioskowanych wskazań. Ponadto nie ma wystarczających teoretycznych podstaw dla terapii cholestyraminą, gdyż świąd nie jest objawem typowym w tych chorobach. Stosowanie

⁷ w Rekomendacji Prezesa z 2018 r. nie wskazano bezpośrednio, iż dokument ten dotyczy wydawania zgód na refundację leku w ramach importu docelowego, jednak potwierdzenie tej informacji zawarto w Stanowisku Rady Przejrzystości z 2018 r. (http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/SRP/U_4_28_180122_stanowisko_14_co_lestyraminum_import_docelowy.pdf)

cholestyraminy w celiakii i autoimmunologicznym zapaleniu wątroby może wynikać jedynie z współistnienia innych chorób uzasadniających jej stosowanie. W dokumencie z 2018 roku, Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją cholestyraminy we wskazaniu dyslipidemia. Cholestyramina zwiększa stężenie tryglicerydów, w związku z tym, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, w obu typach dyslipidemii, charakteryzujących się zwiększonym stężeniem tryglicerydów, nie ma uzasadnienia do jej stosowania. Prezes Agencji rekomendował refundację cholestyraminy jedynie w dyslipidemii w przypadkach, kiedy nie występuje podwyższone stężenie tryglicerydów.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Cholestyramina (Vasosan S®, Vasosan P®, Quantalan®, Questran®, Questran light®, Colestyramin- Ratiopharm®, Lipocol®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2018 [RP Vasosan S 2018]</p>	<p>Pozytywna /negatywna</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Biegunka przewlekła (w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego); <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba Hirschsprunga; ⊗ chorobą Leśniowskiego-Crohna; ⊗ ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego (spowodowane: resekcją odcinka jelitowego, enterostomią); ⊗ dyslipidemia (w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia); ⊗ pierwotna marskość żółciowa wątroby; ⊗ wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy (będąca następstwem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. <i>Hepatitis C Virus</i>); ⊗ pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; ⊗ postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; ⊗ świąd skóry (w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego) 	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację następujących produktów leczniczych: Vasosan S®, Vasosan P®, Quantalan®, Questran®, Questran light®, Colestyramin-Ratiopharm®, Lipocol® we wszystkich wnioskowanych wskazaniach poza wskazaniem dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana – w przypadkach, w których występuje podwyższone stężenie triglicerydów.</p> <p>Pomimo, że nie odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego żadnych doniesień naukowych dotyczących stosowania cholestyraminy m.in. u chorych na pierwotną marskość żółciową wątroby oraz braku wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność cholestyraminy, jest ona w Polsce stosowana w niektórych sytuacjach klinicznych, w przypadku oporności na inne leki.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości w odniesieniu do wskazania dyslipidemia, odnaleziono rekomendacje zalecają leczenie cholestyraminą w przypadku hipercholesterolemii odpornej na typowe leki. Jest to jedyne wskazanie do stosowania cholestyraminy, gdyż pozostałe postaci dyslipidemii tj. hiperlipidemia mieszana oraz hipertriglicydemia, charakteryzują się zwiększonym stężeniem triglicerydów. Zdaniem Rady w obu ww. typach dyslipidemii nie ma uzasadnienia do stosowania cholestyraminy, która zwiększa stężenie triglicerydów.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2015 [RP Poursan 2015]</p>	<p>Negatywna</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; ⊗ pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby 	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia terapii lekiem Poursan® finansowaniem ze środków publicznych.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Poursan® w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby. Niepewność przedstawionych oszacowań analizy klinicznej jest wysoka ze względu na oparcie wniosku na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodologicznej (niska jakość metodologiczna, niewielkie populacje osób badanych, względnie krótki czas obserwacji).</p> <p>Oszacowania analizy klinicznej wskazują, że terapia może być opłacalna, ale z powodu ograniczenia wiarygodności założeń dotyczących spodziewanych efektów zdrowotnych (modelowanie dla punktów końcowych bez różnic istotnych statystycznie w analizie klinicznej) wynik ten może nie być powtórzony po objęciu leku refundacją ze środków publicznych. Z uwagi na fakt, że jest to terapia dodana do istniejącego schematu terapeutycznego niezależnie od efektu zdrowotnego, koszt terapii jest kosztem dodatkowym. Analiza wpływu na budżet płatnika wskazuje na dodatkowe wydatki z tytułu refundacji przedmiotowej terapii wysokości kilku milionów złotych. Wobec wątpliwości co do potencjalnych efektów zdrowotnych oraz co do potencjalnej wielkości populacji docelowej, prognozowane wydatki nie są uzasadnione.</p>
<p>Cholestyramina (Vasosan P®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2013 [RP Vasosan P 2013]</p>	<p>Pozytywna /negatywna</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Choroba Leśniowskiego-Crohna; ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zespół krótkiego jelita; ⊗ biegunka cholegenna; ⊗ celiakia; ⊗ hipercholesterolemia rodzinna; 	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy) produktu leczniczego</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotna marskość żółciowa wątroby; ⊗ autoimmunologiczne zapalenie wątroby; <li style="padding-left: 20px;">⊗ dyslipidemia; ⊗ pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, ang. <i>Primary Sclerosing Cholangitis</i>) 	<p>Vasosan P[®] (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna u chorych po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u chorych nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii, oraz uważa za niezasadne refundowanie produktu leczniczego Vasosan P[®] (cholestyramina) we wskazaniach: celiakia i autoimmunologiczne zapalenie wątroby w ramach procedury importu docelowego.</p> <p>Uzasadnieniem stosowania cholestyraminy w rekomendowanych wskazaniach jest działanie leku polegające na wiązaniu kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym, prowadzące do znaczącego obniżenia ich wchłaniania, a co za tym idzie ich stężenia we krwi. Pomimo braku badań klinicznych wysokiej jakości pozwalających na obiektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku, cholestyramina jest znana i stosowana od wielu lat w pewnych sytuacjach klinicznych. Cholestyramina jest standardowo stosowana w leczeniu wielu chorób przebiegających z podwyższonym stężeniem kwasów żółciowych, w których skutecznie zmniejsza nasilenie świądu. Z tego powodu zalecana jest przez ekspertów jako pierwszoliniowa metoda jego zwalczania w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz pierwotnej marskości żółciowej wątroby.</p> <p>Cholestyramina znajduje uzasadnienie do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna, zespole krótkiego jelita ze względu na wstępowanie w ich przebiegu zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych prowadzących m.in. do biegunki.</p> <p>Cholestyramina wykazuje dobra skuteczność w przypadku biegunki chologennej. Stosowanie cholestyraminy może być także wskazane w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>hipercholesterolemii rodzinnej, jednakże wydaje się, że zastosowanie leku powinno być w tych przypadkach ograniczone do osób z nietolerancją statyn lub u których nie uzyskuje się właściwej kontroli lipemii przy pomocy standardowo stosowanego leczenia.</p> <p>Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących skuteczności leczenia cholestyraminą w przypadku celiakii i autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz niewystarczających teoretycznych podstaw do jej stosowania w wymienionych wskazaniach, nie ma uzasadnienia dla objęcia refundacją leku w tych chorobach.</p>

3.7.3. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie *Wykazu leków refundowanych 21 czerwca 2022 r.*, we wskazaniu pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby finansowany jest kwas ursodeoksycholowy, stanowiący zgodnie z wytycznymi opisanymi w rozdziale 3.7.1 lek pierwszego wyboru. Poziom finansowania leku wynosi 30%.

Do leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce należą budezonid (m.in. w postaci doustnej) oraz fenofibrat i ciprofibrat (pochodne kwasu fibrynowego), rekomendowane jako terapia dodana do UDCA w II linii leczenia PBC. Finansowane wskazania nie obejmują jednak PBC.

Finansowane są również leki immunosupresyjne stosowane u chorych na PBC z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (m.in. prednizon, prednizolon, azatiopryna), a także niektóre z substancji leczniczych zalecanych w wytycznych jako elementy leczenia objawowego. Należą do nich rifampicyna, sertalina, pilokarpina oraz wybrane bifosfoniany (kwas alendronowy, pamidronian disodowy, ryzedronian sodu, kwas zoledronowy).

Do leków finansowanych w Polsce ze środków publicznych należą również leki z grupy statyn (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simawastatyna, fluwastatyna), mające na celu zmniejszenie stężenia lipidów (zalecane u chorych na PBC z hiperlipidemią). Do leków zmieniających gospodarkę lipidową zaliczają się także żywice jonowymienne oraz pochodne kwasu fibrynowego. Żywice jonowymienne nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych. Wyjątek stanowi cholestyramina, która zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT z 2018 r. dostępna jest w Polsce w ramach procedury importu docelowego m.in. we wskazaniu pierwotna marskość żółciowa wątroby.

Pozostałe leki nie są refundowane w Polsce lub finansowane są we wskazaniach odmiennych niż PBC.

Przeszczep wątroby jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) leków zalecanych w terapii pierwotnej marskości żółciowej wątroby.

Tabela 5.
Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych potencjalnie możliwych do zastosowania w analizowanej populacji

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p>Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®, Ursocam®, Ursopol®, Ursoxyn®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą, <u>pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby</u> (Poursan®, Ursoxyn®) <u>Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby</u> (Ursocam®, Ursopol®)</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: cholestaza ciężarnych</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Kwas obetycholowy (Ocaliva®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce – wnioskowana interwencja</p>
<p>Budezonid** (BDS N®, Benodil®, Budesonide Easyhaler®, Budezonid LEK-AM®, Budiair®, Budixon Neb®, CortimentMMX®, Entocort®, Miflonide Breezhaler®, Nebbud®, Pulmicort®, Pulmicort Turbuhaler®, Ribuspir®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: Astma; przewlekła obturacyjna choroba płuc; eozynofilowe zapalenie oskrzeli (BDS N®, Benodil®, Budesonide Easyhaler®, Budezonid LEK-AM®, Budiair®, Budixon Neb®, Miflonide Breezhaler®, Nebbud®, Pulmicort®, Pulmicort Turbuhaler®, Ribuspir®)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (BDS N®, Benodil®, Budixon Neb®, Nebbud®, Pulmicort®).</p> <p>Poziom odpłatności: 30%, ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18. r.ż. (Budesonide Easyhaler®, Budezonid LEK-AM®, Budiair®, Miflonide Breezhaler®, Pulmicort Turbuhaler®, Ribuspir®)</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Finansowane wskazanie: Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA (ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – mesalazyna) jest niewystarczające (CortimentMMX®)</p> <p>Finansowane wskazanie:</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
		<p>Choroba Leśniowskiego-Crohna (Entocort®) Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne:</p> <p>Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; indukcja remisji u chorych pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; indukcja remisji u chorych pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające (CortimentMMX®)</p> <p>Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (Entocort®)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie: Indukcja remisji u chorych z aktywnym miroskopowym zapaleniem jelita grubego (CortimentMMX®)</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p><u>Wybrane produkty lecznicze zawierające budesonid finansowane są także w ramach załącznika D, tj. bezpłatnie dla chorych >75. r.ż.</u></p>
Pochodne kwasu fibrynowego**	Ciprofibrat (Lipantor®)	<p>Finansowane wskazanie:</p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)</p>
	Fenofibrat (Apo-Feno 200 M®, Biofibrat®, Fenardin®, Grofibrat®, Grofibrat 200®, Grofibrat M®, Grofibrat S®, Lipanthyl 200M®, Lipanthyl 267M®, Lipanthyl Supra®)	<p>Finansowane wskazanie:</p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)</p>
	Bezafibrat (Bezamidin®)	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
Terapia szczególnych podgrup chorych na PBC (chorzy z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, leczenie objawowe)***		
Leki immunosupresyjne	Prednizon (Encorton®)	<p>Finansowane wskazanie:</p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne:</p> <p>Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. r.ż., miastenia, zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego), obturacyjne choroby płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL), choroby autoimmunizacyjne (w przypadkach innych niż określone w ChPL), stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, miopatia wrodzona u dzieci do 18 r. ż.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
	<p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p> <p><u>Produkty lecznicze zawierające prednizon finansowane są także w ramach załącznika E, tj. bezpłatnie dla kobiet w ciąży.</u></p>
<p>Prednizon (Encortolon®, Predaso®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18. r.ż., eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. r.ż.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p><u>Produkty lecznicze zawierające prednizon finansowane są także w ramach załącznika E, tj. bezpłatnie dla kobiet w ciąży.</u></p>
<p>Azatiopryna (Azathioprine VIS®, Imuran®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18. r.ż., nefropatia IgA (immunoglobuliny typu A) inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18. r.ż., zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci do 18. r.ż., choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc), ziarniniakowe choroby płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL)</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
<p>Cyklosporyna (Cyclaid®, Equoral®, Sandimmun Neoral®, Sandimmun®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18. r.ż., anemia aplastyczna u dzieci do 18. r.ż., nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18. r.ż., aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, białaczka z dużych granularnych limfocytów T, wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego, zespół aktywacji</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
		makrofagów, zespół hemofagocytowy, małopłytkowość oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek Poziom odpłatności: ryczałt Finansowane wskazanie: katalog chemioterapii, załącznik C.10 (Sandimmun®) Poziom odpłatności: bezpłatny
	Cyklofosfamid (Endoxan®)	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy; zespół POEMS ⁸ , małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL, z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc) Poziom odpłatności: ryczałt Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu Finansowane wskazanie: katalog chemioterapii, załącznik C.13 Poziom odpłatności: bezpłatny
	Kolchicyna (Colchican®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.
Żywnice jonowymienne	Cholestyramina (Vasosan S®)	Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT z 2021 r. lek ten jest dostępny w ramach importu docelowego m.in. we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby [RP Vasosan S®, Vasosan P®, Quantalan®, Questran®, Questran light®, Colestyramin-Ratiopharm®, Lipocol® 2021]
	Kolestypol (Colestid®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Kolesewelam (Cholestagel®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Rifampicyna (Rifampicyna TZF®)	Finansowane wskazanie: Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu

