



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 wpływu na system ochrony zdrowia  
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](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 26.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90

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

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> <li>⊗ Aspekty etyczne i społeczne;</li> <li>⊗ Ocena kosztów;</li> <li>⊗ Wnioski końcowe</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena kosztów;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet.....</b>	<b>11</b>
2.1. Metodyka analizy .....	11
2.2. Horyzont czasowy .....	12
2.3. Perspektywa.....	13
2.4. Scenariusze porównywane.....	13
2.5. Populacja .....	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	19
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana .....	21
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	22
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach .....	22
2.6. Analiza kosztów .....	23

---

---

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej i komparatora .....	24
2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatora .....	29
2.6.3. Modelowanie kosztów .....	29
2.6.4. Podsumowanie kosztów .....	32
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	33
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	35
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	36
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe .....	36
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>41</b>
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....</b>	<b>55</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>55</b>
<b>6. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>61</b>
8.1. Dane refundacyjne NFZ .....	61
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...64	
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	65
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	67
8.5. Wyniki badania ankietowego .....	67
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>70</b>

---

---

<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>73</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>74</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CC	ang. <i>compensated cirrhosis</i> – wyrównana marskość wątroby
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DCC	ang. <i>decompensated cirrhosis</i> – niewyrównana marskość wątroby
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
GGN	górną granicę normy
HCC	ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> – rak wątrobowokomórkowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OCA	ang. <i>obeticholic acid</i> – kwas obetycholowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBC	ang. <i>primary biliary cholangitis</i> – pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
UDCA	ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> – kwas ursodeoksycholowy

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ocaliva® (kwas obetycholowy, OCA) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie UDCA lub z nietolerancją UDCA oraz niedostateczną odpowiedź na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia. We wskazanej populacji chorych brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie 

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której kwas obetycholowy nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. *Primary Biliary Cholangitis*) stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), głównie w postaci UDCA. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której kwas obetycholowy stosowany we wnioskowanej populacji będzie finansowany ze środków

---

publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów przepisania i podania leków, kosztów leczenia zdarzeń/działań niepożądanych, kosztów kwalifikacji chorych do programu lekowego, kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztów leczenia wyrównanej marskości wątroby (CC, ang. *compensated cirrhosis*), kosztów leczenia niewyrównanej marskości wątroby (DCC, ang. *decompensated cirrhosis*), kosztów leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*), kosztów przeszczepienia wątroby oraz kosztów opieki potransplantacyjnej.

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

## WYNIKI

### Oszacowanie populacji

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]



---

### Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu obetycholowego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

---

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu kwasu obetycholowego (Ocaliva®) do projektowanego *Programu lekowego: Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10 K74.3)*.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia dorosłych chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, dzięki czemu chorzy, którzy nie wykazują wystarczającej odpowiedzi teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Ocaliva®. Dla chorych z nietolerancją UDCA, terapia lekiem Ocaliva® będzie jedyną dostępną opcją terapeutyczną. [REDACTED]

W konsekwencji finansowanie leku Ocaliva® zapewni chorym w populacji docelowej dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie. [REDACTED]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ocaliva® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Ocaliva® przyczyni się do poprawy sytuacji dorosłych chorych z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA w Polsce.

---

---

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia





Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku 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. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ocaliva® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.

 definiowano populację docelową dla technologii wnioskowanej   
  


3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.
  4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
-

5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz alternatywnej opcji terapeutycznej (BSC – kontynuacja leczenia UDCA w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na UDCA lub leczenie objawowe w postaci leczenia przeciwświądowego (cholestyramina) w przypadku nietolerancji UDCA).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest zarówno brak alternatywnej skutecznej technologii w rozważanym wskazaniu, a co za tym idzie szybkie osiągnięcie zakładanych udziałów w rynku przez technologię wnioskowaną, a także fakt, że lek Ocaliva® byłby finansowany w ramach *Programu lekowego*, który precyzyjnie określa standard terapeutyczny, a także ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny<sup>1</sup>)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

### 2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych u dorosłych

- ⊕ z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA oraz

---

<sup>1</sup> Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

---

- ⊕ z niedostateczną odpowiedzią na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia.

W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.2).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach:

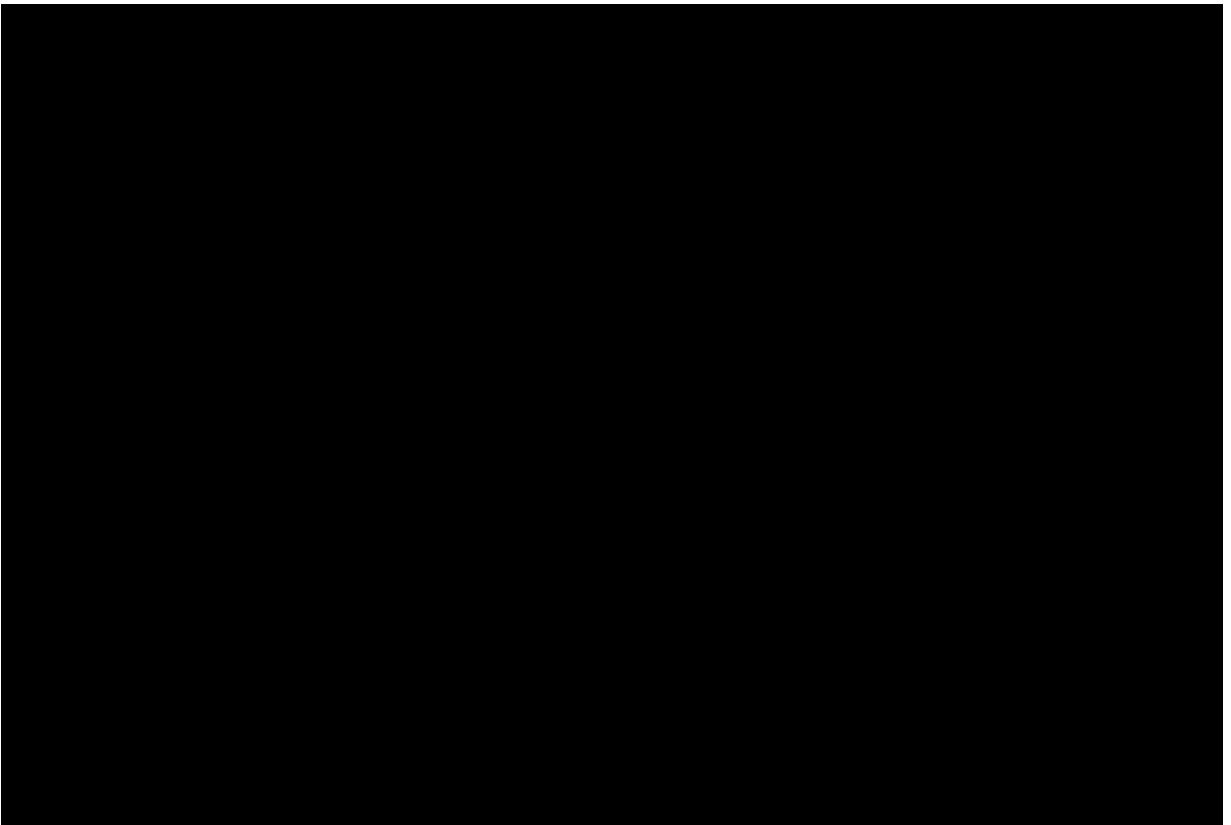
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Rysunek 1.

#### Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



---

## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zgodnie z *ChPL Ocaliva*®, kwas obetycholowy 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.

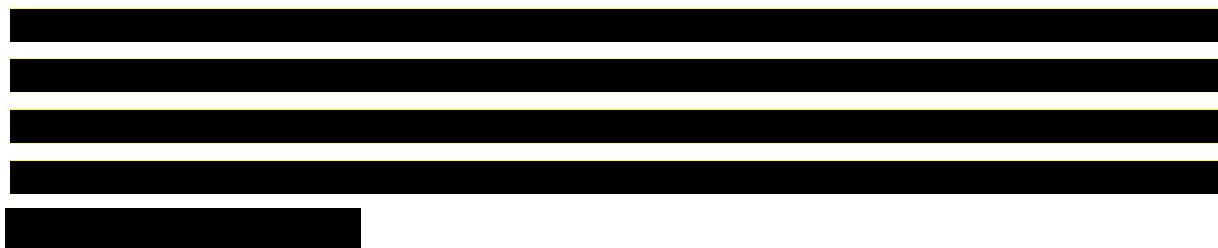
#### 2.5.1.1. Chorzy na PBC

Według dostępnych danych epidemiologicznych chorobowość pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych zróżnicowana jest geograficznie oraz ze względu na płeć, z przewagą występowania u kobiet. Ponadto, pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych uznaje się za chorobę rzadką według kryteriów Unii Europejskiej (<5 chorych na 10 000 osób), oraz bardzo rzadko występującą u osób poniżej 25. roku życia [Invernizzi 2017, BSG 2018].

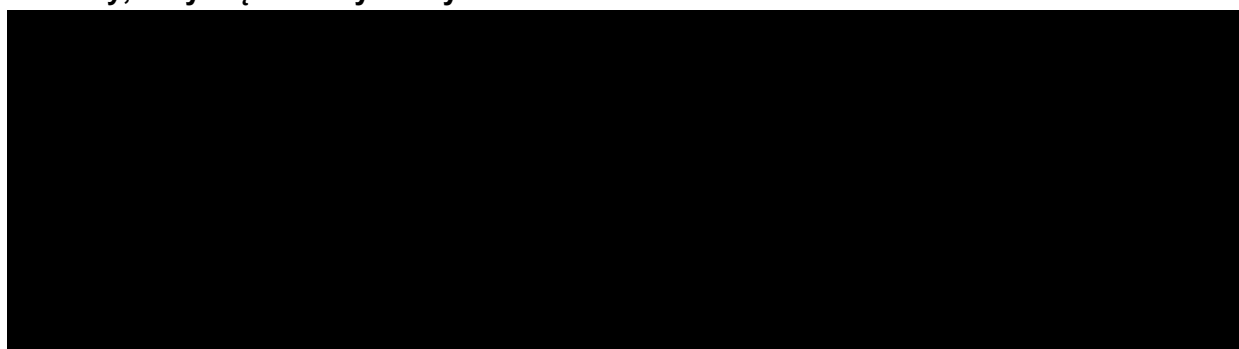
W literaturze dotyczącej epidemiologii chronicznych chorób wątroby zebrano doniesienia dotyczące zapadalności oraz chorobowości PBC wśród mieszkańców różnych krajów [Wong 2019]. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami zapadalność na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych wynosi od 0,23 do 3,20 przypadków na 100 000 osób rocznie (średnio ok. 1,72), natomiast występowanie PBC odnotowuje się u 1,9 - 40,2 przypadków na 100 000 osób (średnio ok. 13,27), oraz u 2,69 – 25,1 przypadków na 100 000 osób (średnio ok. 13,90) w krajach europejskich [Wong 2019]. Podkreśla się także wzrastającą częstość występowania PBC.


W *BIA Prousan 2015* autorzy przedstawiają określoną przez eksperta klinicznego chorobowość PBC w Polsce wynoszącą 150 – 300 przypadków na 1 mln mieszkańców. Dodatkowo, we wspomnianej analizie ekspert wskazuje także, iż 70% chorych jest w początkowym stadium pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych [BIA Prousan 2015]. W analizie weryfikacyjnej dla tego leku analitycy AOTMiT podają także, że według danych NFZ w 2014 r. było 1 699 chorych na PBC [AWA Prousan 2015].

---



**Tabela 1.**  
**Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, dotyczące liczby chorych na PBC w Polsce**



Wykorzystując powyższe dane dotyczące chorobowości (na podstawie ankiety oraz literatury: *BIA Prousan 2015, Wong 2019*), a także najbardziej aktualne dane dotyczące liczby ludności Polski - 38 265 000 osób w 2020 r. [Dane GUS], oszacowano, że liczba chorych na PBC w Polsce może aktualnie wynosić 

Zważywszy na doniesienia literaturowe, iż nieliczne są przypadki występowania pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych u dzieci, możemy przyjąć, że oszacowana liczba chorych stanowi wszystkich dorosłych chorych na PBC.

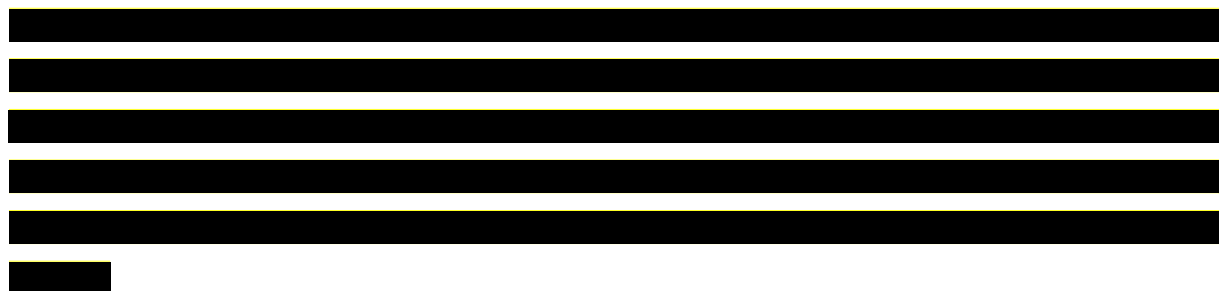
#### **2.5.1.1. Chorzy na PBC z niedostateczną odpowiedzią na UDCA oraz nietolerancją UDCA**

Według dostępnych wytycznych dotyczących pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, leczenie należy rozpocząć od zastosowania UDCA. Część chorych nie wykazuje jednak dostatecznej odpowiedzi na terapię, a część wykazuje całkowitą nietolerancję UDCA.