⁸ang. *Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes* – poliradikulopatia, organomegalia, endokrynopatia, gammadopatia monoklonalna oraz zmiany skórne

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Antagoniści receptorów opioidowych	Naltrekson (Adepend®, Naltex®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Nalmefen (Selincro®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Nalokson (Naloxonum Hydrochloricum WZF®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce (finansowany jest wyłącznie w preparatach złożonych z oksykodonem w terapii bólu nowotworowego).
Sztuczne łyż	Kwas hialuronowy (Starazolin Hydrobalance One®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Karbomer (Vidisic®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Sertralina (ApoSerta®, Asentra®, Asertin 100/50®, Miravil®, Sastium®, Sertagen®, Sertralina KRKA®, Sertranorm®, Setalof 100/50 mg®, Stimuloton®, Zolof 100 mg®, Zotral®)		Finansowane wskazanie: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
Gabapentyna (Gabapentin Aurovitas®, Gabapentin Teva®, Neurontin 100/300/400/600/800®)		Finansowane wskazanie: Padaczka oporna na leczenie Finansowane wskazanie pozarejestryjne: ból inny niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory Poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
Pilokarpina (Pilocarpinum WZF®)		Finansowane wskazanie: Jaskra Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
Cewimelina		Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Lifitegrast		Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Substytuty śliny (Xerostom Saliva®)		Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Wapń (Calperos®)		Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Witamina D (Juvit D3®)		Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Finansowane wskazanie pozarejestryjne: Przewlekła choroba nerek, osteoporoza posterydowa – profilaktyka. Poziom odpłatności: ryczałt
Bisfosfoniary	Kwas alendronowy	Finansowane wskazanie: Osteoporoza

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
	(Alendran 70 [®] , Alendrogen [®] , Alendronat Bluefish [®] , , Ostemax 70 comfort [®] , Ostolek [®] , Ostenil 70 [®])	Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Kludronian disodowy (Bonefos [®])	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
	Pamidronian disodowy (Pamifos-30 [®] , Pamifos-60 [®] , Pamifos-90 [®])	Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe – przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych. Poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Ryzedronian sodu (Risendros 35 [®])	Finansowane wskazanie: Osteoporoza Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Osteoporoza posterydowa – profilaktyka Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Kwas zoledronowy (Osporil [®] , Zerlinda [®] , Zoledronic acid Actavis [®] , Zomikos [®])	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (Osporil [®] , Zerlinda [®] , Zoledronic acid Actavis [®] , Zomikos [®]). Poziom odpłatności: ryczałt Finansowane wskazanie: katalog chemioterapii, załącznik C.68 Poziom odpłatności: bezpłatny
Leki zmniejszające stężenie lipidów	Atorwastatyna (Apo-Atorva [®] , Atoris [®] , Atorvagen [®] , Atorvastatin Aurovitas [®] , Atorvastatin Bluefish AB [®] , Atorvastatin Genoptim [®] , Atorvasterol [®] , Atorvox [®] , Atractin [®] , Atrox [®] , Lambrinex [®] , Larus [®] , Storvas CRT [®] , Torvacard [®] , Torvacard 10 [®] , Torvacard 20 [®] , Torvacard 40 [®] , Torvalipin [®] , Tulip [®] , Tulip 40 mg [®] , Tulip 80 mg [®])	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10. do 18. r.ż. (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Lowastatyna (Liprox [®] , Lovasterol [®])	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Finansowane wskazanie pozarejestacyjne: Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10. do 18. r.ż. (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
		nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Rozuwastatyna (Crosuvo®, Ridlip®, Romazic®, Rosutrox®, Rosuvastatin Aurovitas®, Roswera®, Suardio®, Zahron®, Zaranta®)	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Simwastatyna (Apo-Simva 10®, Apo-Simva 20®, Apo-Simva 40®, Simcovas®, Simratio 10®, Simratio 20®, Simratio 40®, Simvacard 10®, Simvacard 20®, Simvacard 40®, Simvachol®, Simvagen 20®, Simvagen 40®, SimvaHEXAL 10®, SimvaHEXAL 20®, SimvaHEXAL 40®, Simvastatin Aurovitas®, Simvastatin Bluefish®, Simvastatin Genoptim®, Simvasterol®, Vasilip®, Vastan®, Ximve®, Zocor 10®, Zocor 20®, Zocor 40®)	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10. do 18. r.ż. (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D)
	Fluwastatyna (Lescol®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Psychostymulanty	Modafinil (Actimodan®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Suplementy zawierające witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (Capivit A+E®, Vita K2®)		Niefinansowane ze środków publicznych w Polsce.
Zabieg chirurgiczny		
Przeszczep wątroby		Finansowany w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych, zgodnie z <i>Rozporządzeniem MZ z dnia 12 listopada 2015 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych oraz warunków ich realizacji.</i>

*w nawiasie przedstawiono przykłady leków zawierających substancje czynne finansowane/niefinansowane w Polsce

**zgodnie z wytycznymi, w II linii leczenia budezonid oraz pochodne kwasu fibrynowego zaleca się jako terapię dodaną do UDCA

***w wytycznych, w ramach leków immunosupresyjnych zalecanych u chorych na PBC z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby nie wymieniono poszczególnych substancji, dlatego w opisie uwzględniono najczęściej stosowane w tym wskazaniu leki immunosupresyjne [MP: autoimmunologiczne zapalenie wątroby]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 21 czerwca 2022 r., Rozporządzenia MZ z dnia 12 listopada 2015 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych oraz warunków ich realizacji*, strony <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [Rozporządzenie MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych, Rejestr Produktów Leczniczych]

3.7.4. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.5. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Pierwotna marskość żółciowa jest poważną chorobą zagrażającą życiu. Charakteryzuje się upośledzeniem przepływu żółci w wątrobie, co powoduje zwiększenie jej stężenia, co w konsekwencji może prowadzić do uszkodzenia wątroby. W przypadku progresji choroby powoduje zwłóknienie lub marskość wątroby, dekomensację czynności wątroby, a nawet zgon. Progresja choroby wiąże się z koniecznością przeszczepu wątroby. [EMA 2016].

PBC powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób pośredni przekłada się na jakość życia, która może się pogarszać wraz z postępem choroby [Khanna 2018, Selmi 2007]. Chorzy na PBC doświadczają zaburzenia funkcji poznawczych oraz problemów emocjonalnych i społecznych. Objawy te w konsekwencji mogą prowadzić do utraty pracy, depresji, zakończenia związków oraz skrajnych przypadków całkowitej izolacji społecznej [Khanna 2018]

Opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone. Przeszczep wątroby może znacznie wydłużyć czas przeżycia oraz zmniejszyć nasilenie świądu. Jednak ze względu na stopień skomplikowania tej operacji oraz związane z nią powikłania okołoperacyjne, zwiększoną podatność na choroby immunologiczne i zakaźne, należy ją stosować tylko u chorych z ciężką postacią PBC. Wśród powikłań przeszczepu wątroby wymienić można krwawienie, odrzucenie przeszczepu, zakażenie oraz działania niepożądane związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych. Ponadto ze względu na autoimmunologiczne przyczyny PBC u około 20-25% chorych w ciągu 10 lat po przeszczepie wątroby występuje nawrót choroby [EMA 2016, Lindor 2009, Milkiewicz 2008, Singal 2017].

Oprócz OCA jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym w terapii chorych na PBC jest kwas ursodeoksycholowy. Zgodnie z wytycznymi AASLD 2018, BSG 2018, EASL 2017 i PTG 2013 stanowi on I linię leczenia chorych na PBC [AASLD 2018, BSG 2018, EASL 2017, PTG 2013, EMA 2016]. Jednak aż do 50% chorych wykazuje niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub brak tolerancji UDCA. Ich rokowania są złe ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych. Brak odpowiedzi na leczenie UDCA częściej występuje u chorych zdiagnozowanych w młodszym wieku oraz wśród mężczyzn, co najprawdopodobniej odzwierciedla szybszą progresję PBC w tych grupach chorych oraz stanowi najsilniejszy czynnik prognostyczny wskazujący na gorsze rokowanie, tj. konieczność przeszczepu wątroby lub schyłkowa niewydolność wątroby [EMA 2016, Janmohamed 2018, Lleo 2018]. Ponadto istnieje niewielka grupa chorych na PBC, którzy głównie ze względów żółdkowo-jelitowych nie tolerują UDCA, a tym samym są jeszcze bardziej narażeni na niekorzystne skutki choroby z powodu braku możliwości leczenia UDCA [EMA 2016]. Ponadto terapia UDCA nie przynosi efektów w zmniejszeniu występowania świądu, zmęczenia, chorób kości i zaburzeń autoimmunologicznych związanych z PBC [Lindor 2009].

Kolejną opcję terapeutyczną w II linii leczenia, którą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, jest terapia skojarzona z zastosowaniem UDCA i pochodnych kwasu fibrynowego (fibratów) we wskazaniu pozarejestryjnym (AASLD 2020, PTG 2018). Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL ang. *European Association for the Study of the Liver*) z 2017 r. ze względu na brak wystarczających dowodów nie ma podstaw do wydania rekomendacji dotyczącej leku z tej grupy (bezafibratu).

W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. **Według EMA, OCA stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych**

wymagających dalszego leczenia w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji PBC.

Pomimo licznych badań innych produktów leczniczych (np. azatiopryna, metotreksat) nie wykazano ich skuteczności w leczeniu PBC [EMA 2016, Lindor 2009].

W 2016 r. kwas obetycholowy (OCA) uzyskał zatwierdzenie jako terapia drugiego rzutu PBC, po pomyślnych wynikach odpowiednich badań klinicznych [Janmohamed 2018]. Produkt leczniczy Ocaliva® jest wskazany w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (znanego również jako pierwotna marskość żółciowa) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych nietolerujących UDCA [EMA 2016, ACG-CLDF 2019, AASLD 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017].

4. Interwencja – kwas obetycholowy

Charakterystyka kwasu obetycholowego została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Ocaliva®* [ChPL Ocaliva].

Produkt leczniczy Ocaliva® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 12 grudnia 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Intercept Pharma Ltd. Produkt leczniczy Ocaliva® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Każda tabletkę zawiera 5 lub 10 mg kwasu obetycholowego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Ocaliva®

Kod ATC¹⁰	<p>kod ATC: A05 AA 04</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, preparaty kwasów żółciowych</p>
Działanie leku	<p>Kwas obetycholowy to selektywny i silny agonista receptora farnesoidowego X (FXR, ang. <i>farnesoid X receptor</i>), receptora jądrowego ulegającego znacznej ekspresji w wątrobie i jelitach. Uważa się, że receptor FXR pełni kluczową rolę regulatorową szlaków sygnałowych związanych z syntezą kwasów żółciowych, powstawaniem stanu zapalnego, zwłóknienia oraz szlaków metabolicznych. Aktywacja receptora FXR powoduje zmniejszenie</p>