W literaturze można odnaleźć dane dotyczące odsetka chorych, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na terapię UDCA. W zależności od doboru kryterium oceny odpowiedzi na tę terapię, odsetki wynoszą od 25 do 50%. Najczęściej wykorzystywanymi oraz uznanymi za najbardziej wiarygodne kryteriami oceny skuteczności terapii UDCA są

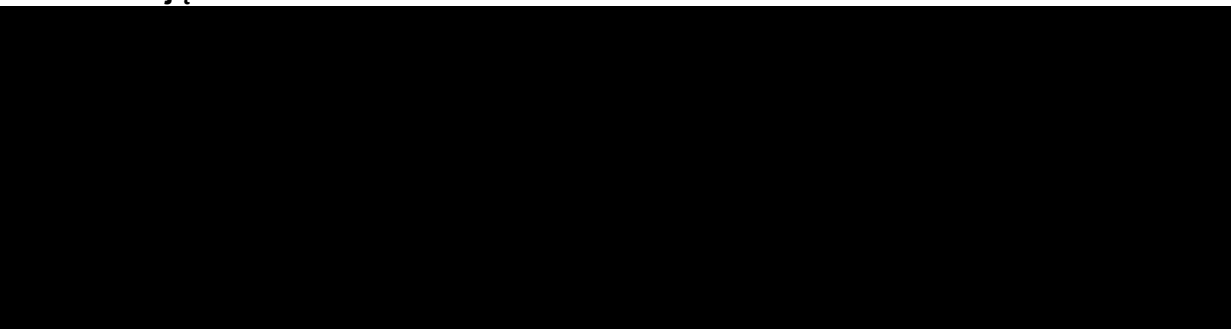


aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) oraz stężenie bilirubiny [EASL 2017]. W badaniu *POISE* przeprowadzonym w celu określenia skuteczności OCA, jednym z kryterium włączenia do badania (niedostateczna odpowiedź UDCA) była aktywność ALP  $>1,67 \times \text{GGN}^2$  i/lub stężenie bilirubiny  $<2 \times \text{GGN}$ . W jednym z badań, w metaanalizie przeprowadzonej z wykorzystaniem danych z długiego czasu obserwacji (mediana 7,3 lat) na grupie 4 845 pacjentów z różnych ośrodków, przeanalizowano poziomy aktywności ALP i stężenia bilirubiny. W grupie 3 710 chorych, dla których zbadano poziom ALP, wyodrębniono podgrupę 1 479 chorych, czyli ok. 40%, która osiągnęła poziom ALP  $>1,67 \times \text{GGN}$  [Lammers 2014]. Według opinii ekspertów klinicznych przedstawionej w zagranicznych rekomendacjach dla leku Ocaliva®, odsetek chorych na PBC, którzy nie wykazują odpowiedzi na terapię UDCA wynosi ok. 20-30%, a chorzy którzy wykazują nietolerancję na kwas ursodeoksycholowy stanowią 5-10% chorych [NICE 2017]. W badaniu *POISE* grupa chorych, którzy nie przyjmowali UDCA stanowiła 7% ze wszystkich włączonych do badania pacjentów. Według dostępnych danych literaturowych, grupa chorych z nietolerancją terapii UDCA, stanowi 3-5% chorych na PBC [Invernizzi 2017].



#### Tabela 2.

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, dotyczące liczby chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA w Polsce



<sup>2</sup> ALP - ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza zasadowa, GGN – górna granica normy

Ze względu na to, iż wnioskowana populacja dotyczy jedynie dorosłych chorych, na podstawie *Statystyk NFZ* oraz *danych refundacyjnych* zmniejszono wyznaczoną populację o wartość odsetka chorych leczonych UDCA w przedziale wiekowym 0-18 lat. Na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* z roku 2020 oraz danych refundacyjnych NFZ (rok 2020) wyznaczono odsetek chorych w przedziale wiekowym 0-18 lat stosujących lek Ursocam® (3,81% wszystkich chorych stosujących Ursocam®) oraz stosujących lek Prousan® (3,26% wszystkich chorych stosujących Prousan®). Należy podkreślić, iż nieliczne są przypadki występowania pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych u dzieci, niemniej jednak ze względu na dodatkowe wskazanie dla leku Prousan® - zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (dzieci i młodzież) uznano za zasadne ograniczenie całkowitej populacji chorych leczonych UDCA do populacji dorosłych chorych leczonych UDCA. Uwzględniono odsetek 3,81%.

### Podsumowanie

Zakres chorobowości na PBC wykorzystany do szacowania populacji, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana, w wariancie maksymalnym

Chorych w początkowym stadium PBC oraz chorych na PBC z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją UDCA oszacowano na podstawie odsetków znajdujących się odpowiednio w *BIA Prousan®* (70%) ora

Populację w wariancie maksymalnym ograniczono również uwzględniając jedynie dorosłych chorych (na podstawie danych refundacyjnych i statystyk NFZ dla leku Ursocam około 3,81% chorych stanowią dzieci wśród chorych z PBC).

Wariant minimalny populacji w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana bazuje na chorobowości przedstawionej w publikacji *Wong 2019*. Według tego źródła, chorobowość na PBC mieści się w granicach 2,69 – 25,1 przypadków na 100 000 osób dla krajów europejskich, co daje średnią 13,9 przypadków na 100 000 osób (średnia zbliżona do wskaźnika przedstawionego dla krajów bliskich geograficznie Polsce). Liczbę chorych na PBC

z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją UDCA oszacowano uwzględniając odsetek chorych [redacted]

Populację w wariacie minimalnym ograniczono również uwzględniając jedynie dorosłych chorych (na podstawie danych refundacyjnych i statystyk NFZ dla leku Ursocam około 3,81% chorych stanowią dzieci wśród chorych z PBC).

Uwzględniając liczebność populacji dorosłych chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych oraz odsetek chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA oszacowano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce, wynosi ok. [redacted] (Tabela 3). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

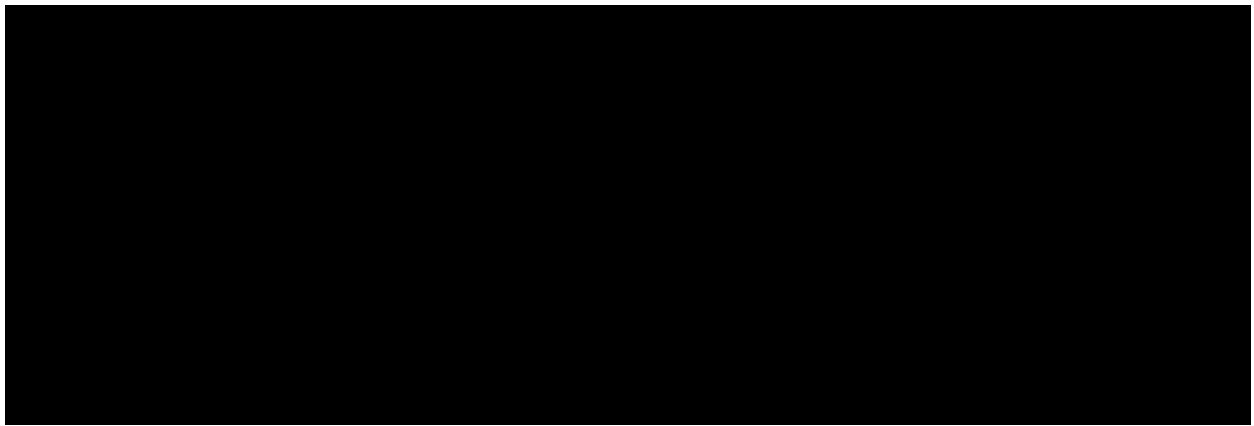
**Tabela 3.**  
**Oszacowana liczba chorych na PBC nieodpowiadających na terapię UDCA oraz z nietolerancją UDCA na podstawie danych epidemiologicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz danych literaturowych**

Grupa chorych	Oszacowanie na danych epidemiologicznych – wariant minimalny	Oszacowanie na danych epidemiologicznych – wariant maksymalny
Chorzy na PBC	[redacted]	[redacted]
Dorośli chorzy na PBC z niedostateczną odpowiedzią na terapię UDCA oraz z nietolerancją UDCA	[redacted]	[redacted]

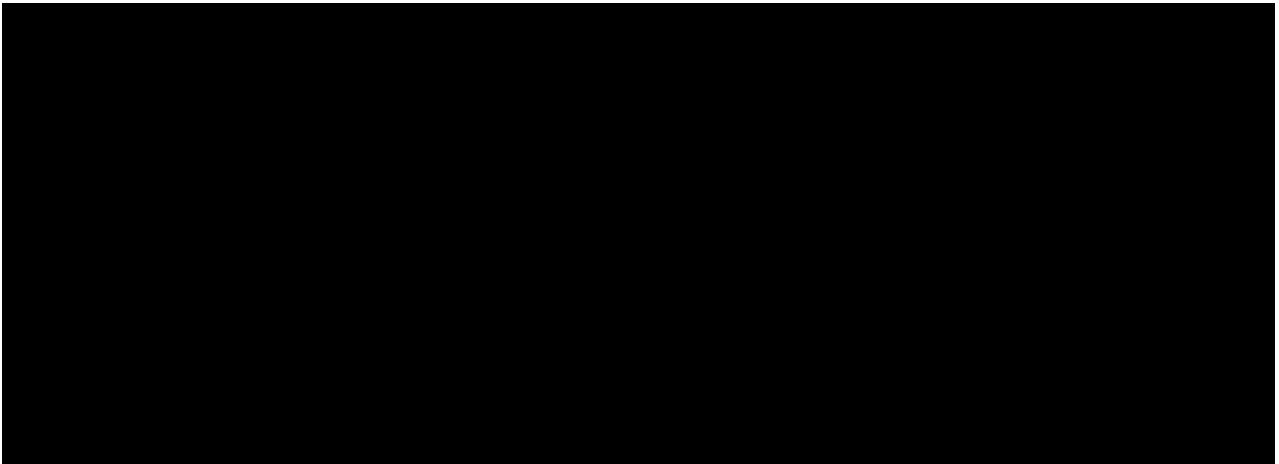
### 2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Ocaliva*®. 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. Dodatkowo w kryteriach włączenia do projektu *Programu lekowego* zawarto poziom nieprawidłowego ALP lub bilirubiny całkowitej. Przyjęto jednak, że większość chorych z rozpoznaniem PBC będzie wyróżniała się określonym w zapisach programu stężeniem przynajmniej jednego ze wspomnianych markerów biochemicznych i kryterium to nie będzie

ograniczało analizowanej populacji. W kryteriach włączenia do projektu *Programu lekowego* pojawił się również zapis, iż chorzy dodatkowo muszą mieć również udokumentowaną niedostateczną odpowiedź na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancje lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia. W związku z powyższym, aby określić populację chorych, która kwalifikowałaby się do leczenia wnioskowaną technologią zgodnie z projektem *Programu lekowego*, przeprowadzono dodatkowe badanie ankietowane, które opisano w załączniku 8.5.

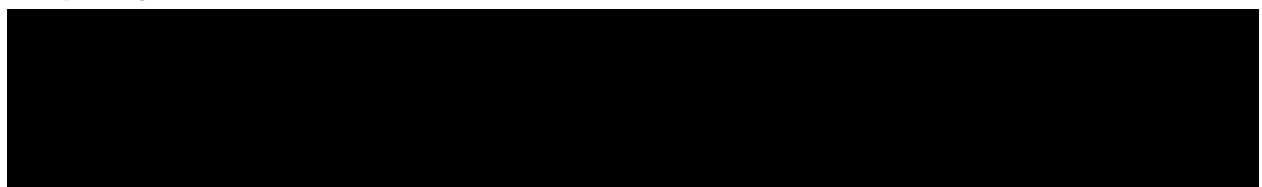


**Tabela 4.**  
**Oszacowanie populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego**

A large black rectangular redaction covering the content of the table.

Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5.**  
**Populacja docelowa, wskazana we wniosku**

A large black rectangular redaction covering the content of the table.

### **2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana**

Obecnie lek Ocaliva® nie jest w Polsce stosowany.

### **2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Oszacowanie udziału populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną określono na podstawie przeprowadzonego dodatkowo badania ankietowego (ankieta przeprowadzona po zmianach programowych w 2022 roku) (załącznik 8.5.).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych odsetków.

**Tabela 6.**  
**Oszacowanie odsetka chorych, którzy zaczną stosować OCA spośród wszystkich chorych kwalifikujących się do projektu *Programu lekowego*, w oparciu o wyniki badania ankietowego**

Uwzględniając te założenia oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

**Tabela 7.**  
**Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana**

--

Wielkość dostaw kwasu obetycholowego (Ocaliva®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.).

### **2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją**

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji Ocaliva®, lek ten nie będzie stosowany.

### **2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach**

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	[REDACTED]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 66 ust. 1 pkt 4

## 2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych;
- ⊗ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby (CC);
- ⊗ koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby (DC);
- ⊗ koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC);
- ⊗ koszty przeszczepienia wątroby;
- ⊗ koszty opieki potransplantacyjnej.

---

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej i komparatora oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

### **2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej i komparatora**

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatora konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

#### **2.6.1.1. Dawkowanie**

##### **OCA**

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ocaliva®* określono, że w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych kwas obetycholowy u dorosłych chorych podawany jest w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii w dawce 5 mg lub 10 mg raz na dobę (równoległe przyjmowanie UDCA nie wpływa na konieczność modyfikacji dawki OCA). W analizie podstawowej przyjęto, iż dawka 5 mg raz na dobę stosowana jest w początkowym okresie 6. miesięcy, następnie w przypadku dobrego tolerowania (u chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej i/lub całkowitej bilirubiny) dawka zostaje zwiększona do 10 mg raz na dobę (48% chorych na podstawie badania *POISE*), natomiast w innym przypadku kontynuowana jest dawka 5 mg na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 2.7.

##### **UDCA**

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Proursan®* określono, że w analizowanym wskazaniu UDCA podawany jest w dawce 12-16 mg/kg masy ciała na dobę, 13-15 mg/masy ciała na dobę zgodnie z *Wytycznymi 2013, ChPL Ursopo®* oraz 5-10 mg/kg masy ciała na dobę na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursocam®*. Dawkowanie wskazane w *ChPL Proursan, ChPL Ursoxyn* oraz w *Wytycznych 2013* było

---



---

zbliżone do stosowanego u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W *ChPL Proursan* oraz *ChPL Ursoxyn* przedstawiono zalecane dawkowanie w przeliczeniu na tabletki przyjmowane na dobę. Dla chorych z masą ciała wynoszącą od 63 do 78 kg zalecana liczba tabletek UDCA 250 mg wynosi 4 na dobę. W analizie podstawowej przyjęto, iż chory stosuje 4 tabletki UDCA 250 mg na dobę lub 3 tabletki UDCA 300 mg na dobę (przy uwzględnieniu średniej masy ciała chorych z badania *POISE*, która wynosi 69,8 kg, na podstawie 217 pacjentów).

W szacowaniu średniego dawkowania uwzględniono udziały poszczególnych prezentacji, proporcjonalne do liczby refundowanych mg dla danej prezentacji, na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*, które przedstawiono w załączniku 8.1. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 2.7.