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>wewnątrzkomórkowego stężenia kwasów żółciowych w hepatocytach poprzez zahamowanie syntezy <i>de novo</i> z cholesterolu, a także przez zwiększenie transportu kwasów żółciowych z hepatocytów. Mechanizm ten zmniejsza ogólną pulę krążących kwasów żółciowych poprzez promowanie wydzielania kwasów żółciowych, przez co zmniejszona zostaje ekspozycja na kwasy żółciowe w wątrobie.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Ocaliva® wskazany jest w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (znanego również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia kwasem obetycholowym musi być znany stan wątroby chorego.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy bez marskości lub z klasą A w skali Childa-Pugha: dawka początkowa: 5 mg/dobę. U chorych tolerujących OCA, którzy nie osiągnęli odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej i/lub całkowitej bilirubiny po 6 miesiącach leczenia, dawkę można zwiększyć do 10 mg/dobę (dawka maksymalna); • chorzy z klasą B lub C w skali Childa-Pugha lub dekompenzacją marskości wątroby: dawka początkowa: 5 mg/tydzień. U chorych tolerujących OCA, którzy nie osiągnęli odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej i/lub całkowitej bilirubiny po 3 miesiącach leczenia, dawkę można zwiększyć do 5 mg podawanych 2 razy na tydzień (w odstępie co najmniej 3 dni), a następnie do 10 mg 2 razy na tydzień (w odstępie co najmniej 3 dni) przy uwzględnieniu odpowiedzi i tolerancji. <p>W przypadku chorych przyjmujących kwas obetycholowy dostosowanie dawki podawanego równoległe UDCA nie jest wymagane.</p> <p>U chorych, u których występuje silny świąd sposób postępowania obejmuje jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych. U chorych, u których wystąpi ciężka nietolerancja ze względu na świąd, należy rozważyć jedno z poniższych postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie dawki kwasu obetycholowego: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy bez marskości wątroby lub z klasą A w skali Childa-Pugha: do 5 mg co drugi dzień u chorych z nietolerancją dawki 5 mg/dobę, do 5 mg raz na dobę u chorych z nietolerancją dawki 10 mg raz na dobę; • chorzy z klasą B lub C w skali Childa-Pugha lub dekompenzacją marskości wątroby: do 5 mg co tydzień u chorych z nietolerancją dawki 5 mg 2 razy na tydzień, do 10 mg raz na tydzień u chorych z nietolerancją dawki 10 mg 2 razy na tydzień; • czasowe przerwanie stosowania kwasu obetycholowego na okres do 2 tygodni, a następnie ponowne podanie leku w zmniejszonej dawce; • następnie dalsze zwiększanie dawki do dawki maksymalnej, jeśli dawka taka będzie przez chorego tolerowana, w celu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi; <p>U chorych, u których nadal występuje przewlekły, niemożliwy do zaakceptowania świąd, należy rozważyć przerwanie leczenia kwasem obetycholowym.</p> <p><u>Sposób podania:</u> Tabletkę należy przyjmować doustnie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.</p> <p>Chorym przyjmującym żywice wiążące kwasy żółciowe należy podać kwas obetycholowy na co najmniej 4-6 godzin przed lub 4-6 godziny po przyjęciu żywic wiążących kwasy żółciowe lub w jak najdłuższym odstępie czasu.</p>

	<p>Chorzy na PBC, którzy przyjmowali lek Ocaliva® w dawce 25 mg raz na dobę (2,5 razy więcej niż największa zalecana dawka) lub 50 mg raz na dobę (5 razy więcej niż największa zalecana dawka) zgłaszali występowanie zależnych od dawki zdarzeń niepożądanych związanych z czynnością wątroby (np. wodobrzusze, zaostrzenie PBC, pojawienie się żółtaczk) oraz wzrost aktywności aminotransferaz i podwyższone stężenie bilirubiny (aż do wartości ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy). W przypadku przedawkowania chory powinien być pod stałą obserwacją oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>W czasie stosowania leku Ocaliva® lekarz będzie regularnie zlecać choremu wykonanie badania krwi w celu kontrolowania stanu wątroby.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia wszyscy chorzy powinni być objęci obserwacją w kierunku progresji PBC z oceną laboratoryjną i kliniczną w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki. Ścisłą obserwacją powinni być objęci chorzy z grupy podwyższonego ryzyka dekomensacji czynności wątroby, w tym chorzy z potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych pogorszeniem czynności wątroby i/lub progresją do marskości. W przypadku chorych z progresją do zaawansowanej choroby (tj. od klasy A w skali Childa-Pugha do klasy B lub C w skali Childa-Pugha) częstość dawkowania należy zmniejszyć.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych (raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) należą: świąd (ICD-10: L29), zmęczenie (ICD-10: R53), bóle brzucha (ICD-10: R10), dyskomfort w jamie brzusznej (ICD-10: R19.8), nieprawidłowości w czynności tarczycy (ICD-10: R94.6), zawroty głowy (ICD-10: R42), kołatanie serca (ICD-10: R00.2), ból jamy ustnej i gardła (ICD-10: R07.0), zaparcia (ICD-10: K59.0), wyprysk (ICD-10: L30), wysypka (ICD-10: L27.0), ból stawu (ICD-10: M25.5), obrzęk obwodowy (ICD-10: R60), gorączka (ICD-10: R50).</p> <p>Produkt leczniczy Ocaliva® będzie dodatkowo monitorowany. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania prowadzonego przez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.</p> <p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Ocaliva® zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego, w związku z czym podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia do końca 2020 roku sprawozdania z badania 747-401, które przeprowadzone zostanie w populacji chorych na PBC z zaburzeniami czynności wątroby o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego, oraz do przedstawienia do końca 2023 roku sprawozdania z badania 747-302, którego celem jest zbadanie wpływu kwasu obetycholowego na wyniki kliniczne chorych na PBC.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt Ocaliva® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ocaliva® oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r. (zwane dalej Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.)

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kwasu obetycholowego

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NCPE (narodowe centrum farmakoeconomiki w Irlandii) – <https://www.ncpe.ie/>
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- ZIN (holenderski narodowy instytut opieki zdrowotnej) – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Kwas obetycholowy	CADTH	2017
	G-BA	2017
	HAS	2020
	NCPE	2017
	NICE	2017
	PBAC	2021
	SMC	2017
	ZIN	2018

Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji.

Pozytywne decyzje w kontekście rekomendacji finansowania kwasu obetycholowego wydał szkocki SMC, australijski PBAC oraz francuski HAS, a swoje decyzje oparły głównie o wyniki badania *POISE*. Negatywna rekomendacja została wydana przez NCPE w 2017 roku. Na podstawie przedstawionych danych uznano, iż finansowanie wnioskowanej interwencji nie jest rekomendowane w proponowanej przez wnioskodawcę cenie. Zalecono natomiast ponowną ocenę produktu leczniczego po uzyskaniu wyników z badań klinicznych. Podobne zalecenia wydały CADTH oraz NICE w 2017 roku, uzależniając pozytywną rekomendację dla kwasu obetycholowego od ceny i gwarancji zaangażowania w opiekę nad chorymi specjalistów doświadczonych w leczeniu ww. jednostki chorobowej. W przypadku CADTH oraz NICE decyzja o rekomendacji leku uzyskała status pozytywnej warunkowo.

Zgodnie z rekomendacją GB-A z 2017 roku istnieje dodatkowa korzyść związana ze stosowaniem OCA, jednak dostępne dowody naukowe nie pozwalają na jej dokładne określenie.

Ponadto, na stronie AWMSG odnaleziono komunikat z 2016 r. dot. OCA stosowanego w skojarzeniu z UDCA u chorych na PBC z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub stosowanego w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA, w którym poinformowano, iż wnioskowany produkt leczniczy spełnia kryteria wykluczenia z powodu trwającej oceny NICE (AWMSG zazwyczaj nie bierze pod uwagę oceny leku, jeśli NICE zamierza opublikować ostateczną ocenę tego samego leku w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia do obrotu) [AWMSG 2016].

Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ocaliva® (kwas obetycholowy)	CADTH 2017	Pozytywna warunkowo	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA.	<p>Rekomendacja: Eksperti rekomendują stosowanie kwasu obetycholowego w ramach zarejestrowanych wskazań pod warunkiem obniżenia ceny leku o 60% oraz zaangażowania w opiekę nad chorymi specjalistów doświadczonych w diagnozowaniu i leczeniu PBC.</p> <p>Uzasadnienie: W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (badanie <i>POISE</i>) większy odsetek chorych leczonych kwasem obetycholowym (rozpoczynając od dawki 5 mg na dobę i zwiększając do 10 mg na dobę dla chorych z niewystarczającą odpowiedzią) osiągnął lepsze wyniki w ciągu 12 miesięcy w porównaniu z placebo (46% vs 10%). W kilku badaniach, wykorzystujących dane o naturalnym przebiegu schorzenia wykazano, że wyższe stężenia markerów biochemicznych wiążą się z gorszym rokowaniem, a ich poprawa koreluje z lepszymi wynikami leczenia.</p> <p>Efektywność kosztowa kwasu obetycholowego pozostaje wysoce niepewna, biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę dostępnych dowodów klinicznych, ograniczenia modelu zastosowanego przez producenta oraz niepewność co do długoterminowego przebiegu klinicznego PBC. Obniżenie ceny zwiększyłoby prawdopodobieństwo opłacalności stosowania leku wśród wszystkich chorych, którzy spełniają zatwierdzone wskazania.</p>
	G-BA 2017	Nieklasyfikowalna	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA	<p>Rekomendacja: Zakres korzyści dodanej wynikającej z leczenia chorych na PBC kwasem obetycholowym zaklasyfikowano jako niewymierny. Istnieje dodatkowa korzyść związana ze stosowaniem OCA, jednak dostępne dowody naukowe nie pozwalają na jej dokładne określenie.</p> <p>Uzasadnienie: Ze względu na brak grupy kontrolnej w przedłużonym etapie badania <i>POISE</i>, wyniki wykorzystane do oceny korzyści pochodziły z 12-miesięcznego etapu badania kontrolowanego placebo.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono dodatkowych korzyści w odniesieniu do śmiertelności, zachorowalności oraz jakości życia. Ze względu na przewlekły przebieg choroby, jaką jest PBC, wyników dotyczących śmiertelności, które byłyby wystarczające do sformułowania wniosku można oczekiwać dopiero po długim okresie obserwacji. Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść OCA w ociesieniu do parametrów laboratoryjnych, takich jak stężenie ALP i bilirubiny. W ramieniu interwencji badanej częściej odnotowywano występowanie świadu, jednak jego ocena jest utrudniona, ponieważ stanowi on również objaw choroby.</p>
	HAS 2020	Pozytywna	<p>Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA.</p>	<p>Rekomendacja: Komitet stwierdził, że korzyść kliniczna ze stosowania kwasu obetycholowego w wymienionym wskazaniu jest wysoka. Tym samym wydał pozytywną opinię dotyczącą włączenia leku zarówno do wykazu receptur szpitalnych, jak i wykazu receptur detalicznych refundowanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki 3-letniej fazy rozszerzenia badania klinicznego (<i>POISE</i>, III faza) sugerują, że skuteczność leczenia jest utrzymana w odniesieniu do biologicznych punktów końcowych. Jednak chorzy, włączeni do tego badania, w większości byli we wczesnym stadium choroby, a dane dotyczące skuteczności kwasu obetycholowego w bardziej zaawansowanych i cięższych stadiach choroby są niedostępne. Ekspertzy zwrócili uwagę również na aspekty bezpieczeństwa leczenia: świąd (który jest objawem choroby) stanowił częste zdarzenie niepożądane, prowadzące do przerwania leczenia, a zmiany w wątrobie określono jako istotne potencjalne zagrożenie w planie zarządzania ryzykiem. Podsumowując, kwas obetycholowy nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w ścieżce leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				UDCA lub jako monoterapia u dorosłych, którzy nie tolerują UDCA. Kwas obetycholowy uzyskał pozytywną rekomendację, jednakże nie dostarcza żadnych dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do kwasu ursodeoksycholowego. Natomiast korzyści kliniczne wynikające z jego stosowania u chorych, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie lub z nietolerancją UDCA są istotne. Kwas obetycholowy stanowi drugą linię leczenia.
	NCPE 2017	Negatywna	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA.	Rekomendacja: Na podstawie dostępnych danych uznano, iż finansowanie wnioskowanej interwencji nie jest rekomendowane w proponowanej przez wnioskodawcę cenie. Zalecono natomiast ponowną ocenę produktu leczniczego po uzyskaniu wyników z badań klinicznych. Uzasadnienie: Decyzja została oparta o wyniki badania <i>POISE</i> .
	NICE 2017	Pozytywna warunkowo	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA.	Rekomendacja: Kwas obetycholowy jest rekomendowany w ramach zarejestrowanych wskazań pod warunkiem zapewnienia kwasu obetycholowego ze zniżką w ramach porozumienia podziału ryzyka (PAS, ang. <i>Patient Access Scheme</i>). Ocena odpowiedzi na kwas obetycholowy powinna zostać przeprowadzona po 12 miesiącach leczenia. Kontynuacja terapii jest wskazana pod warunkiem udowodnienia korzyści klinicznych. Uzasadnienie: Decyzja została oparta o wyniki badania <i>POISE</i> .
	PBAC 2021	Pozytywna	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u chorych z nietolerancją UDCA.	Rekomendacja: Finansowanie OCA jest rekomendowane w połączeniu z UDCA u chorych na PBC, u których nie uzyskano odpowiedzi na UDCA oraz w monoterapii przy braku tolerancji UDCA. Uzasadnienie: Leczenie OCA zapewnia u części chorych poprawę skuteczności w porównaniu z monoterapią UDCA, a szacowany inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER) jest możliwy do zaakceptowania w połączeniu z szacowanym wpływem finansowym i proponowanym porozumieniem dotyczącym podziału ryzyka. Zaproponowane warunki łagodzą niepewność związaną z szacunkami dotyczącymi liczby chorych i skutków ekonomicznych.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2017	Pozytywna	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych chorych z nietolerancją UDCA.	Rekomendacja: Kwas obetycholowy uzyskał pozytywną rekomendację. Uzasadnienie: W randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorzy we wczesnym stadium PBC oraz ze słabą odpowiedzią lub nietolerancją na kwas ursodeoksycholowy wykazali większą odpowiedź biochemiczną w 12. miesiącu w grupie otrzymującej kwas obetycholowy niż placebo.
	ZIN 2018	Negatywna	Leczenie PBC w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych chorych z nietolerancją UDCA.	Rekomendacja: Nie rekomendowano włączenia leku do koszyka świadczeń gwarantowanych ze względu na niewystraczające dowody dotyczące skuteczności klinicznej w codziennej praktyce. Uzasadnienie: Ze względu na uwzględnione w badaniu klinicznym punkty końcowe nie ma pewności, w jakim stopniu leczenie kwasem obetycholowym wpływa na śmiertelność i zachorowalność. W badaniu <i>POISE</i> uczestniczyli głównie chorzy o dobrym rokowaniu. Ponadto badanie cechowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych [Wytyczne AOTMiT] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w polskich i zagranicznych wytycznych, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], w grupie chorych na PBC z niedostateczną odpowiedzią na UDCA stosuje się najlepsze leczenie wspomagające w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu. Natomiast w grupie chorych z nietolerancją UDCA stosuje się jedynie leczenie objawowe. Produktami leczniczymi zawierającymi UDCA finansowanymi w Polsce we wskazaniu PBC w początkowym stadium choroby są Prousan® i Ursocam®.

Standardowym postępowaniem u chorych na PBC, zarówno stosujących UDCA, jak i OCA, jest terapia dodatkowa ukierunkowana na łagodzenie objawów świądu. Według wytycznych klinicznych [REDAKTOWANE] u chorych ze świądem zastosować można żywice jonowymiennie, zwłaszcza cholestyraminę. Lek ten nie jest natomiast obecnie zarejestrowany w Polsce, a według ekspertów klinicznych chorzy sprowadzają go z zagranicy (w 2018 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dot. importu docelowego cholestyraminy m.in. we wskazaniu PBC). Zgodnie z wytycznymi w przypadku niepowodzenia leczenia żywicami jonowymiennymi odpowiednią opcję terapeutyczną w łagodzeniu świądu stanowią

rifampicyna lub sertralina, które w Polsce finansowane są odpowiednio we wskazaniu gruźlica oraz choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla kwasu obetycholowego stosowanego w skojarzeniu z UDCA w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest **najlepsze leczenie wspomagające, w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.**

5.1. Opis komparatora

Komparator dla leku Ocaliva® stosownego w skojarzeniu z UDCA stanowi najlepsze leczenie wspomagające w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu. UDCA stanowi standard leczenia w świetle wytycznych praktyki klinicznej. Ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych stosowana jest nawet w przypadku chorych charakteryzujących się niedostateczną odpowiedzią na tę terapię. Do produktów leczniczych stosowanych w Polsce oraz refundowanych we wskazaniu PBC należą Prousan® oraz Ursocam®.

Na podstawie terapii zalecanych w ramach leczenia objawowego PBC oraz opinii ekspertów klinicznych wybrano przykłady leków stosowanych w ramach BSC. Należą do nich m.in. rifampicyna refundowana w leczeniu gruźlicy, w tym również gruźlicy wielolekoopornej i innych mykobakterioz, sertralina finansowana ze środków publicznych w chorobach psychicznych lub upośledzeniu umysłowym, czy gabapentyna, stosowana w leczeniu bólu lub padaczki opornej na leczenie, a także niefinansowane ze środków publicznych w Polsce, ale wymieniane przez ekspertów klinicznych leki z grupy żywic jonowymiennych (cholestyramina, dla której w 2021 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację na import docelowy m.in. we wskazaniu PBC).

Powyższe leki stanowią jedynie przykłady terapii. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby i jest zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.

W poniższych tabelach, na podstawie ChPL dla przykładowych produktów leczniczych, przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów, w tym substancji,

które nie są obecnie finansowane w populacji docelowej jednakże zostały wymienione przez ekspertów klinicznych jako stosowane. W przypadku żywic jonowymiennych, przedstawiono charakterystykę dla przykładowej substancji leczniczej z tej grupy leków – cholestyraminy.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Ursocam®

Komparator	UDCA
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty kwasów żółciowych Kod ATC: A05 AA 02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 10 maja 1999 roku (Polska) Podmiot odpowiedzialny: POLFARMEX S.A.
Działanie leku	Po podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Żłogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształków. Zgodnie z najnowszą wiedzą działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Ursocam® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u chorych, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana; leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.
Dawkowanie* i sposób przyjmowania	W leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby dawka wynosi 5-10 mg/kg/dobę, jednorazowo lub w dawkach podzielonych.
Działania niepożądane	Do najczęściej występujących działań niepożądanych (raportowanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) należą: biegunka (ICD-10: K52.9) oraz jasne stolce (ICD-10: K92).

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ursocam® [ChPL Ursocam]

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Rifampicyna TZF®

Komparator	Rifampicyna
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgruźlicze, antybiotyki Kod ATC: J 04 AB 02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 3 lutego 1973 roku (Polska) Podmiot odpowiedzialny: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Pofa” Spółka Akcyjna
Działanie leku	Ryfampicyna jest antybiotykiem przeciwgruźliczym działającym bakteriobójczo. Działa zwłaszcza na szybko namnażające się bakterie zewnątrzkomórkowe, lecz wykazuje również działanie na bakterie znajdujące się wewnątrz komórek. Ryfampicyna wykazuje działanie na powoli i średnio szybko namnażające się prątki <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Ryfampicyna hamuje aktywność polimerazy RNA zależnej od DNA u szczepów wrażliwych. Wykazuje silne działanie na bakteryjną polimerazę RNA, jednocześnie nie hamując enzymu u ssaków.
Zarejestrowane wskazanie	Ryfampicyna jest wskazana do stosowania w niżej wymienionych zakażeniach. <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gruźlica. W skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi stosuje się w leczeniu wszystkich postaci gruźlicy, w tym zdiagnozowanych po raz pierwszy, zaawansowanych, przewlekłych i lekoopornych. Ryfampicyna jest skuteczna w leczeniu większości zakażeń wywołanych przez atypowe szczepy <i>Mycobacterium</i>. ⊗ Trąd. W skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem działającym na prątki trądu stosuje się w leczeniu postaci trądu licznoprątkowej oraz skąpoprątkowej, aż do likwidacji zakażenia. ⊗ Brucelloza, legionelloza i ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce. Aby zapobiec rozwojowi szczepów opornych, ryfampicynę stosuje się w skojarzeniu z innym antybiotykiem odpowiednim w leczeniu danego zakażenia. ⊗ Zapobieganie meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych. Leczenie bezobjawowych nosicieli <i>Neisseria meningitidis</i> w celu wyeliminowania meningokoków z części nosowej gardła. ⊗ Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i>. Leczenie bezobjawowych nosicieli <i>H. influenzae</i> i zapobieganie rozwojowi zakażenia u narażonych na kontakt z tą bakterią dzieci w wieku 4 lat lub młodszych.
Dawkowanie* i sposób przyjmowania	Dawkowanie zależy od wskazania. Produkt leczniczy w dawce wyliczonej odpowiednio do masy ciała chorego, podaje się raz na dobę, co najmniej 30 minut przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu, popijając szklanką wody.

Komparator	Rifampicyna
Działania niepożądane	<p>Częstość występowania przedstawionych w dokumencie działań niepożądanych jest nieznana. Wymieniano szereg zaburzeń (bez określenia częstości), w tym m.in.: świąd (ICD-10: L29), wysypka (ICD-10: L27.0), zmniejszenie łaknienia (ICD-10: R63.0), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), bóle brzucha (ICD-10: R10.4), zgaga (ICD-10: R12), wzdęcia (ICD-10: R14), biegunka (ICD-10: K52.9), małopłytkowość (ICD-10: D69.5).</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rifampicyna TZF® [ChPL Rifampicyna TZF]

Tabela 10
Charakterystyka produktu leczniczego Gabapentin Aurovitas®

Komparator	Gabapentyna
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe Kod ATC: N03 AX12
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 10 stycznia 2018 roku (Polska) Podmiot odpowiedzialny: Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Działanie leku	<p>Gabapentyna przenika do mózgu i zapobiega występowaniu napadów drgawkowych w wielu zwierzęcych modelach padaczki. Lek nie wykazuje powinowactwa do receptora GABA_A ani GABA_B, a także nie wpływa na metabolizm GABA. Nie wiąże się z receptorami innych neuroprzekazników w mózgu i nie oddziałuje z kanałami sodowymi. Gabapentyna ma wysokie powinowactwo do podjednostki alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$), zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Dane z wielu przedklinicznych modeli wskazują, że w działaniu farmakologicznym gabapentyny poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$, może dojść do zmniejszenia uwalniania przekazników pobudzających w obszarach ośrodkowego układu nerwowego.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Gabapentin Aurovitas® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, z lub bez napadów wtórnie uogólnionych, u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych (w monoterapii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych); • w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Leczenie rozpoczyna się od dawki 300 mg/dobę, zwiększając sukcesywnie dawkę do 600mg/dobę oraz 900 mg/dobę w kolejnych dwóch dniach w podzielonych dawkach. W przypadku obwodowego bólu neuropatycznego leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie – zależnie od indywidualnej odpowiedzi chorego - dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę, niezależnie od posiłków, połykając tabletkę w całości i popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).</p>

Komparator	Gabapentyna
Działania niepożądane	<p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenia wirusowe, senność, zawroty głowy, ataksja, uczucie zmęczenia, gorączka,</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych (raportowanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)) należą: zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zapalenie ucha środkowego, leukopenia, jadłowstręt, wzmożone łaknienie, wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia, drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy, zaburzenia widzenia (niedowidzenie, podwójne widzenie), zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń, duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia, obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik, bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie mięśni, impotencja, obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy, leukopenia, zwiększenie masy ciała, przypadkowe urazy, złamania, otarcia naskórka.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Gabapentin Aurovitas® [ChPL Gabapentin Aurovitas®]

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Questran Light®

Komparator	Cholestyramina
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki wiążące kwasy żółciowe, żywice jonowymiennie; Kod ATC: C10A C 01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 25 lipca 1988 roku Podmiot odpowiedzialny: Par Pharmaceutical, Inc.
Działanie leku	Cholestyramina to lek z grupy żywic jonowymiennych, który wiąże się z kwasami żółciowymi w jelicie, tworząc nierozpuszczalny kompleks, który następnie jest wydalany z kałem. Powoduje to ciągłą, chociaż częściowe usuwanie kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego, zapobiegając ich ponownemu wchłanianiu. Utrata kwasów żółciowych wiąże się ze zwiększonym utlenianiem cholesterolu do kwasów żółciowych, a tym samym redukcji poziomu cholesterolu w surowcy (w tym cholesterolu LDL). Cholestyramina nie jest hydrolizowana przez enzymy trawienne.
Zarejestrowane wskazanie	Pierwotna prewencja choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn w wieku 35-59 lat z pierwotną hipercholesterolemią, u których nieosiągnięto odpowiedniej kontroli za pomocą diety lub innych produktów leczniczych; hipercholesterolemia w przebiegu choroby Fredricksona (typ II); łagodzenie świądu związanego z częściową niedrożnością dróg żółciowych i pierwotną marskością wątroby; łagodzenie biegunki związanej z resekcją jelita krętego, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wagotomią i cukrzycową neuropatią nerwu błędnego; wspomagająco w biegunce popromiennej.

Komparator	Cholestyramina
Dawkowanie i sposób przyjmowania	W celu łagodzenia świądu stosuje się od 1 do 2 saszetek/dobę. Lek należy podawać po uprzednim zmieszaniu go z wodą, sokiem owocowym, ale również odtłuszczonym mlekiem czy zupą.
Działania niepożądane	Do najczęściej występujących działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zaparcia

Źródło: opracowanie własne na podstawie SmPC Questran Light® [SmPC Questran Light]

Tabela 12.
Charakterystyka produktu leczniczego Zoloft®

Komparator	Sertralina
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny Kod ATC: N06 AB06
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 11 luty 1998 roku Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG
Działanie leku	Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwyty serotoniny w komórkach nerwowych.. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyty zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyty serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby produkt leczniczy działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoxycywnie. Jako selektywny inhibitor wychwyty serotoniny, sertralina nie wpływa na przekaźnictwo katecholaminergiczne. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych.
Zarejestrowane wskazanie	Sertralina jest wskazana w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji; ⊗ lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią; ⊗ zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zespołu lęku społecznego; ⊗ zespołu lęku pourazowego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	W przypadku depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę. Leczenie lęku napadowego, zespołu lęku pourazowego i zespołu lęku społecznego należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka powinna być zwiększona do 50 mg raz na dobę. Ten schemat

Komparator	Sertralina
	<p>dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia lęku napadowego. Chorzy niereagujący na dawkę 50 mg mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania w fazie eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.</p> <p>W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane zależnie od potrzeby. Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem. Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od nich.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: bezsenność (ICD-10: G47.0), zawroty głowy (ICD-10: R42), bóle głowy (ICD-10: R51), senność (ICD-10 R40.0), nudności (ICD-10: R11), biegunka (ICD-10: K52.9), suchość w jamie ustnej (ICD-10: R68.2), niemożność osiągnięcia wytrysku (ICD-10: F52), zmęczenie (ICD-10: R53).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Zoloft® [ChPL Zoloft]

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla kwasu obetycholowego w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ nasilenie objawów choroby (m.in. ocena wskaźników biochemicznych, wyniki złożonych wskaźników biochemicznych, np. kryteriów paryskich I, paryskich II, barcelońskich, rotterdamkich, kryteriów z Toronto oraz wyniki elastografii);
- ⊕ jakość życia (np. wyniki kwestionariusza SF-36, wyniki kwestionariusza PBC-40);
- ⊕ nasilenie objawów świądu (np. wyniki w skali VAS, wyniki kwestionariusza 5D);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie oceny wskaźników biochemicznych) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim

czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączone będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem

obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS zamieszczone w poniższej tabeli.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na kwas ursodeoksycholowy (UDCA, ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>) lub z nietolerancją UDCA.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10 K74.3)</i>.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Kwas obetycholowy stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej zgodnie z zapisami Charakterystki Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹¹	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC ¹²) w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu (dawkowanie zgodne z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych).	Inny niż wymienione.
	Dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję względem zdefiniowanego komparatora.	Inna niż wymieniona.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • parametry biochemiczne świadczące o odpowiedzi na leczenie; • elastografia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka ¹³	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁴).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹² ang. *best supportive care*

¹³ nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań

¹⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • parametry biochemiczne świadczące o odpowiedzi na leczenie; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo kwasu obetycholowego z placebo (PLC) w monoterapii lub w skojarzeniu z UDCA.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla kwasu obetycholowego istnieje badanie *Nevens 2016* [Nevens 2016]. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, prowadzone z udziałem chorych na PBC. Badanie to umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji względem PLC+UDCA. Dodatkowo odnaleziono również randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *Hirschfield 2015* [Hirschfield 2015] porównujące OCA+UDCA z PLC+UDCA oraz badanie *Kowdley 2018* [Kowdley 2018] porównujące OCA w monoterapii z placebo.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED], 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 ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC¹⁶, FDA (ang. *Food and Drug Administration – Agencja ds. Żywności i Leków*) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane.