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

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

## **CHOLESTYRAMINA**

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

Nie odnaleziono rozbieżności, między uwzględnionymi w raporcie wytycznymi, w dawkowaniu cholestyraminy w podanych wskazaniach. Zalecana dawka cholestyraminy to 4 - 16 g na dobę (po 4 g w jednym podaniu), natomiast maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 g. Ponadto, aby uniknąć interakcji cholestyraminy z innymi lekami, należy ją przyjmować oddzielnie z UDCA (4 godziny przed UDCA lub 1 godzinę po UDCA) oraz 20 minut przed posiłkiem.

---

---

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

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

### RIFAMPICYNA

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

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

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

### SERTRALINA

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

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

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

---

## GABAPENTYNA

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

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 9.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

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

### 2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek Ocaliva® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek (Ocaliva® 5 mg oraz Ocaliva® 10 mg) po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. [REDACTED]

[REDACTED]

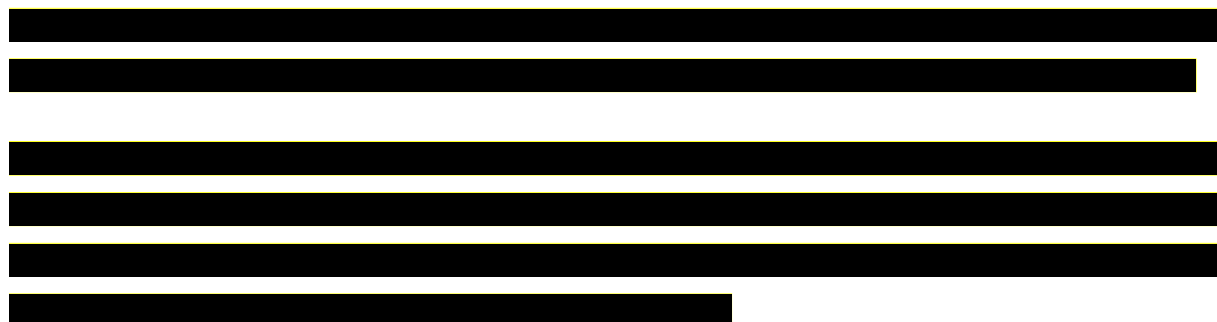
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]




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

**Tabela 10.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**



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

**Tabela 11.**  
**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**



---

## 2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatora

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

## 2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach<sup>3</sup>. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego, 1/12 populacji po upływie jednego miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w pierwszym miesiącu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii (4 cykli w modelu), w drugim roku koszt od 12 do 24 miesiąca terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 6 miesięcy terapii w modelu (2 cykli w modelu), a w drugim roku BIA koszt od 6 do 18 miesiąca (4 cykli w modelu) itd.

W tabelach poniżej na przykładzie terapii kwasem obetycholowym przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Pierwsza tabela przedstawia koszty rocznej terapii chorego wnioskowaną technologią w zależności od okresu rozpoczęcia

---

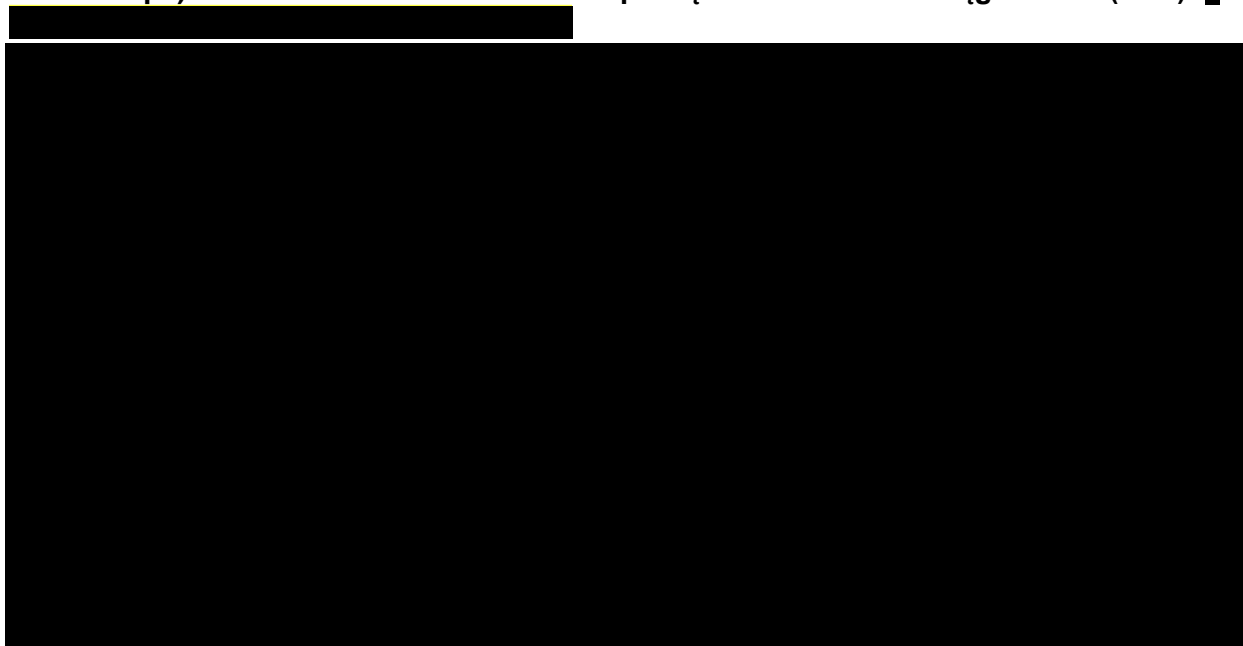
<sup>3</sup> Cykl modelowania określony w analizie ekonomicznej równy jest trzy miesiące. W związku z tym, iż w niniejszej analizie uwzględniono, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach, koszty w cyklu z modelowania analizy ekonomicznej dzielono przez 3.

---

leczenia (odpowiedni miesiąc roku), kolejne przedstawiają średnie koszty roczne dla wnioskowanej technologii i komparatora.

**Tabela 12.**

**Koszty ponoszone w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN)**

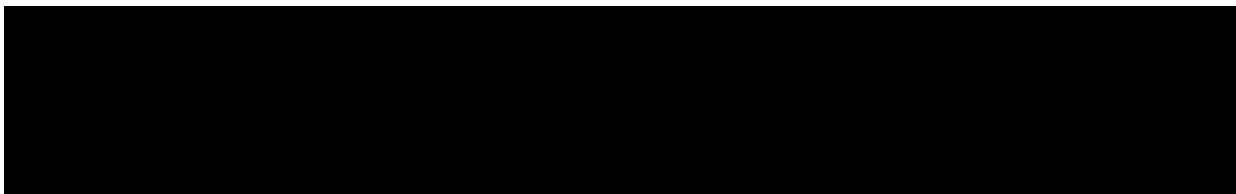
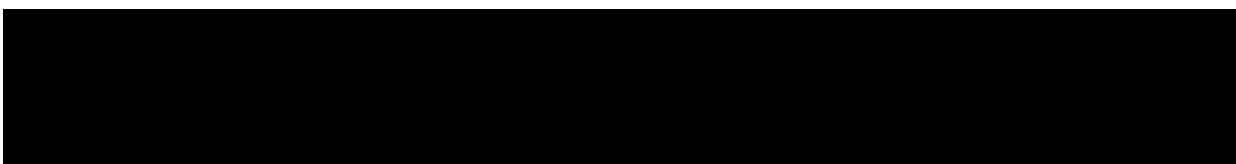


W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono moment, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające równomierną, rozłożoną w czasie kwalifikację chorych do leczenia) w trakcie horyzontu czasowego analizy. Kolejne kolumny reprezentują koszt jaki ponosi chory w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1. roku terapii. Średni roczny koszt leczenia chorego został policzony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 2. kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego w kolumnie dla odpowiedniego roku leczenia. Średnie koszty roczne (1. i 2. roku terapii) ponoszone w zależności od roku rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**

**Koszty ponoszone w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)**



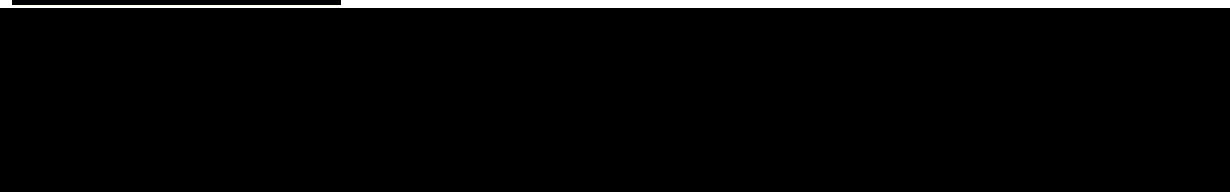


rozpoczynającego terapię w 1. roku BIA, ponoszony w drugim roku horyzontu czasowego BIA itd.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii kwasem obetycholowym w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii, u chorych w populacji docelowej.

**Tabela 14.**

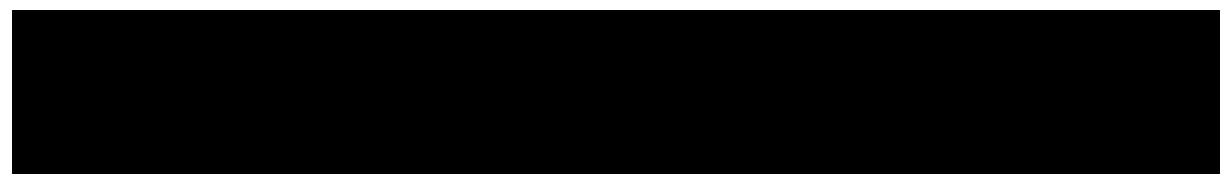
**Koszty ponoszone w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)**



W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Ocaliva® w terapii kwasem obetycholowym, u chorych w populacji docelowej.

**Tabela 15.**

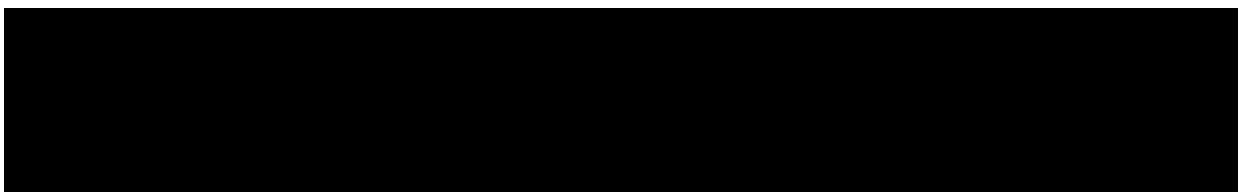
**Koszty ponoszone na lek Ocaliva® w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)**



**Tabela 16.**

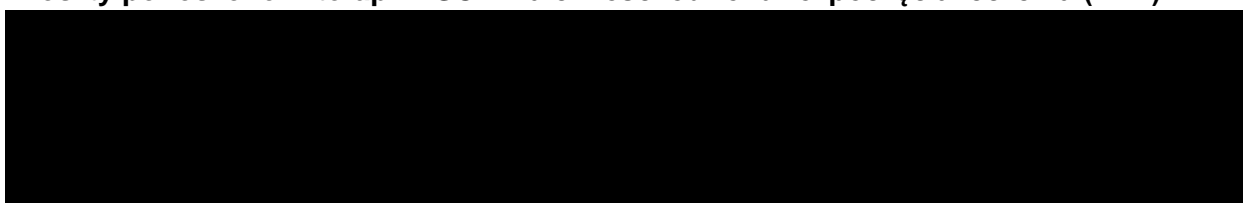
**Koszty ponoszone na lek Ocaliva® w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)**



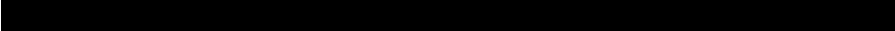


W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii BSC u chorych w populacji docelowej.

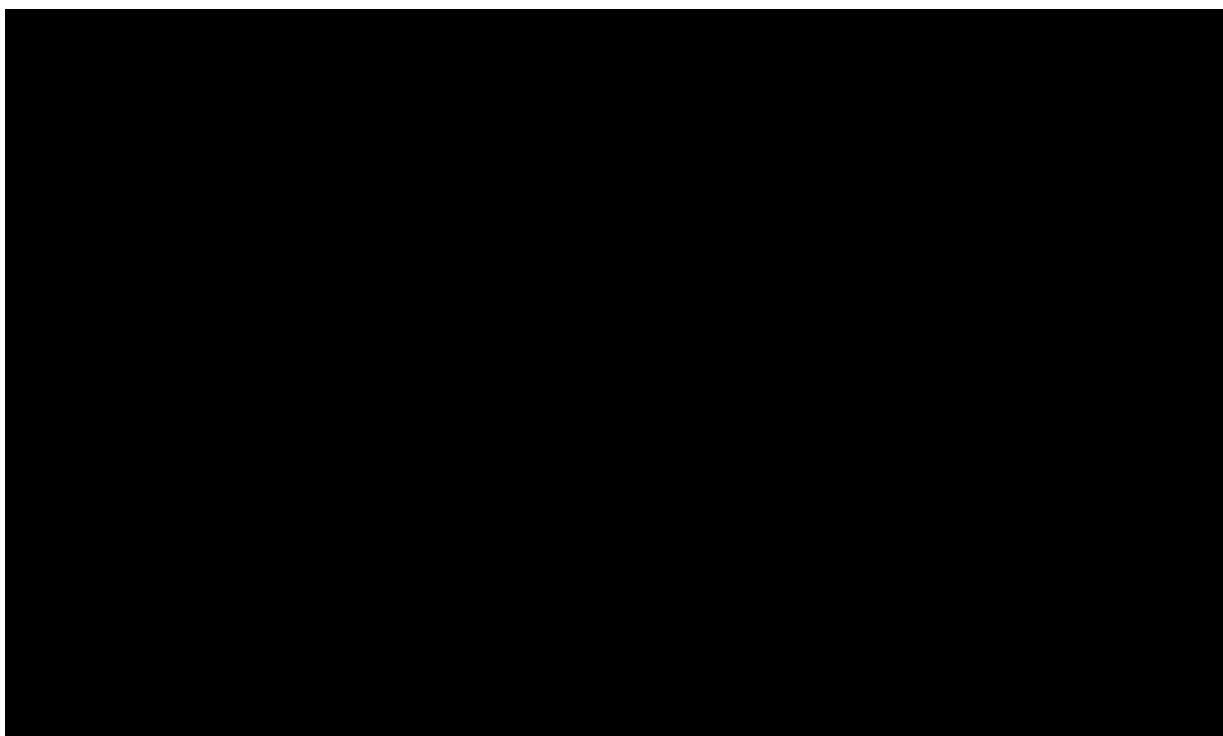
**Tabela 17.**  
**Koszty ponoszone w terapii BSC w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)**