¹⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

¹⁶ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

9. Załączniki

9.1. Skale i kwestionariusze

Skale i badania służące do oceny nasilenia choroby

W celu osiągnięcia skuteczności działań terapeutycznych niezbędne jest monitorowanie postępów leczenia. Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego zaleca regularną kontrolę biochemicznych wskaźników cholestazy z częstotnością nie mniejszą niż raz na rok u chorych z AMA i prawidłowymi wynikami laboratoryjnych testów wątrobowych.

Na przestrzeni lat, do monitorowania postępów choroby w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych opracowano wiele skal prognostycznych, jedną z nich jest skala ryzyka Mayo. Uważana jest za klasyczny model do prognozowania czasu przeżycia dla nieleczonych chorych na PBC. W odróżnieniu od wcześniej stosowanych modeli (np. model Yale) pozwala na oszacowanie prognozy przeżycia bez konieczności pobrania biopsji wątroby. Skala ta uwzględnia wiek, stężenie albuminy, bilirubinę, czas protrombinowy i obecność lub brak zatrzymywania płynów. Ocena jest dokonywana na podstawie wyniku poniższego wzoru:

$$\text{Ocena ryzyka} = 0,871 (\text{bilirubina [mg/dl]}) - 2,53 \log_e (\text{albuminy [gm/dl]}) + 0,039 (\text{wiek [lata]}) + 2,38 \log_e (\text{czas protrombinowy [s]}) + 0,859 (\text{obrzęki; 0 – brak, 0,5 – reagujące na diuretyki, 1 – bez reakcji na diuretyki})$$

Źródło: [AASLD 2018, Rawa-Gołębiowska 2016, Skubała 2014, Zobair 2018]

Obecnie najczęściej stosowanym modelem predykcyjnym jest skala GLOBE. Ocenia ona czas przeżycia chorego leczonego kwasem ursodeoksycholowym bez konieczności transplantacji. Skala obejmuje wiek w którym chory rozpoczął leczenie UDCA, aktywność ALP, całkowite stężenie bilirubiny i albumin oraz liczbę płytek krwi. Ryzyko konieczności przeszczepu wątroby lub śmierci jest wyliczane na podstawie ww. wskaźników zmierzonych po rocznej terapii. Chorzy ocenieni według skali GLOBE, których wynik jest poniżej wartości 0,3, to chorzy z prawidłową odpowiedzią na leczenie kwasem ursodeoksycholowym. Według badania *Lammers 2015* oczekiwana długość życia tych chorych była porównywalna do osób zdrowych. Chorzy o wyniku powyżej wartości 0,3 to chorzy niewykazujący odpowiedzi na leczenie i mający krótszy czas przeżycia. Skala GLOBE jest przydatna do identyfikacji chorych, którzy

powinni kontynuować monoterapię UDCA oraz osób, u których należy zastosować II linię leczenia [Aguilar 2018, Lammers 2015, Zobair 2018].

Do oceny bezwzględniego ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności wątroby (ESLD, ang. *end-stage liver disease*) wymagającej przeszczepu wątroby w ciągu 5, 10 i 15 lat od momentu postawienia diagnozy została stworzona skala UK-PBC. Skala uwzględnia stężenie albumin i liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz aktywność ALP, aktywność AIAT lub AspAT oraz całkowite stężenie bilirubiny po roku terapii. Autorzy nie przedstawili prognozy dla skali, uzasadniając decyzję koniecznością indywidualnego dostosowania narzędzia oceny do konkretnego chorego. Skala UK-PBC została zaproponowana klinicyście jako narzędzie pomocne w ocenie chorych i stwierdzeniu, u których z nich występuje niskie ryzyko rozwinięcia ESLD w danym okresie czasu, a dla których korzystny byłby wzrost intensywności leczenia z zastosowaniem drugoliniowej opcji terapeutycznej [Aguilar 2018].

Dwie powyżej przedstawione skale oceny ryzyka zostały stworzone w celu osiągnięcia lepszych wyników w porównaniu do wcześniej praktykowanych modeli. Skale estymują odmienne ryzyka. Skala UK-PBC ocenia ryzyko konieczności przeszczepu wątroby lub zgonu spowodowanego chorobą wątroby w ciągu 5, 10 lub 15 lat. Natomiast skala GLOBE estymuje czas przeżycia bez konieczności przeszczepu wątroby w 3., 5., 10. i 15. roku od zdiagnozowania choroby [Carbone 2016].

Ponadto dostępne są inne skale pozwalające na identyfikację ryzyka wystąpienia powikłań, takich jak marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz ocenę śmiertelności. Szacowane ryzyka w tych modelach są stratyfikowane na podstawie biochemicznej odpowiedzi na leczenie chorego. Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne rekomenduje stratyfikację opartą na wynikach badania biochemicznego u wszystkich chorych po roku stosowania UDCA. Oceny ryzyka dokonuje się w celu wykrycia chorych o jego wysokim poziomie, który prognozuje redukcję czasu przeżycia chorego [BSG/UK-PBC 2018, Zobair 2018].

Powszechnie używane skale zostały przedstawione w Tabeli 14 [BSG/UK-PBC 2018, Rawa-Gołębiewska 2016, PTG 2018].

Tabela 14.
Monitorowanie skuteczności leczenia chorych z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych

Kryteria	Parametry	Czas od rozpoczęcia terapii)	Predykcyjny wynik*	
			Ogólna populacja chorych z PBC	Brytyjskie konsorcjum PBC
barcelońskie	Normalizacja bądź obniżenie o przynajmniej 40% aktywności ALP	1 rok	0,58	0,61
paryskie I	Stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl Aktywność ALP $\leq 3x$ GGN Aktywność AspAT $\leq 2x$ GGN	1 rok	0,70	0,81
rotterdamskie	Stężenie bilirubiny całkowitej $< 1x$ GGN Stężenie albumin $> 1x$ DGN ¹⁷	1 rok	0,69	b/d
Toronto	Aktywność ALP $\leq 1,67x$ GGN	2 lata	0,61	0,70
paryskie II	Stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl Aktywność ALP $\leq 1,5x$ GGN Aktywność AspAT $\leq 1,5x$ GGN	1 rok	0,63	0,75
UK-PBC	ALP, aktywność AIAT lub AspAT oraz całkowite stężenie bilirubiny po roku terapii Stężenie albumin oraz liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia	1 rok	b/d	0,95
GLOBE	Wiek rozpoczęcia leczenia Aktywność ALP, całkowite stężenie bilirubiny i albumin, liczba płytek krwi po roku terapii	1 rok	0,81	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie [AASLD 2018, BSG/UK-PBC 2018, EASL 2017, Invernizzi 2017, Janmohamed 2018, Rawa-Gołębiowska 2016]

*zdolności predykcyjne oceniono na podstawie C-statystyki dla wszystkich zgonów niezależnie od przyczyny lub przeszczepu wątroby; dane te uzyskano na podstawie wyprowadzenia i walidacji kohort z badań Grupy badawczej Global PBC lub Konsorcjum UK-PBC

¹⁷ Dolna granica normy

Dwie ostatnie skale z tabeli wykazują najlepszą predykcyjność względem zgonu i konieczności przeszczepu wątroby. Obie skale mają zbliżony stopień kwantyfikacji ryzyka. Klasyfikacja chorych ze względu na poziom ryzyka dokonana z pomocą skali GLOBE jest o 10% lepsza od klasyfikacji kryteriów paryskich I [EASL 2017].

Brak poprawy wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych po terapii trwającej ponad 4 miesiące, wskazuje na znaczny stopień zaawansowania choroby wątroby. W takim przypadku konieczne jest przeszczepienie narządu w ciągu 5 lat [Skubała 2014]. Konieczność przeprowadzenia przeszczepu wątroby, a zarazem ryzyko śmiertelności i chorobowości okołoperacyjnej u chorych ocenia się według skali Childa-Pugha. Na podstawie pięciu parametrów, tj. występowanie wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej, czasu protrombinowego, stężenia bilirubiny i albuminy w surowicy, chory przydzielany jest do jednej z trzech grup o różnym ryzyku śmiertelności okołoperacyjnej.

Tabela 15.
Skala oceny ryzyka konieczności przeszczepu wątroby oraz śmiertelności i chorobowości okołoperacyjnej u chorych z PBC

Skala Childa-Pugha			
Parametr	1 Punkt	2 Punkty	3 Punkty
Bilirubina [mg/dl (umol/l)]	<2 (<35) w PBC <4 (<70)	2-3 (35-50) w PBC 4-10 (70-170)	>3 (>50) w PBC >10 (>170)
Albumina [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	>2,8
Czas protrombinowy [w s ponad normę / INR ¹⁸]	1-4 / <1,7	5-10 / 1,71 – 2,20	>10 / >2,20
Wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte
Encefalopatia wątrobowa	nie ma	stopień 1-2	stopień 3-4

Źródło: opracowanie własne na podstawie [http://www.prometeusze.pl/skala_child_pugh/ dostęp:11-12-18, <https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1.>]

Tabela 16.
Wynik w skali Childa-Pugha

	Wynik w skali Childa- Pugha		
	Klasa A	Klasa B	Klasa C
Punktacja ogółem	5-6	7-9	10-15

Źródło: opracowanie własne na podstawie [http://www.prometeusze.pl/skala_child_pugh/ dostęp:11-12-18, <https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1.>]

¹⁸ ang. *international normalized ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Klasa A świadczy o wyrównanej marskości wątroby i braku wskazań do jej przeszczepu. Przeporządkowanie chorego do klasy B lub C wskazuje na niewyrównaną marskość wątroby i konieczność przeszczepu.

Oprócz metod opartych na analizie wskaźników biochemicznych istnieje metoda oceniania sprężystości (twardości) wątroby na podstawie nieinwazyjnej elastografii. Badanie to umożliwia stwierdzenie obecności zaawansowanego zwłóknienia lub marskości wątroby u chorych na PBC. Ponadto pomiar sztywności wątroby (LSM, ang. *liver stiffness measurement*) powyżej 9,6 kPa jest związana z 5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia dekompensacji funkcji wątroby, konieczności przeszczepu wątroby oraz zgonu. Wyższy wynik badania świadczy o większym ryzyku. Równie istotnym pomiarem jest zmiana wartości LSM w czasie. Punkt odcięcia wynosi 2,1 kPa/rok. Przekroczenie tej wartości jest związane z około 8-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby. Ze względu na silniejszy charakter predykcyjny zjawiska obniżenia wartości LSM w porównaniu do samego wyniku tego pomiaru, sugeruje się, że LSM może być zastępczym punktem końcowym w badaniach dotyczących progresji PBC. Zwiększająca się sztywność wątroby w przebiegu PBC jest czynnikiem predykcyjnym dla wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie [Corpechot 2012, EASL 2017].

Powstało wiele sposobów na określenie elastyczności tkanki za pomocą fal ultradźwiękowych, lecz dla uproszczenia można je podzielić na dwie grupy – elastografię statyczną i dynamiczną.