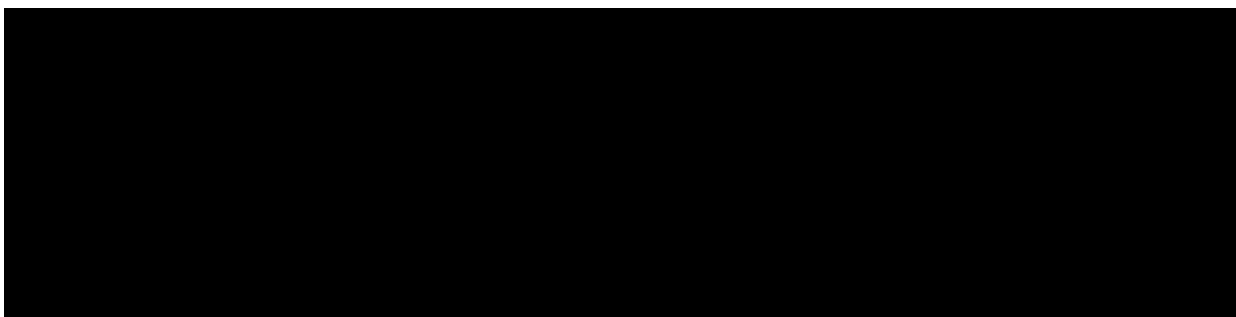
#### **2.6.4. Podsumowanie kosztów**

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólne  w cyklu trzy miesięcznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
**Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w cyklu trzy miesięcznym**







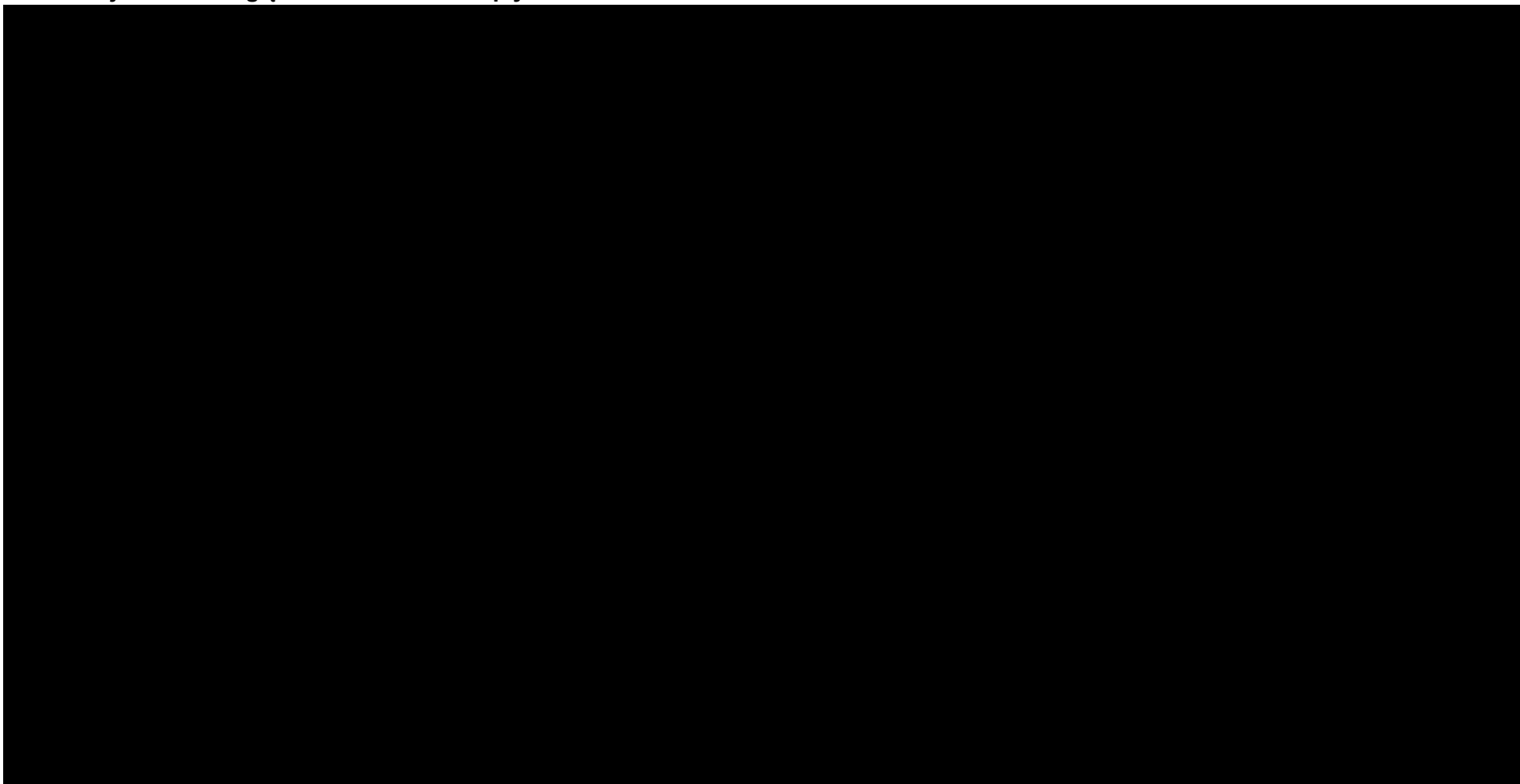
\*koszt jednorazowy

\*\*koszt tylko w perspektywie wspólnej

## **2.7. Podsumowanie danych wejściowych**

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet**



---

## 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

W celu oszacowania wydatków budżetowych w rozpatrywanym horyzoncie analizy wykorzystano stworzony na potrzeby *Analizy ekonomicznej* model Markowa, uwzględniający porównanie leczenia OCA stosowanego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii (u chorych z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego) względem stosowania UDCA lub stosowania leczenia objawowego (w przypadku chorych z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego). Stworzony w ramach *Analizy ekonomicznej* model uwzględnia występowanie stanów specyficznych dla PBC (początkowych stanów rozwoju choroby) oraz dalszych zaawansowanych stanów związanych z rozwojem marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. W modelowaniu uwzględniono, że rozpatrywana interwencja oraz komparator będą stosowane przez określony czas tylko w początkowym stadium PBC (w stanach określonych przez poziom ALP oraz bilirubiny charakteryzujących ryzyko rozwoju choroby). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kolejnymi stanami w modelu zostały określone na podstawie badania *POISE*, przeprowadzonego w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania OCA oraz danych literaturowych (dla zaawansowanych stanów rozwoju choroby). W ramach szacowania wydatków budżetowych założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia (w interwałach miesięcznych, która co prawda stanowi pewne uproszczenie, jednak pozwala przybliżyć rzeczywisty sposób kwalifikacji chorych oraz wdrażanie nowej praktyki klinicznej w realia leczenia w opisywanym wskazaniu) oraz naliczanie kosztów terapii uzależnione od czasu rozpoczęcia leczenia. Rozpatrywane w niniejszej analizie koszty są tożsame z kosztami zastosowanymi w ramach *Analizy ekonomicznej*, z ograniczeniem do rozpatrywanego horyzontu analizy. Dokładna charakterystyka modelowania została zawarta w *Analizie ekonomicznej*.

---

---

### **2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe**

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej oszacowaną dla 1. roku analizy (180) (metoda szacowania populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym została przedstawiona w rozdziale 2.5.2.) oraz koszt stosowania komparatora analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Aktualne wydatki wynoszą około [REDACTED]


Obecnie kwas obetycholowy nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

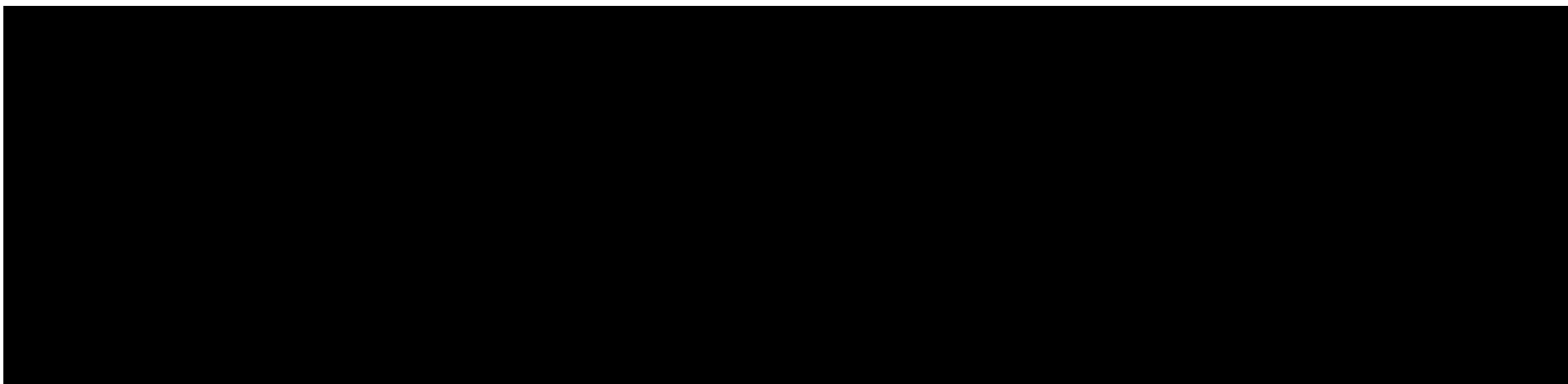
### **2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe**

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono [REDACTED] w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

---

**Tabela 20.**

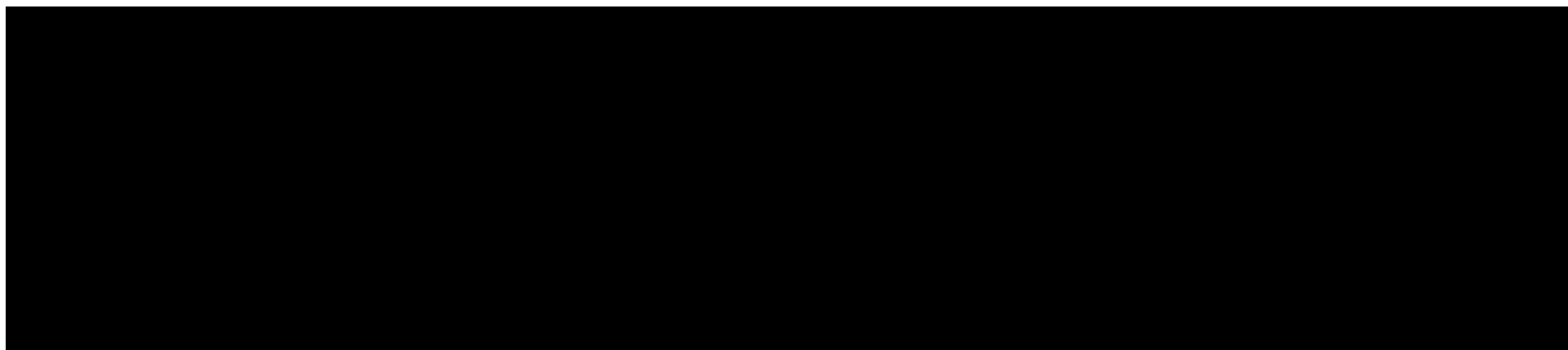
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego** 

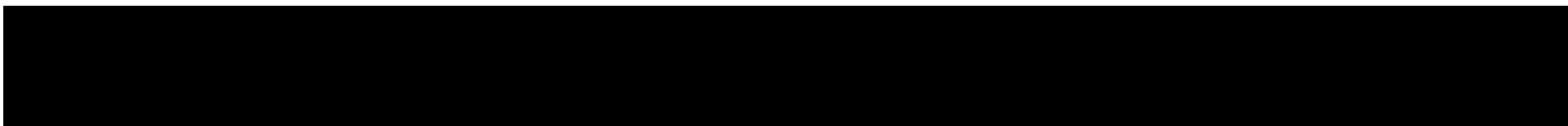


\* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

**Tabela 21.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego** 

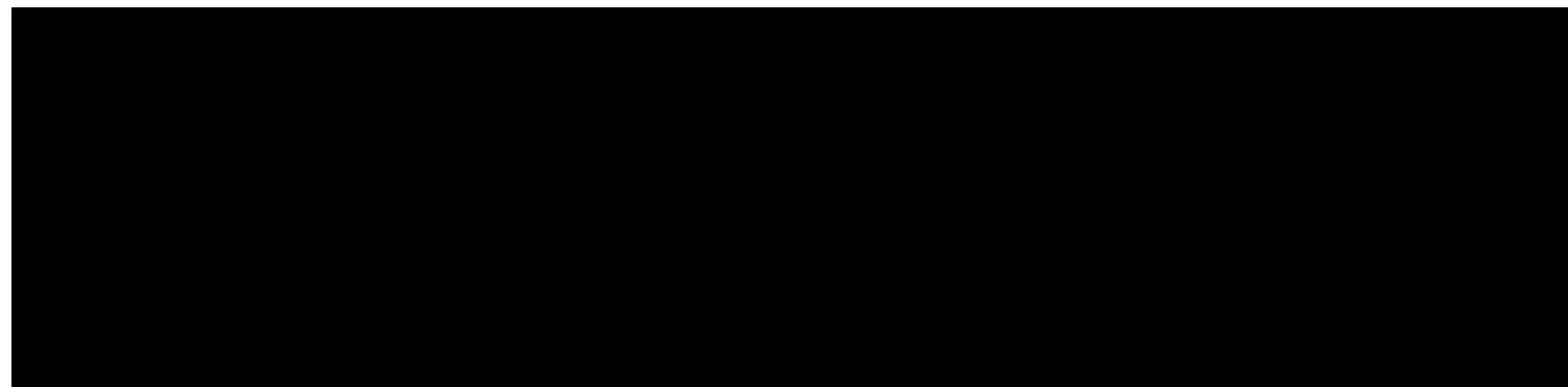




\* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

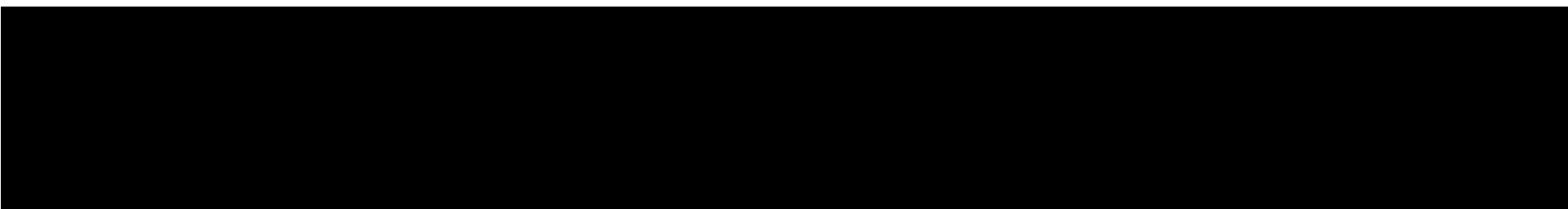
**Tabela 22.**

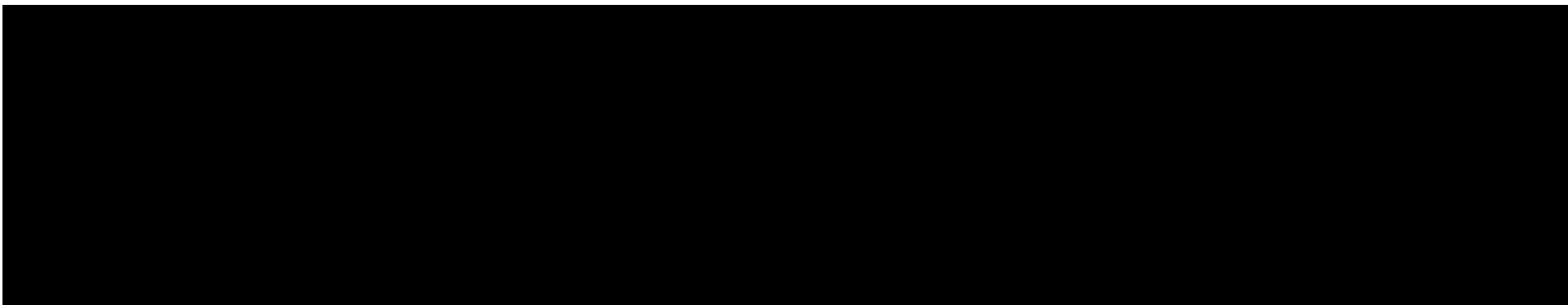
**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej** 