Elastografia statyczna, najbardziej rozpowszechniona, polega na uzyskaniu informacji o właściwościach sprężystości tkanki na podstawie wielokrotnych, powtarzanych, niewielkich ucisków głowicą ultrasonografu badanej tkanki (preferowane odkształcenie tkanki rzędu 1-2%). Elastografia dynamiczna określa właściwości sprężyste tkanek na podstawie prędkości propagacji fal poprzecznych przechodzących przez te tkanki. Metoda bazuje na tym, że prędkość fal wzrasta w ośrodku o większej twardości, spistości. Ma to szczególne znaczenie w ocenie takich patologii, jak włóknienie wątroby, gdzie zmiany są rozlane, obejmujące cały narząd i nie ma możliwości odnalezienia obszaru referencyjnego, jakim w przypadku elastografii statycznej jest fragment zdrowego miększu. W ocenie włóknienia wątroby jedną z najczęściej stosowanych metod jest elastografia impulsowa (TE, ang. *transient elastography*). Jest pierwszą powszechnie dostępną metodą elastograficzną pozwalającą na ocenę włóknienia wątroby. Badanie polega na wygenerowaniu przez aparat fali poprzecznej, której propagacja jest śledzona za pomocą metod ultrasonograficznych. Następnie najczęściej

dziesięciokrotnie mierzona jest sprężystość wątroby i wyliczana jest średnia wartość z tych pomiarów. Wiarygodność wyników badania przeprowadzonego aparatem Fibroscan® została wielokrotnie potwierdzona w licznych badaniach. Metoda posiada ograniczenia, w szczególności znacząco utrudnione jest przeprowadzenie badania u osób z wodobrzuszem [Zaleska-Dorobisz 2015].

Skale służące do oceny jakości życia

W przebiegu PBC jakość życia chorych jest często istotnie zmniejszona. Do oceny wpływu tej choroby na jakość życia chorych powszechnie używane są kwestionariusze SF-36 i PBC-40.

Kwestionariusz SF-36 został stworzony w celu umożliwienia kompleksowej, subiektywnej oceny stanu zdrowia. Nie skupia się on na aspektach życia specyficznych dla danej choroby, przez co może nie wykryć dyskretnych zmian w jakości życia, na które wpływa dana choroba. Jednakże taka konstrukcja kwestionariusza umożliwia jego uniwersalne zastosowanie w różnych jednostkach chorobowych oraz ocenę różnych terapii. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 wskaźników. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Ze względu na jego dość krótką i nieskomplikowaną strukturę jest prosty w użyciu i akceptowany przez respondentów. Kwestionariusz spełnia rygorystyczne kryteria dotyczące rzetelności i walidacji [Brazier 1992, Newton 2006, Tylka 2009].

Tabela 17.
Wskaźniki zdrowia zawarte w kwestionariuszu SF-36

Wskaźniki zdrowia zawarte w kwestionariuszu SF-36			
Obszar zdrowia	Wskaźnik zdrowia	Ilość pytań opisująca wskaźnik zdrowia*	Opis wskaźnika
Funkcjonalność	Funkcjonowanie fizyczne	10	Wykonywanie czynności wymagających wysiłku o różnej intensywności, takich jak np. sporty wyczynowe, spacer na różne dystanse, wchodzenie na dane piętro schodami, samodzielne ubieranie się
	Funkcjonowanie społeczne	2	Wpływ stanu zdrowia fizycznego i emocjonalnego na kontakty z otoczeniem

Wskaźniki zdrowia zawarte w kwestionariuszu SF-36			
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	4	Wpływ zdrowia fizycznego na codzienną aktywność i wykonywaną pracę
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	3	Wpływ problemów emocjonalnych na wykonywanie codziennych czynności i na pracę
Dobrostan (dobre samopoczucie)	Poczucie zdrowia psychicznego	5	Uczucie zdenerwowania, przygnębienia, smutku
	Dolegliwości bólowe	2	Obecność bólu, jego natężenie oraz wpływ na codzienną pracę
	Witalność	4	Uczucie pełniłości życia i energii oraz wyczerpania i zmęczenia
Całkowita ocena zdrowia	Ogólny poczucie zdrowia	5	Ocena własnego stanu zdrowia w porównaniu do innych osób i do stanu sprzed roku

Zródło: Opracowanie własne na podstawie: Brazier 1992, Dżaman 2005, Tylka 2009

*każdej odpowiedzi przydzielano odpowiednią punktację od 0 do 100 punktów, przy czym 100 oznaczało najlepsze z możliwych funkcjonowanie w danej sferze zdrowia (pełnia zdrowia – 100%), a 0 – najgorsze (0% zdrowia, ciężki stan zdrowia).

Kwestionariuszem specyficznym dla oceny jakości życia w PBC jest zwalidowany kwestionariusz PBC-40. Składa się z 40 pytań podzielonych na 6 następujących domen: poznawczą, społeczną, emocjonalną, dotyczącą świądu, dotyczącą zmęczenia oraz dotyczącą objawów. Pozwala to na kwantyfikację wszystkich czynników związanych z tą chorobą. Chory indywidualnie ocenia poszczególne domeny przyznając punkty od 1 do 5, gdzie wyższy wynik oznacza większy wpływ objawów i gorszą jakość życia [Jacoby 2005, Newton 2006].

Skale służące do oceny nasilenia świądu podczas terapii

Świąd jest nieprzyjemny uczuciem prowadzącym do chęci drapania. Ze względu na subiektywny charakter odczuwalności świądu u chorych obiektywny pomiar jego intensywności pozostaje wyzwaniem. Ocena świądu może być podzielona na dwa rodzaje: subiektywną ocenę świądu i pomiar zadrapań. Pierwszy rodzaj zawiera proste metody oceny nasilenia świądu (tzn. skalę VAS, skalę numeryczną, skalę werbalną) oraz kwestionariusz dotyczący świądu dostarczający informacji na temat jego jakości, komputerowy system analizy i pomiar proggu odczuwanego świądu. Zadrapania mogą być oceniane za pomocą obserwacji otarć skóry, stopnia zliszajowacenia, nagrywania wideo w podczerwieni, czujnika monitorującego aktywność nadgarstka z wbudowanym sensorem nacisku, przetwornika drgań paznokcia oraz akustycznego systemu oceny zadrapań. W badaniach klinicznych dotyczących

świądu zazwyczaj rekomenduje się użycie co najmniej dwóch niezależnych metod oceny świądu. VAS wydaje się być najpowszechniejszą metodą używaną do oceny nasilenia świądu, jako że umożliwia prostą i szybką estymację nasilenia tego objawu. Pierwotnie została opracowana do oceny nasilenia bólu, a następnie dostosowana do oceny nasilenia innych objawów. Ta metoda pozwala na określenie wielu poziomów świądu i ocenę wielu schematów jego leczenia w badaniach klinicznych. Skala składa się z poziomej lub pionowej linii o wartościach od 0 do 10 pkt, gdzie 0 oznacza brak świądu, a 10 świąd o największym nasileniu, jaki chory jest w stanie sobie wyobrazić. Końcowy wynik o wartości 0-4 pkt odpowiada łagodnemu nasileniu świądu, 4-7 umiarkowanemu nasileniu, 7-9 świadczy o mocnym nasileniu, a wynik powyżej 9 pkt wskazuje na świąd o bardzo mocnym nasileniu. [Reich 2012].

Podczas gdy VAS jest adekwatną metodą oceny nasilenia świądu, nie uwzględnia innych aspektów tego objawu, tj. jego względnego wpływu na jakość życia. Zazwyczaj chorzy udzielają podobnych odpowiedzi w kolejnym badaniu oceny nasilenia świądu z zastosowaniem metody VAS, nawet jeśli werbalnie zgłaszają znaczącą poprawę w jego intensywności [Elman 2010].

Do oceny subiektywnego i wielowymiarowego objawu jakim jest świąd opracowano specjalny kwestionariusz 5D. W przeciwieństwie do VAS pozwala na wychwycenie zmian nasilenia tego objawu w czasie, które stanowią ważny punkt końcowy w badaniu odpowiedzi na leczenie. Skala ma postać krótkiego, wielowymiarowego kwestionariusza. Składa się z 5 następujących domen: stopień (ang. *degree*), czas trwania (ang. *duration*), kierunek (ang. *direction*), stopień niesprawności (ang. *disability*) i rozmieszczenie (ang. *distribution*). Domeny: czas trwania, stopień i kierunek zawierają po jednym punkcie, natomiast stopień niesprawności obejmuje cztery punkty. Wszystkie punkty zawarte w czterech ww. domenach są mierzone na pięciopunktowej skali Likerta. Rozmieszczenie zawiera 16 potencjalnych obszarów występowania świądu, które obejmują 15 części ciała i jeden punkt kontaktu z ubraniem lub bandażami. Punktacja z każdej domeny zliczana jest oddzielnie, a następnie sumowana do jednego wyniku stanowiącego całkowitą ocenę uzyskaną przy zastosowaniu kwestionariusza 5D. Wynik o wartości 5 oznacza brak świądu, natomiast wynik równy 25 wskazuje na świąd o największym nasileniu. Kwestionariusz 5D jest w stanie wykryć istotne klinicznie zmiany w nasileniu świądu. Ponadto do oceny nasilenia świądu wykorzystuje się także domenę dotyczącą świądu kwestionariusza PBC-40, który opisano powyżej [Elman 2010].



[Redacted]

9.2.

[Redacted]

etowego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

1. [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

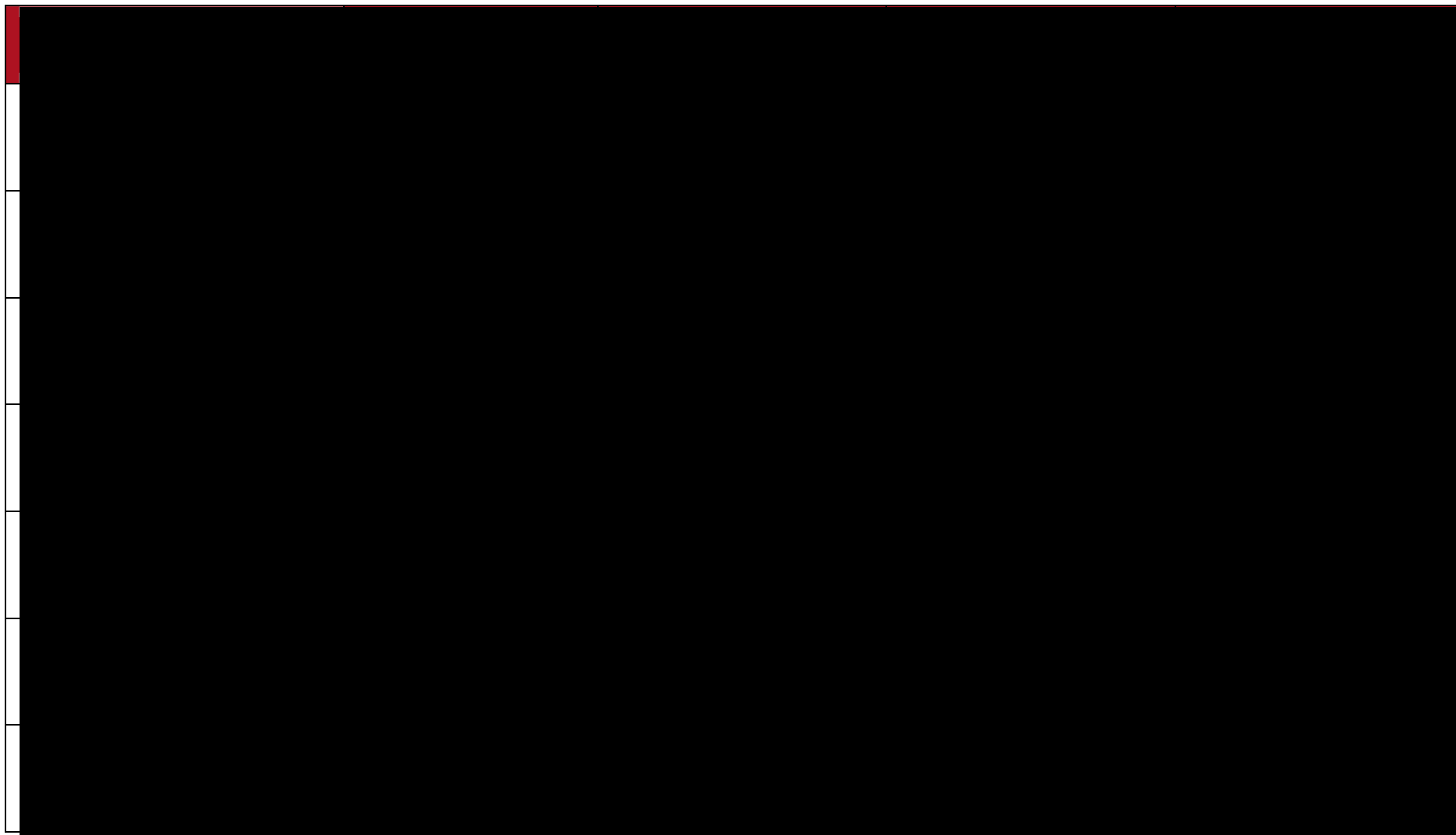
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

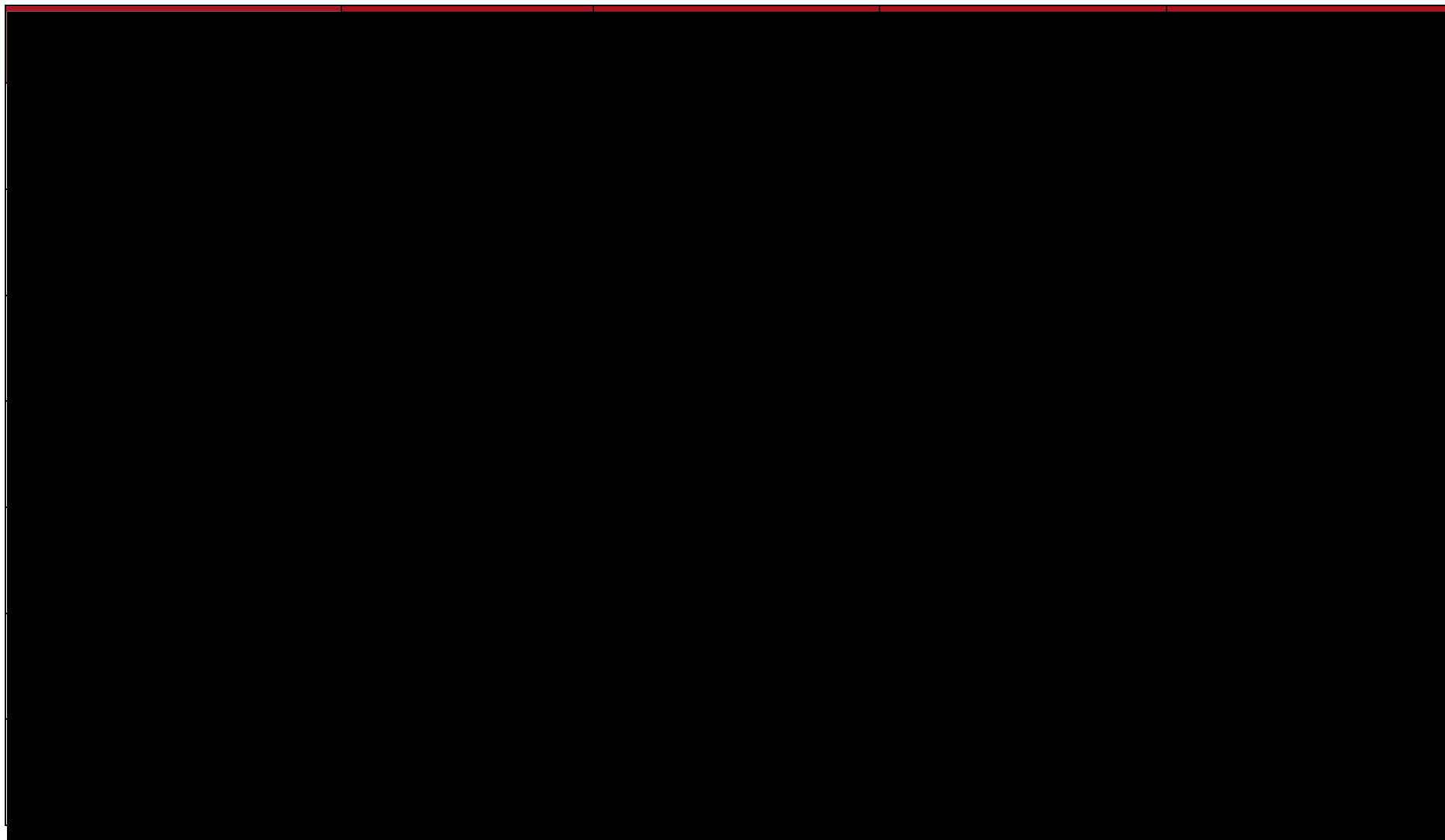
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

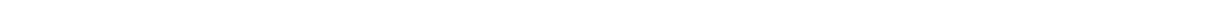




[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

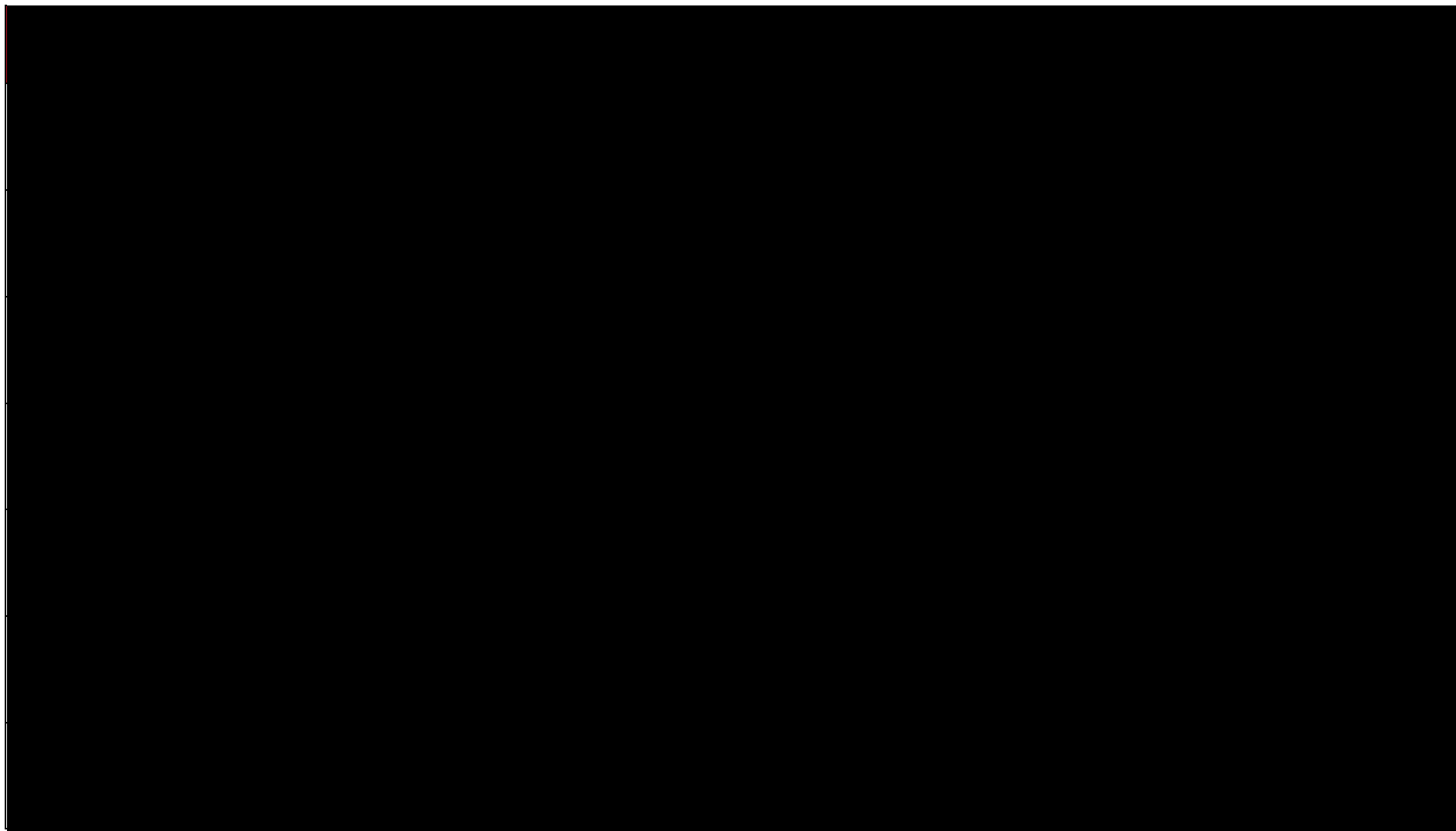
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

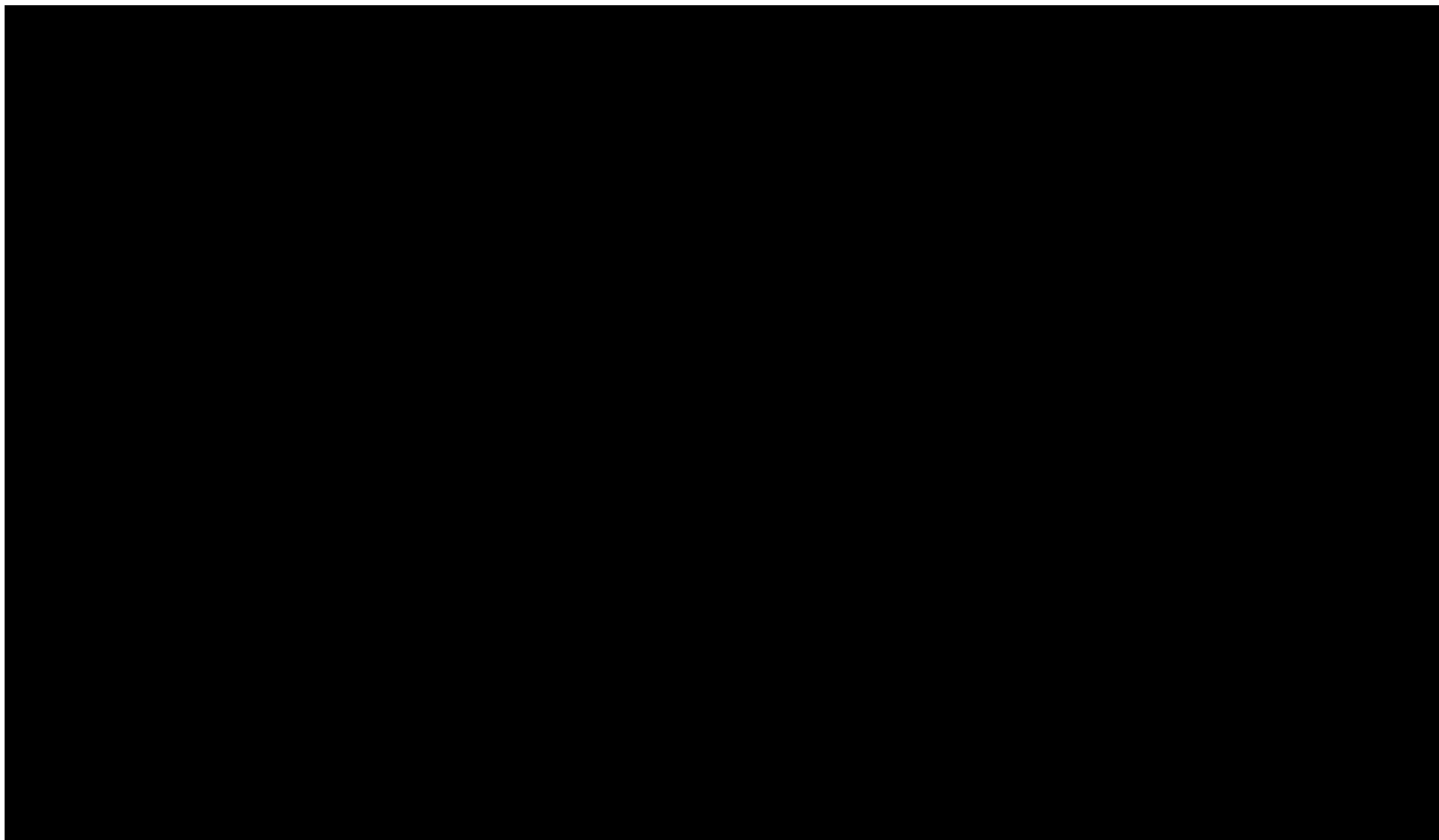
[Redacted text]

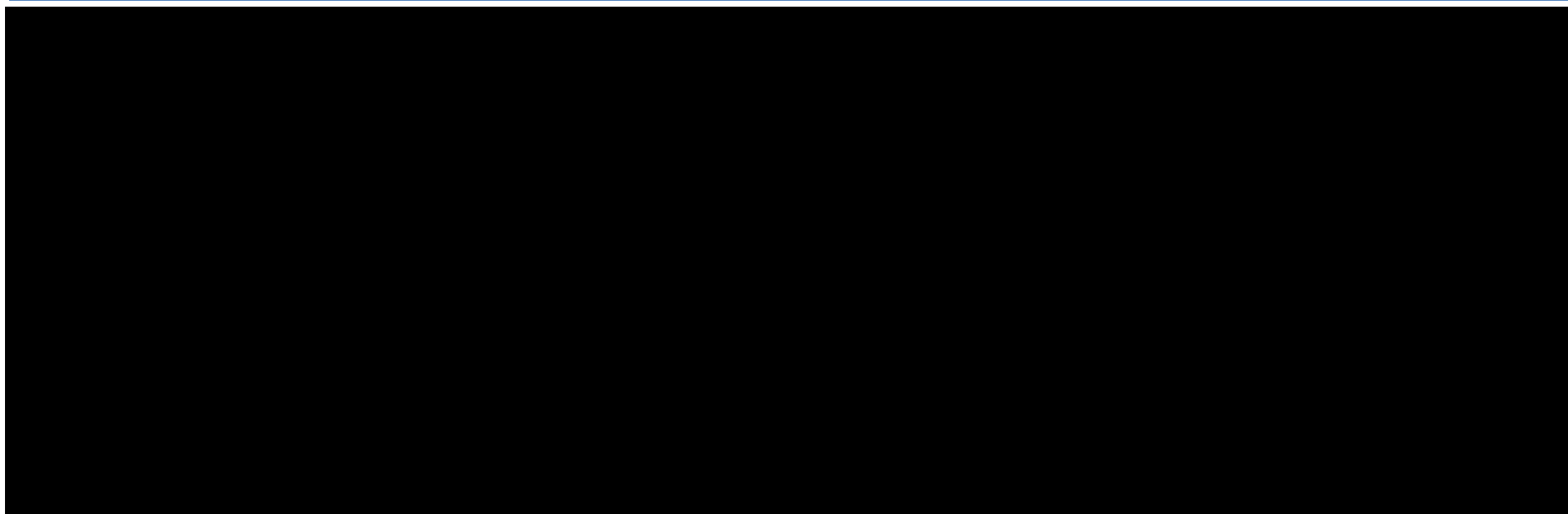
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