**Tabela 23.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej** 



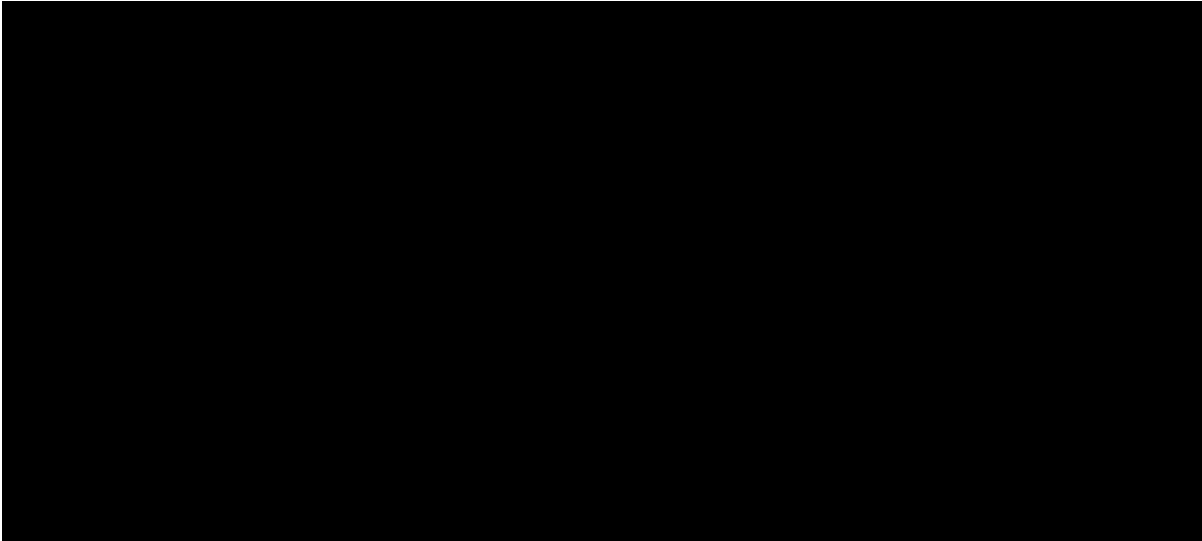


---

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

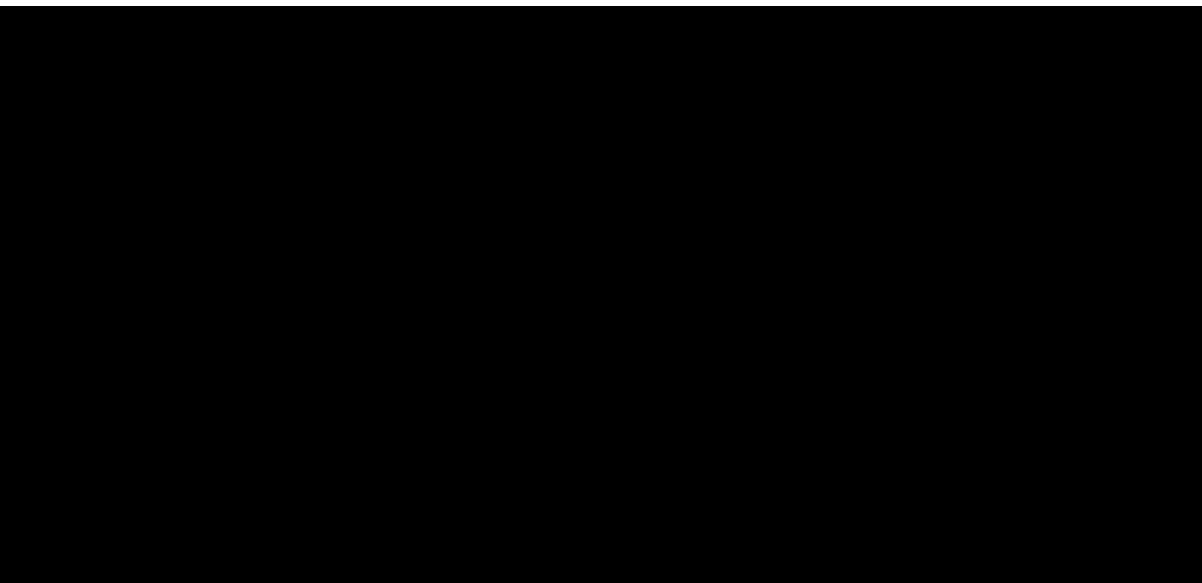
**Rysunek 2.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego ██████████ (PLN)**



**Rysunek 3.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego ██████████ (PLN)**

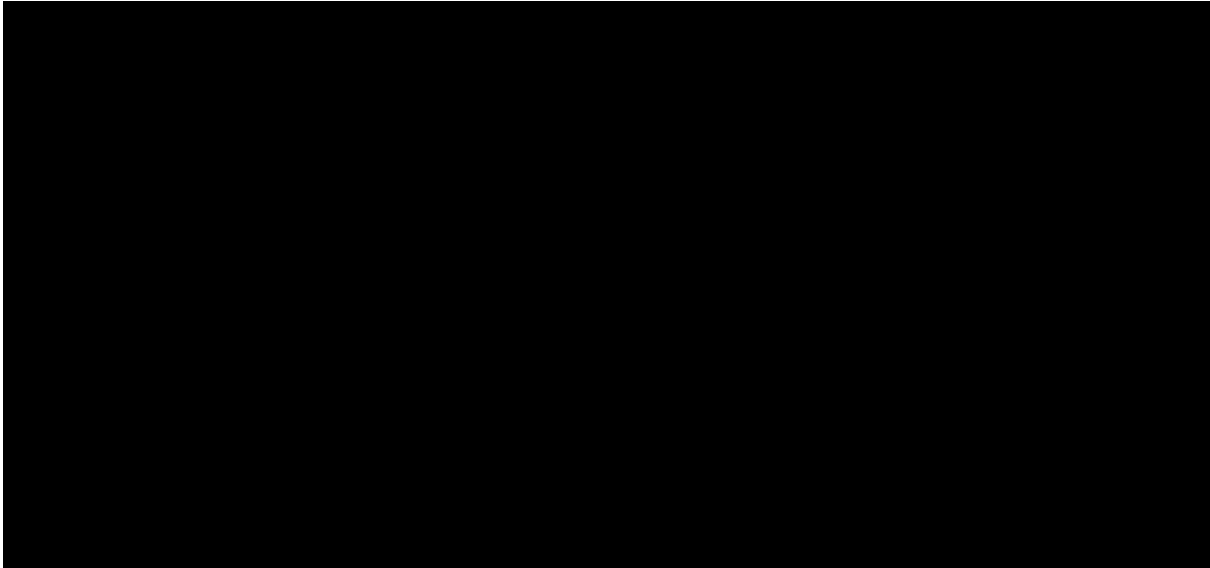




---

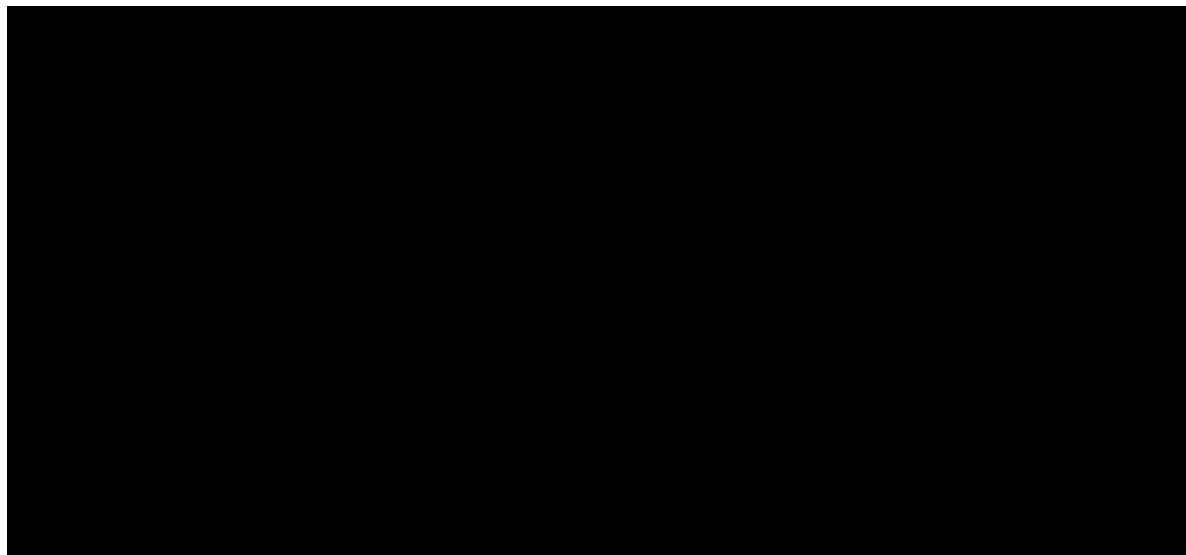
**Rysunek 4.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, ██████████ (PLN)**



**Rysunek 5.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, ██████████ (PLN)**



### **3. Analiza wrażliwości**

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych

---

---

przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7. oraz *Analizie ekonomicznej*.

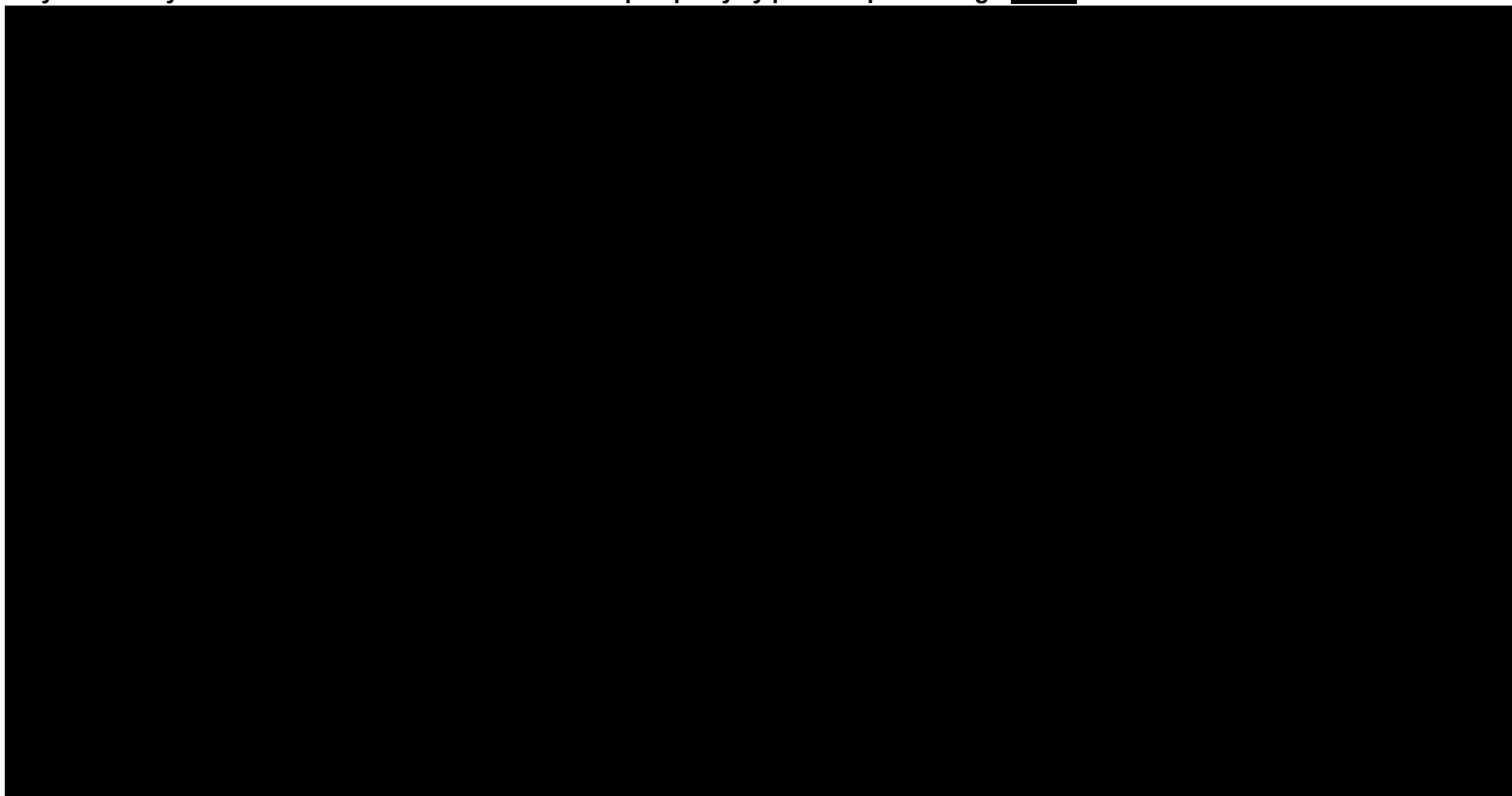
Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

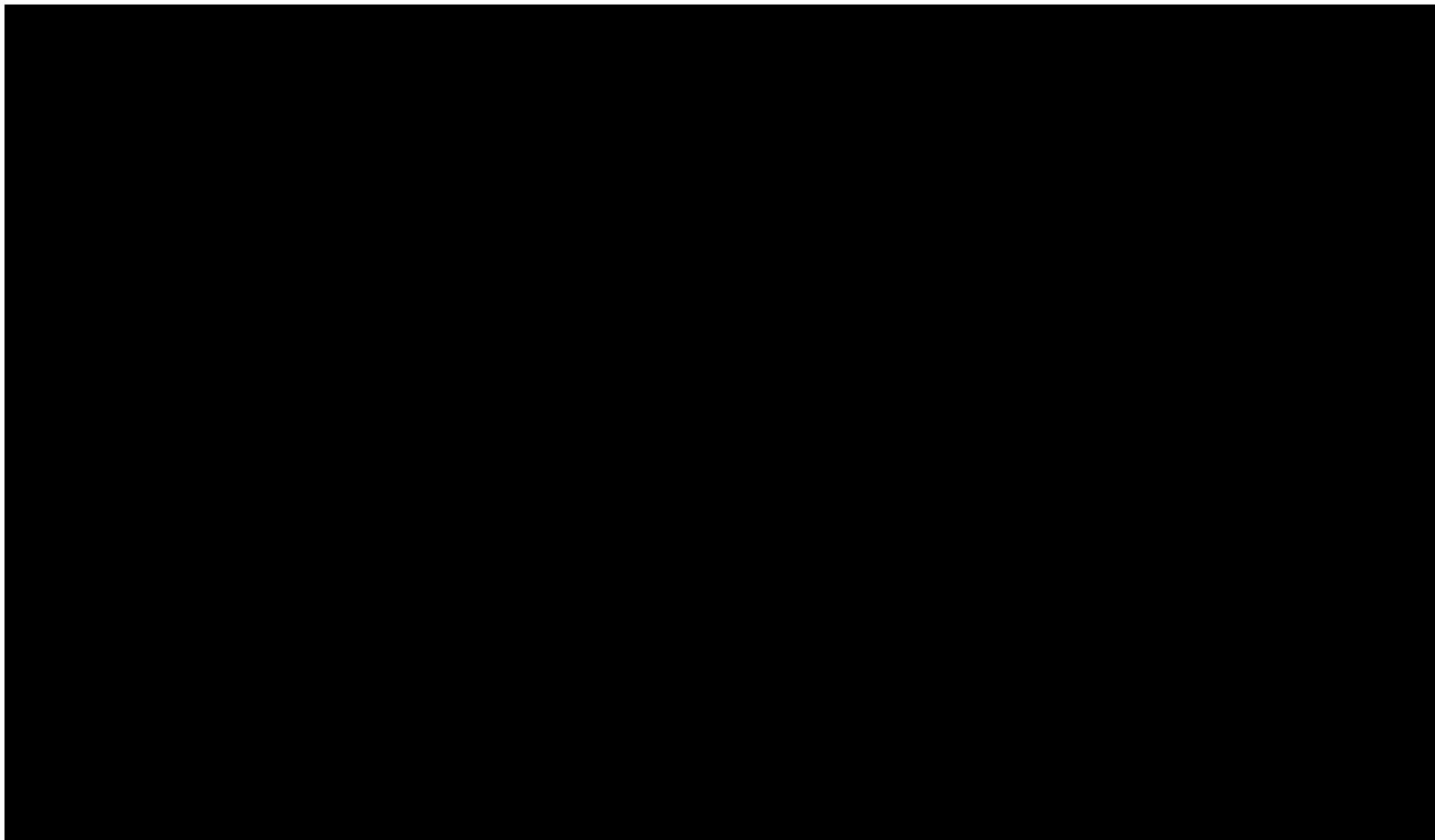
Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

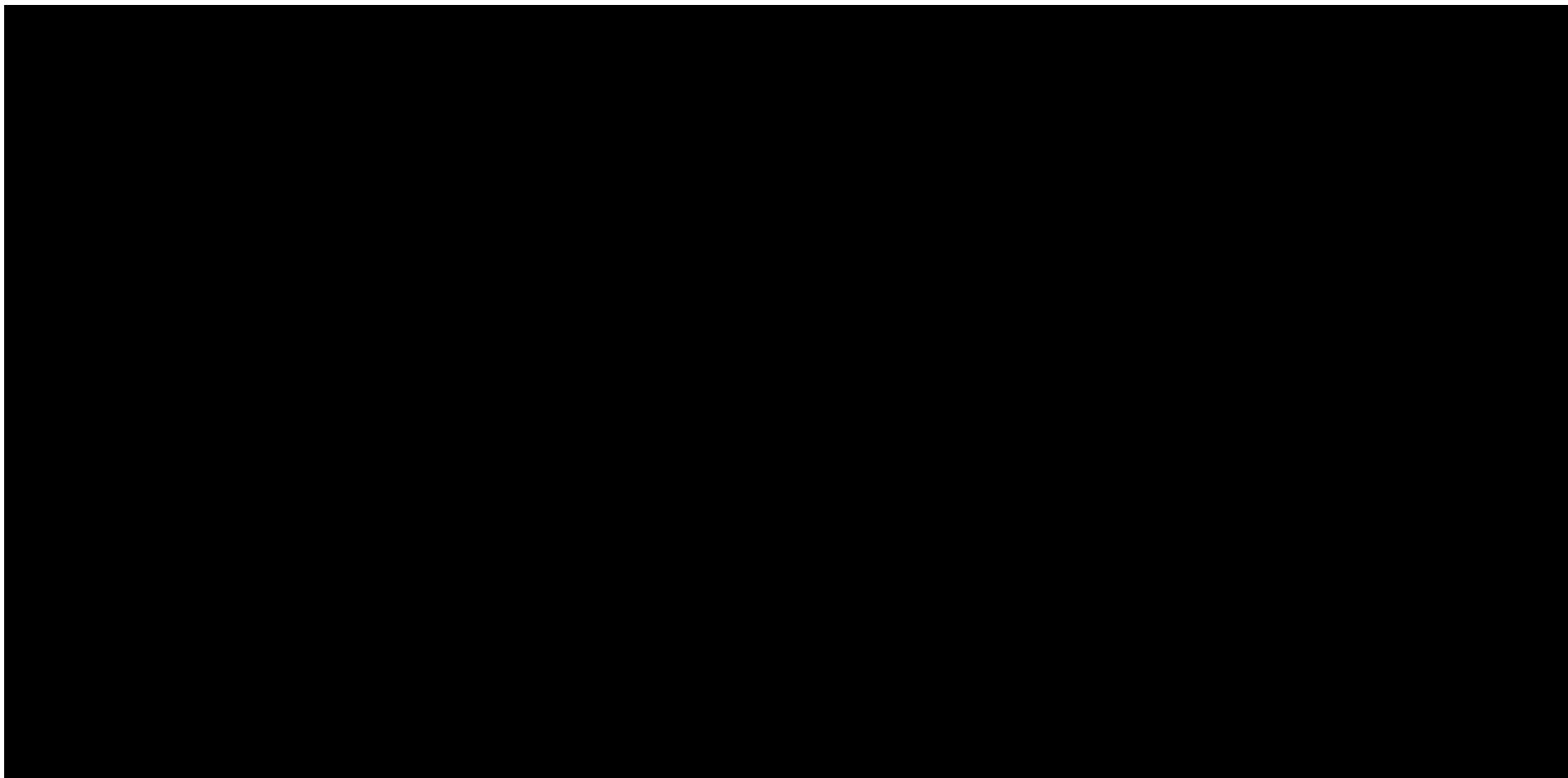
---

**Tabela 24.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego** 



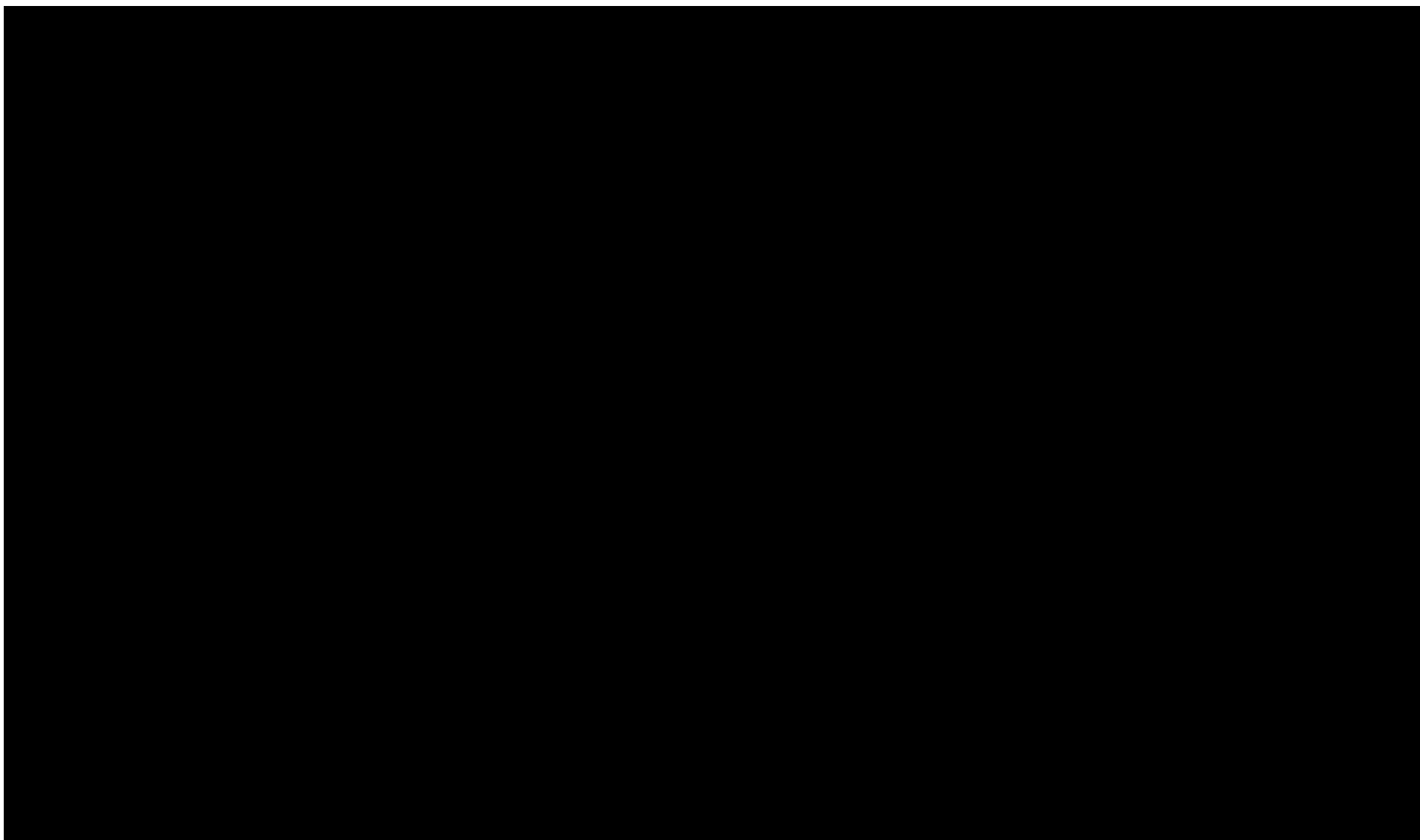


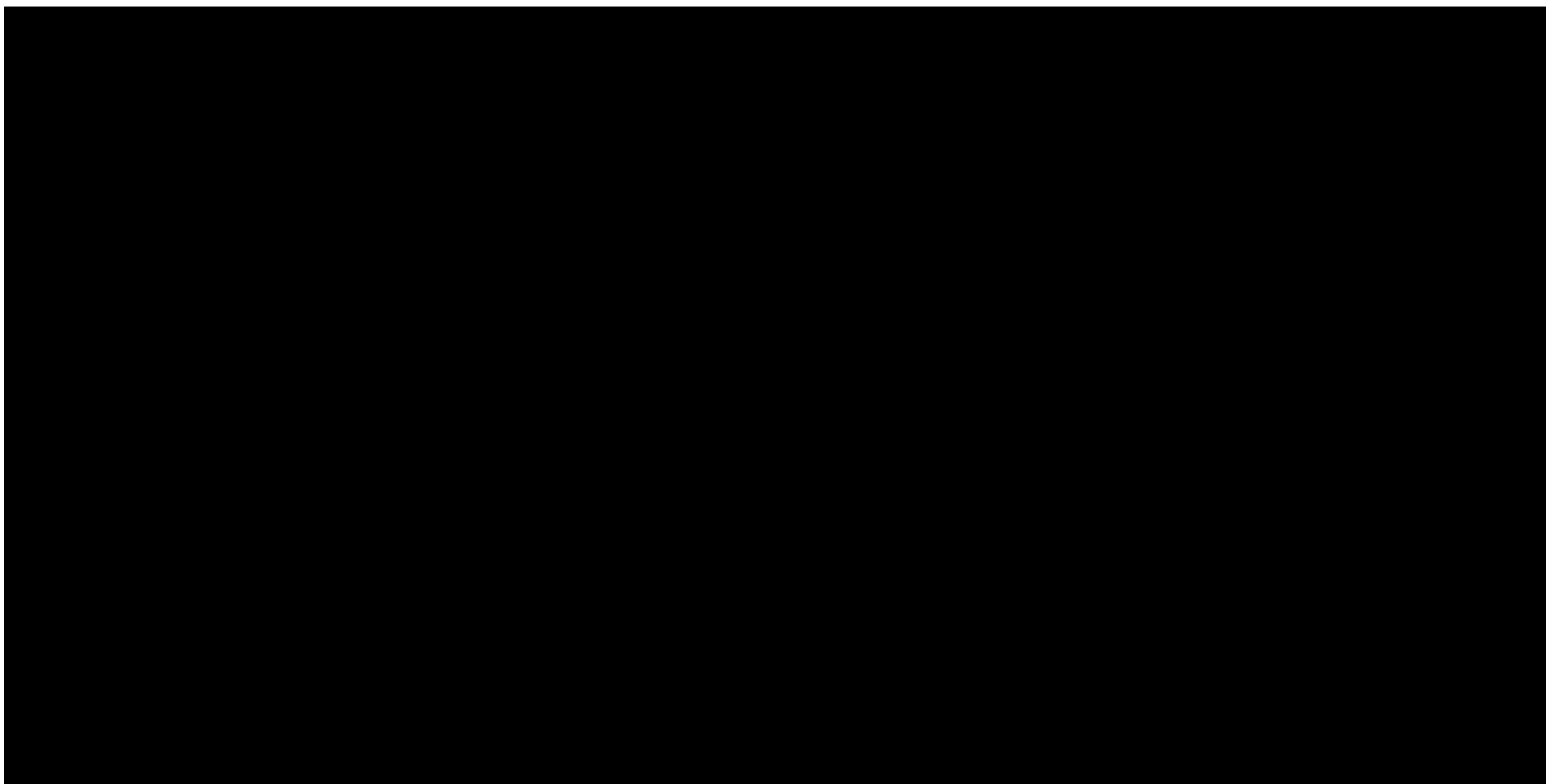


**Tabela 25.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego** 

The table content is completely redacted with a large black rectangle. Only the table's border is visible, showing a grid structure with approximately 5 columns and 10 rows.