9.4. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 19.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5, podrozdział 3.7.3

10. Spis tabel

Tabela 1. Skala Nakanumy i wsp. – stadia w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych	21
Tabela 2. Skala Nakanumy i wsp. – ocena procesu martwiczo-zapalnego w pierwotnej marskości żółciowej wątroby	22
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych	37
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	52
Tabela 5. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych potencjalnie możliwych do zastosowania w analizowanej populacji	57
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Ocaliva®	67
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	72
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Ursocam®	78
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Rifampicyna TZF®	79
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Gabapentin Aurovitas®	80
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Questran Light®	81
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Zoloft®	82
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	86
Tabela 14. Monitorowanie skuteczności leczenia chorych z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych	93
Tabela 15. Skala oceny ryzyka konieczności przeszczepu wątroby oraz śmiertelności i chorobowości okołoperacyjnej u chorych z PBC	94

Tabela 16. Wynik w skali Childa-Pugha.....	94
Tabela 17. Wskaźniki zdrowia zawarte w kwestionariuszu SF-36.....	96
Tabela 18. Wypowiedzi ekspertów nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Ocaliva® w Programie lekowym.....	123
Tabela 19. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem</i> <i>MZ</i>	126

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aguilar 2018	Aguilar M. T. i Carey E. J., Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis, <i>Clinical Liver Disease</i> 2018, 22: 613-624
Brazier 1992	Brazier J. E., Harper R., Jones N. M. B. i in., Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care, <i>British Medical Journal</i> 1992, 305: 160-164
Carbone 2016	Carbone M., Ronca V., Bruno S. i in., Toward precision medicine in primary biliary cholangitis, <i>Digestive and Liver Disease</i> 2016, 48(8): 843-850
Carey 2015	Carey E. J., Ali A. H., Lindor K. D., Primary biliary cirrhosis, <i>The Lancet</i> 2015, 386(10003): 1565-1575
ChPL Cholestagel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cholestagel®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137755/anx_137755_pl.pdf (data dostępu 29.03.2019 r.)
ChPL Gabapentin Aurovitas	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabapentin Aurovitas®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35403/characteristic (data dostępu: 27.07.2022 r.)
ChPL Ocaliva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocaliva®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocaliva-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 03.01.2019 r.)
ChPL Rifampicyna TZF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF®, https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=5829-c (data dostępu 29.03.2019 r.)
ChPL Ursocam	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ursocam®, pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=8644-c (data dostępu 20.02.2019 r.)
ChPL Zoloft	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Zoloft®, https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7971-c (data dostępu 29.03.2019 r.)
Corpechot 2012	Corpechot Ch., Carrat F., Poujol-Robert A. i in., Noninvasive Elastography-Based Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis 2012, 56(1): 198-208
Dutkiewicz 2008	Dutkiewicz E., Kryczka W., Horecka-Lewitowicz A., Pierwotna żółciowa marskość wątroby – najczęściej występująca choroba autoimmunizacyjna wątroby, <i>Studia Medyczne</i> 2008, 10: 47-52
Dżaman 2005	Dżaman K., Rapijko P., Jadczyk M. i in., Self-reported health in patients with sinusitis and nasal polyps using SF 36 (short form, 36 questions) questionnaire, <i>Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska</i> 2005, 60(16): 425-429
Elman 2010	Elman S., Hynan L.S., Gabriel V. i in., The 5-D itch scale: a new measure of pruritus, <i>British Journal of Dermatology</i> 2010, 162(3): 587-593
Floreani 2017	Floreani A., Tanaka A., Bowlus Ch. i in., Geoeidemiology and changing mortality in primary biliary cholangitis, <i>The Japanese Society of Gastroenterology</i> 2017, 52: 655-662
Higgins 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 13.12.2018 r.)
Hirschfield 2015	Hirschfield G. M., Mason A., Luketic V. i in., Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid, <i>Gastroenterology</i> 2015, 148: 751-761

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Invernizzi 2017	Invernizzi P., Floreani A., Carbone M. i in., Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease, Digestive and Liver Disease 2017, 49: 841–846
Janmohamed 2018	Janmohamed A., Trivedi P. J., Patterns of disease progression and incidence of complications in primary biliary cholangitis (PBC), Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2018, 34(35): 71-83
Jacoby 2005	Jacoby A., Rannard A., Buck D. i in., Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related, Gut 2005, 54:1622-1629
Khanna 2018	Khanna A., Leighton J., Wong L. i in., Symptoms of PBC e Pathophysiology and management, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2018, 34(35): 41-47
Kowdley 2018	Kowdley K. V., Luketic V., Chapman R. i in., A Randomized Trial of Obeticholic Acid Monotherapy in Patients With Primary Biliary Cholangitis, Hepatology 2018, 67: 1890-1902
Kuiper 2010	Kuiper E., Hansen B. E., Metselaar H. J. i in., Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008, BMC Gastroenterology 2010, 10(144)
Lammers 2015	Lammers W. J., Hirschfield G. M., Corpechot C., Development and Validation of a Scoring, System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy, Gastroenterology 2015, 1-42
Lindor 2009	Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R. i in., Primary biliary cirrhosis, Hepatology 2009, 50(1): 291-308
Lleo 2016	Lleo A., Jepsen P., Morengi E. i in. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis, Scientific Reports 2016, 6(25906)
MP: autoimmunologiczne zapalenie wątroby	https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50957,autoimmunologiczne-zapalenie-watroby (data dostępu: 13.12.2018 r.)
MP: skala Childa-Pugha	MP, Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1 . (data dostępu: 08.01.2019 r.)
Milkiewicz 2008	Milkiewicz P., Liver transplantation in primary biliary cirrhosis, Clin Liver Dis 2008, 12(2): 461-472
Nevens 2016	Nevens F., Andreone P., Mazzella G. i in., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis, N Engl J Med 2016, 375: 631-43
Newton 2006	Newton J., Bhala N., Burt J i in., Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure, Journal of Hepatology 2006, 44: 776-783
Rawa-Gołębiowska 2016	Rawa-Gołębiowska A., Kwas ursodeoksycholowy w leczeniu chorób wątroby, Gastroenterologia Kliniczna 2016, 8(4): 131-141
Reich 2012	Reich A., Heisig M., Phan N. Q. i in., Visual Analogue Scale: Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus, Acta Dermato-Venereologica 2012, 92: 497-501
Rejestr Produktów Leczniczych	http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ (data dostępu: 13.12.2018 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2015 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych oraz warunków ich realizacji, Dz.U. 2015 Poz. 1958
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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Scalone 2015	Scalone L., Fagioli S., Ciampichini R. i in., The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study, <i>BMJ Open Gastroenterology</i> 2015, 2(1): e000025
Schuppan 2008	Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. <i>Lancet</i> . 2008 Mar 8;371(9615):838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
Selmi 2007	Selmi C., Gershwin M. E., Lindor K. D., i. in., Quality of life and everyday activities in patients with primary biliary cirrhosis, <i>Hepatology</i> 2007, 46(6): 1836-43
Singal 2017	Singal A. K., Fang X., Kaif M. i in., Primary biliary cirrhosis has high wait-list mortality among patients listed for liver transplantation, <i>Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation</i> 2017, 30(5): 454-62
Skubała 2014	Skubała A., Piekarska A., Strycharz-Żak M., Pierwotna marskość wątroby, <i>Hepatologia</i> 2014, 14: 34-43
SmPC Questran Light	SmPC Questran Light, https://www.medicines.org.uk/emc/product/10588/smpc (data dostępu: 27.07.2022 r.)
Soret 2021	Soret PA, Lam L, Carrat F. i in., Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2021 May;53(10):1138-1146. doi: 10.1111/apt.16336
Stowarzyszenia Pomocy Chorym z HCV	Oficjalna strona Stowarzyszenia Pomocy Chorym z HCV http://www.prometeusz.pl/skala_child_pugh/ (data dostępu: 08.01.2019 r.)
Su 2010	Su J., Brook R. A., Kleinman N. L. i in., The impact of hepatitis C virus infection on work absence, productivity, and healthcare benefit costs, <i>Hepatology</i> 2010, 52(2): 436-42
Tanak 2018	Tanak A., Leung P. S. C, Gershwin M. E., Evolution of our understanding of PBC, <i>Best Practice & Research Clinical Gastroenterology</i> 2018, 34(35): 3-9
Tylka 2009	Tylka J., Piotrowicz R., Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska, <i>Kardiologia Polska</i> 2009, 67: 1166-1169
Untas 2015	Untas A., Boujut E., Corpechot C. i in., Quality of life and illness perception in primary biliary cirrhosis: a controlled cross-sectional study, <i>Clinics and research in hepatology and gastroenterology</i> 2015, 39(1): 52-8
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696
Wawrzynowicz-Syczewska 2021	Podręcznik Interna. Medycyna Praktyczna. Marskość wątroby, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.12 . (data dostępu: 4.07.2022 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zaleska-Dorobisz 2015	Zaleska-Dorobisz U., Pawluś A., Kucharska M. i in., Elastografia SWE w ocenie włóknienia wątroby, <i>Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej</i> 2015, 69: 221-226
Zobair 2018	Zobair M. Y. i in., Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis, <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2018
Wytyczne i rekomendacje	
AASLD 2018	AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases, Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of

	Liver Diseases, https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.30145 (data dostępu: 22.06.2022 r.)
AASLD 2021	AASLD, Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases, https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.32117 , (data dostępu: 22.06.2022 r.)
ACG-CLDF 2019	ACG-CLDF, Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis, American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education, in collaboration with the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF), https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/01000/Diagnosis_and_Management_of_Primary_Biliary.13.aspx , (data dostępu: 22.06.2022 r.)
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, obeticholic acid (Ocaliva®), Reference No. 2135, 24/11/2016, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2135 (data dostępu: 22.06.2022 r.)
BSG/UK-PBC 2018	BSG, The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines, Gut 2018, 67(9): 1568-1594
CADTH 2017	CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Obeticholic acid (Ocaliva® - Intercept Pharmaceuticals Canada), Drug Reimbursement Recommendation 2017
EASL 2017	EASL, European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis, Journal of Hematology 2017, 67: 145-172
G-BA 2017	G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Obeticholsäure, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2995/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_BAnz.pdf , (data dostępu: 22.06.2022 r.)
Hirschfield 2021	Hirschfield GM., Chazouillères O., Cortez-Pinto H. i in. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2021;15(8):929–39.
HAS 2020	HAS, Haute Autorité de Santé. OCALIVA (acide obéticholique). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/ocaliva_27052020_summary_ct18007.pdf , (data dostępu: 22.06.2022 r.)
NCPE 2017	NCPE, National Center for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of obeticholic acid (Ocaliva®) for the treatment of primary biliary cholangitis in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults with an inadequate response to UDCA or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA, http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/12/Summary-OCA-31.10.2017.pdf (data dostępu: 22.06.2022 r.)
NICE 2017	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis, Technology appraisal guidance 2017
PBAC 2021	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Obeticholic Acid - Product Summary Document – March 2021 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/obeticholic-acid-psd-mar-2021.pdf (data dostępu 22.06.2022 r.)
PTG 2018	Hartleb M., Krawczyk M., Wunsch E. i in, Choroby cholestazy u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), Gastroenterologia Praktyczna 2018, 2: 5-32
PTG 2013	Habior A., Hartleb M., Milkiewicz P. i in., Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestazy chorób wątroby — adaptacja wytycznych europejskich, Gastroenterologia Kliniczna 2013, 5(1): 5-39
RP Vasosan S®, Vasosan P®, Quantalan®, Questran®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba

<p>Questran light®, Colestyramin- Ratiopharm®, Lipocol® 2021</p>	<p>Hirschsprunga; 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 zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa; świąd skóry</p>
<p>RP Prousan® 2015</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 75/2015 z dnia 25 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Prousan, Acidum Ursodeoxycholicum, kapsułki, 250 mg, 90 kaps. we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby</p>
<p>RP Vasosan P® 2015</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)</p>
<p>SMC 2017</p>	<p>SMC, Scottish Medicines Consortium, obeticholic acid, 5mg and 10mg film-coated tablets (Ocaliva®) SMC No (1232/17), 2017</p>
<p>ZIN 2018</p>	<p>ZIN, Zorginstituut Nederland, GVS-advies obeticholzuur (Ocaliva®) voor de behandeling van primaire biliare cholangitis (PBC), https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/07/18/gvs-advies-obeticholzuur-ocaliva-voor-de-behandeling-van-primaire-biliaire-cholangitis-pbc, (data dostępu 22.06.2022 r.</p>