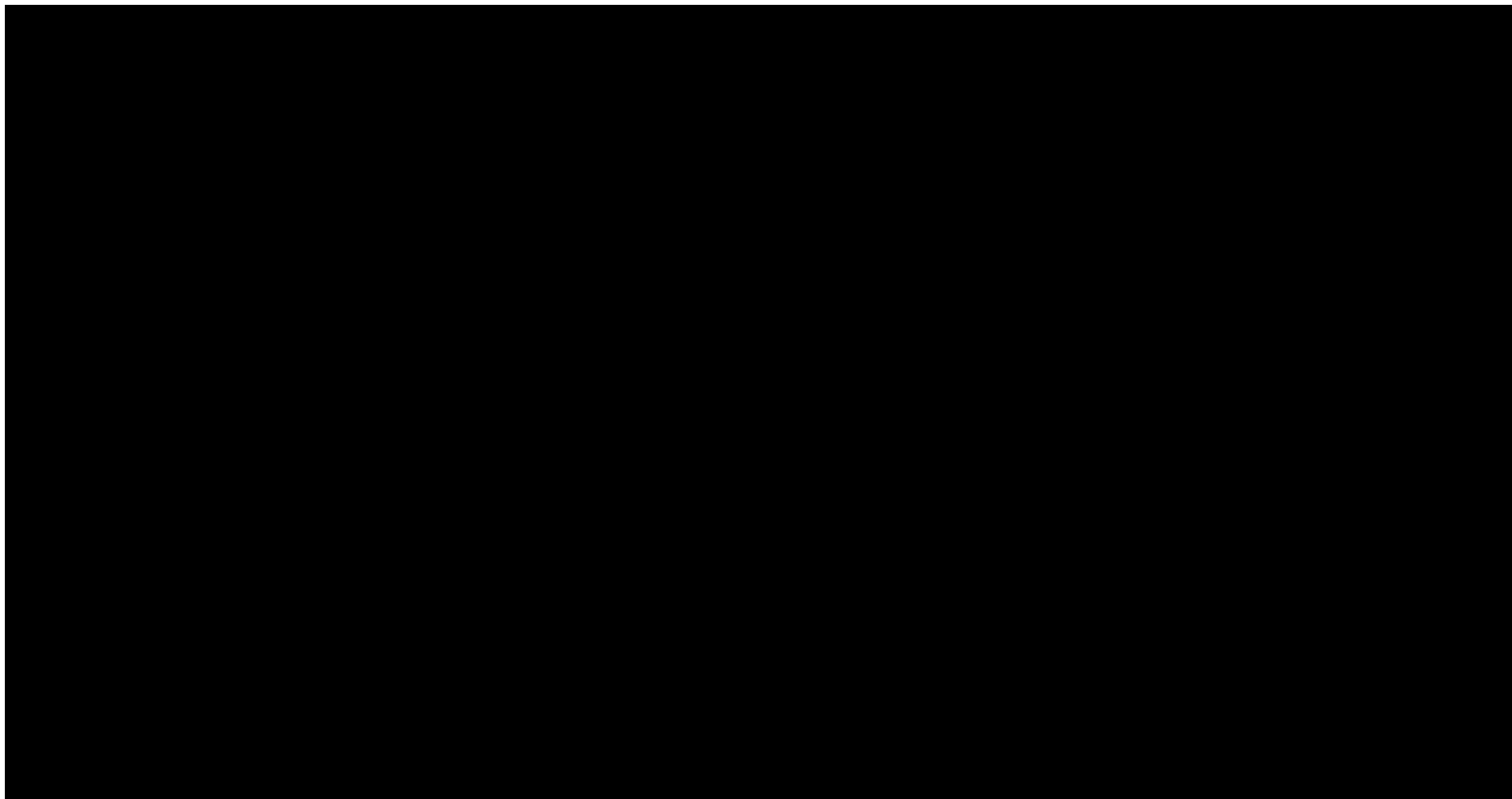


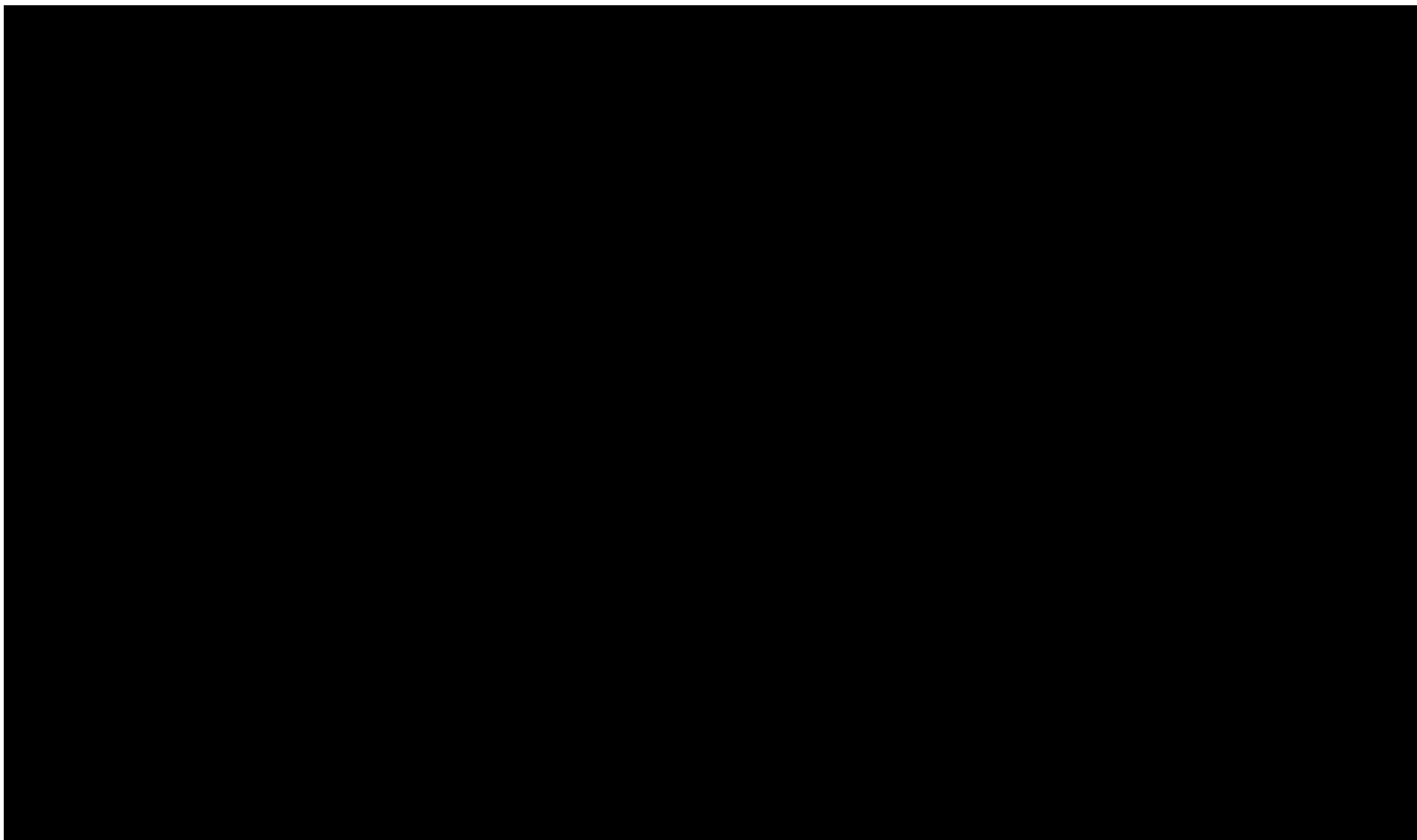


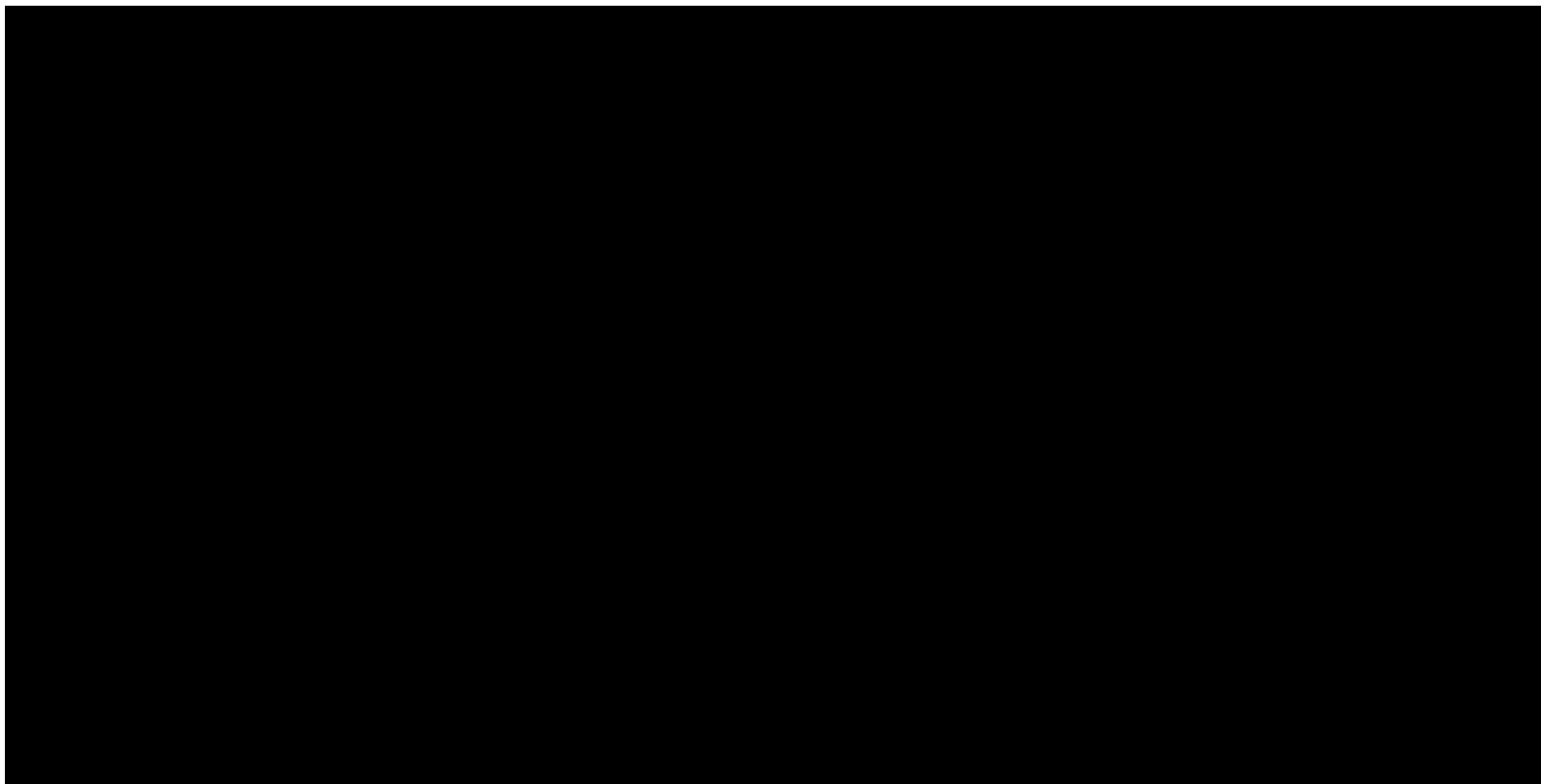


**Tabela 26.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej** 

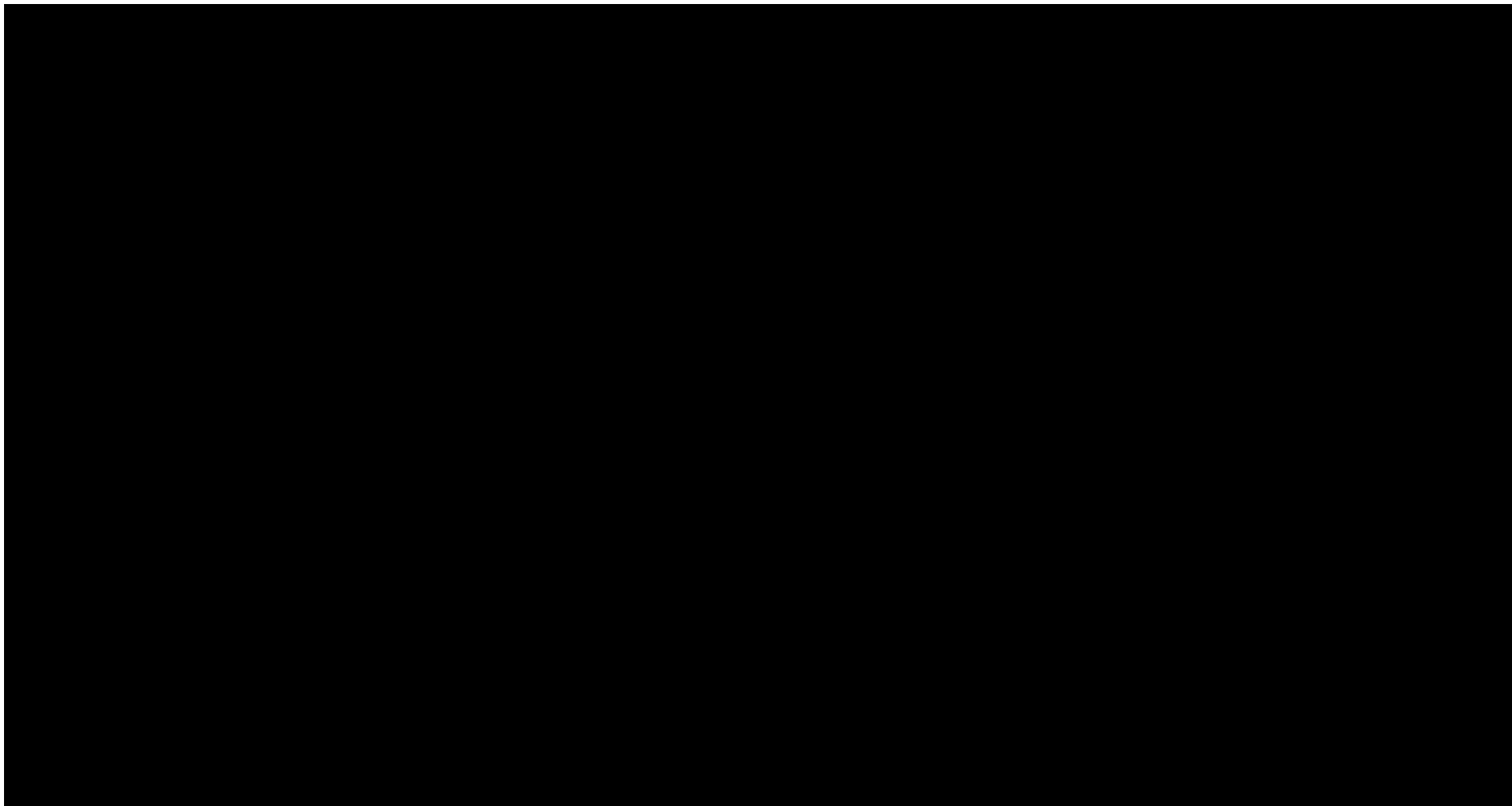


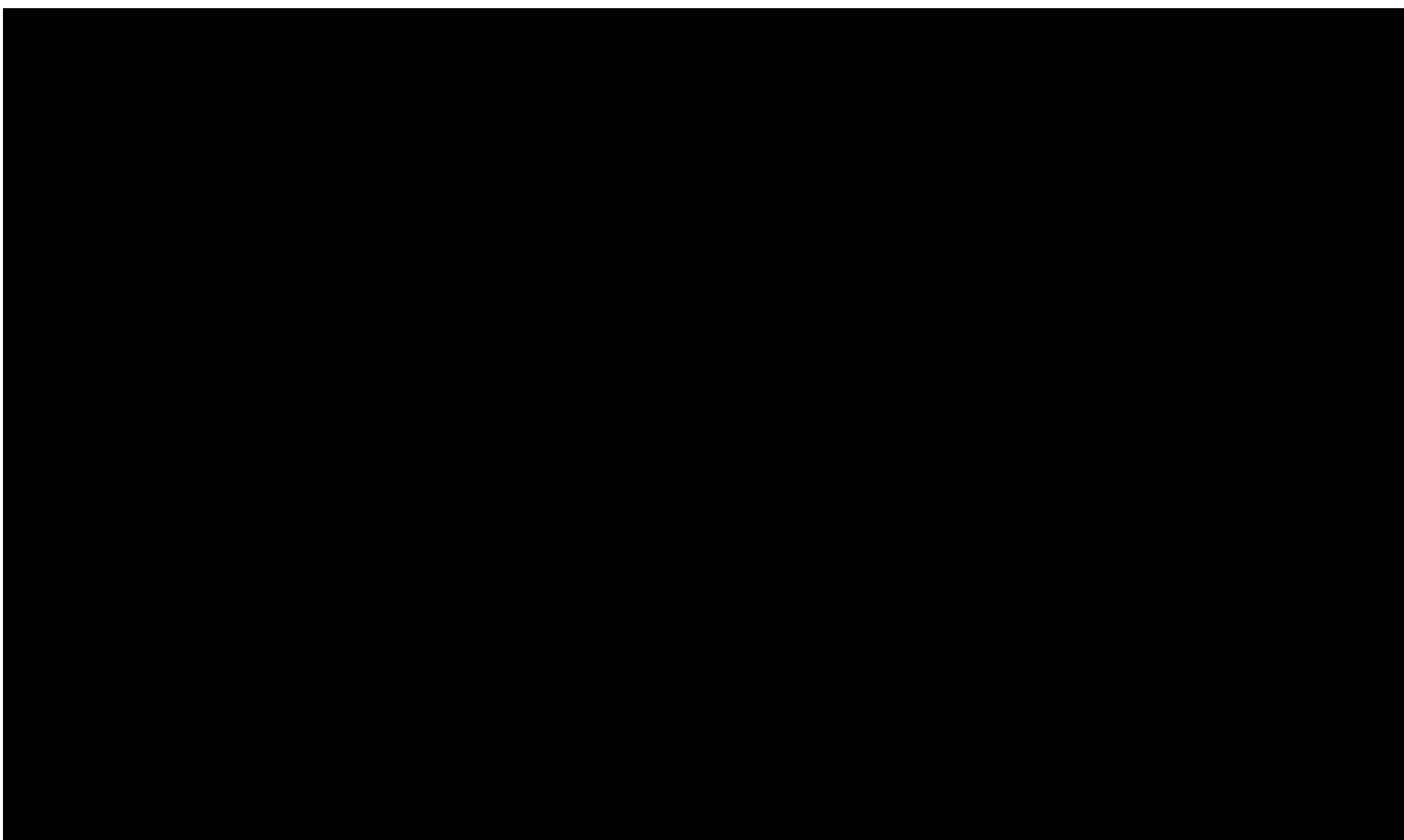


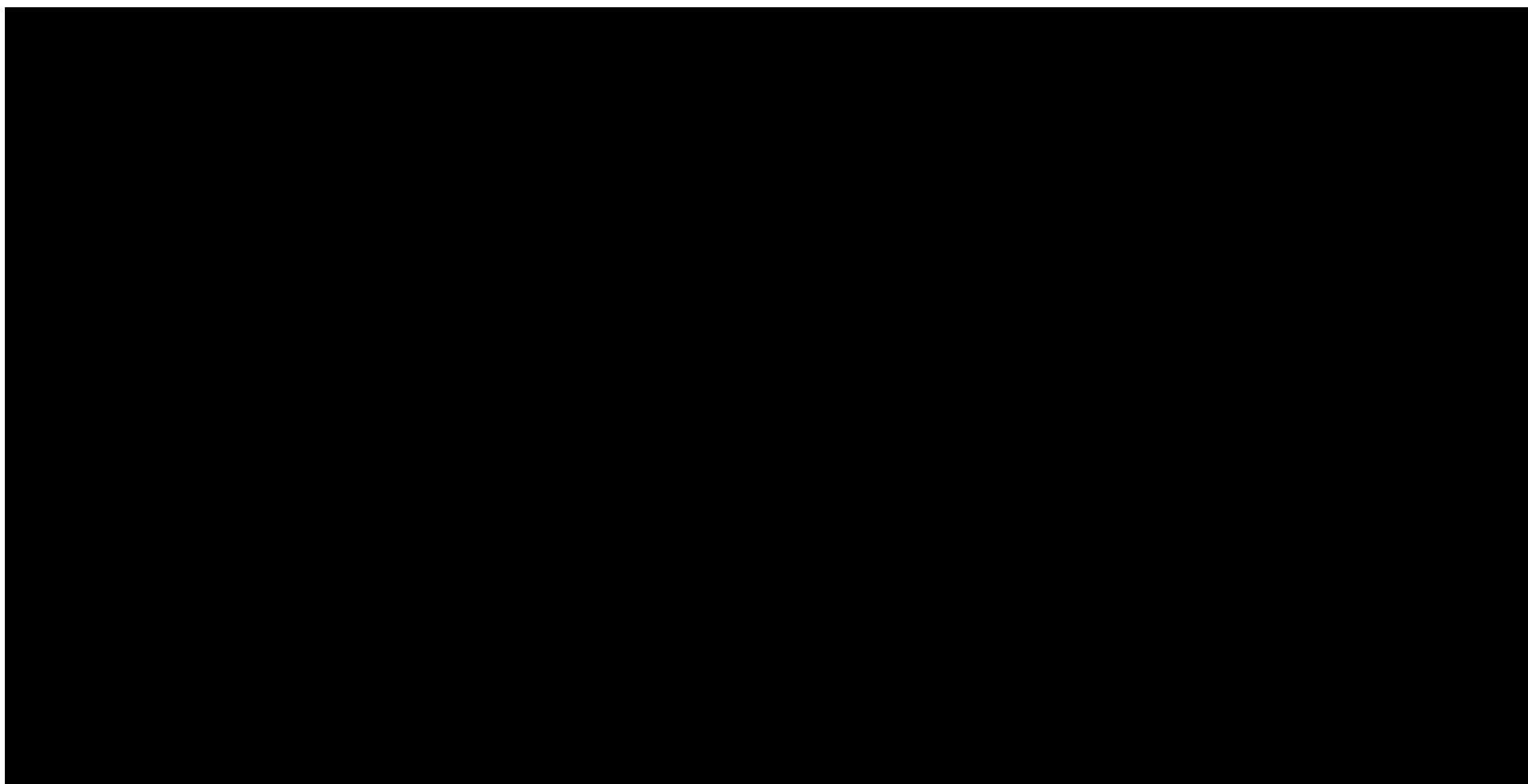


**Tabela 27.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej** 







---

## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu 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, w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Wśród wnioskowanej populacji chorych istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Aktualnie w praktyce klinicznej nie istnieje żadna skuteczna terapia stanowiąca II ani kolejną linię leczenia w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na stosowanie kwasu ursodeoksycholowego lub jego nietolerancji. Chorzy w przypadku braku skutecznej terapii z wykorzystaniem UDCA nie posiadają żadnej alternatywy leczenia, która opóźniłaby progresję choroby do zaawansowanych stadiów niewydolności lub raka wątrobowokomórkowego wątroby. Refundacja kwasu obetycholowego umożliwi opóźnienie progresji choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Zaawansowane stadia chorób wątroby łączą się z zwiększającymi się kosztami utraty produktywności chorych. Brak skutecznej metody leczenia prowadzi do eskalowania kosztów społecznych. Refundacja kwasu obetycholowego pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Ocaliva® w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

---

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia spowalnia progresję PBC, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej technologii medycznej. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono, że wnioskowaną technologię charakteryzuje znany oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 28.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
<b>Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny.	Nie
<b>Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
<b>Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie



Warunek	Wartość
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

## 6. Założenia i ograniczenia

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej.

Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników

[REDACTED]

Zużycie zasobów, koszty dla poszczególnych stanów choroby oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (mające wpływ na naliczanie kosztów) oparto o modelowanie przedstawione w *Analizie ekonomicznej*. Wszystkie ograniczenia dotyczące wspomnianego modelowania dotyczą również opisywanej analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wykorzystuje niezdyktowane wyniki kosztowe zaczerpnięte z modelu ekonomicznego, z ograniczeniem do 2-letniego horyzontu czasowego. Dodatkowo przyjęto także stopniową kwalifikację chorych do leczenia w interwałach miesięcznych, która co prawda stanowi pewne uproszczenie, jednak pozwala przybliżyć rzeczywisty sposób kwalifikacji chorych oraz wdrażanie nowej praktyki klinicznej w realia leczenia w opisywanym wskazaniu.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

---


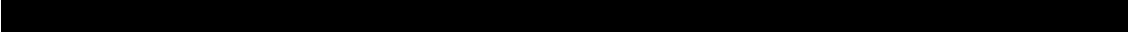
## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Ocaliva® (kwas obetycholowy) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA oraz niedostateczną odpowiedzią na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancja lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊗ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊗ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊗ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊗ etycznych i społecznych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie wyników   


Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz pacjenta. Analizę wykonano dla okresu 2 lat, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby (CC), koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby (DC), koszty leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC), koszty przeszczepienia wątroby oraz koszty

---

opieki potransplantacyjnej. Modelowanie kosztów oparto na stworzonym na potrzeby *Analizy ekonomicznej* modelu Markowa.

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

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Wprowadzona zostanie nowa opcja terapeutyczna, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli tylko kontynuować leczenie objawowe z wykorzystaniem UDCA (a więc lekiem o niezadowalającej skuteczności) lub w przypadku jego nietolerancji nie mogli zastosować żadnej alternatywnej terapii, teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Ocaliva® uzyskując dostęp do III linii leczenia. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii kwasem obetycholowym skorzysta [REDACTED]

W konsekwencji finansowanie leku Ocaliva® zapewni chorym na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

[REDACTED]

[Redacted text block]

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ocaliva® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Ocaliva® przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją na UDCA w Polsce.

## 8. Załączniki

### 8.1. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 29.

Liczba miligramów UDCA zrefundowanych przez NFZ w latach styczeń 2017- maj 2022 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym

rok	styczeń	luty	marzec	kwiecień	maj	czerwiec	lipiec	sierpień	wrzesień	październik	listopad	grudzień
2017												
Prousan	116 027 500	123 849 500	142 312 500	138 650 000	140 277 500	148 415 000	143 032 500	139 342 500	140 692 500	157 477 500	153 102 500	148 972 500
Ursocam (100 szt.)	7 650 000	8 775 000	10 075 000	6 600 000	3 800 000	7 225 000	9 950 000	10 425 000	11 075 000	13 650 000	12 950 000	11 900 000
Ursocam (90 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 047 500	3 442 500
Ursopol	15 000	30 000	60 000	0	15 000	15 000	30 000	15 000	15 000	0	30 000	60 000
Ursoxyn (100 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ursoxyn (90 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2018												
Prousan	146 960 000	147 600 000	165 037 500	152 516 500	146 857 500	166 657 500	157 680 000	157 387 500	153 477 500	185 580 000	169 110 000	171 967 500
Ursocam (100 szt.)	12 600 000	12 075 000	14 850 000	14 175 000	12 650 000	14 225 000	14 700 000	14 775 000	14 700 000	17 000 000	16 600 000	14 925 000
Ursocam (90 szt.)	3 510 000	4 140 000	6 075 000	5 962 500	7 425 000	8 010 000	7 425 000	8 347 500	9 517 500	11 160 000	10 552 500	10 485 000

rok	styczeń	luty	marzec	kwiecień	maj	czerwiec	lipiec	sierpień	wrzesień	październik	listopad	grudzień
Ursopol	75 000	15 000	60 000	75 000	0	75 000	0	60 000	15 000	60 000	0	30 000
Ursoxyn (100 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ursoxyn (90 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>2019</b>												
Proursan	168 125 000	165 527 500	184 970 000	180 027 500	182 180 000	168 560 000	187 672 500	167 025 000	178 380 000	231 675 000	182 595 000	181 920 000
Ursocam (100 szt.)	16 250 000	16 900 000	19 075 000	18 450 000	19 075 000	18 125 000	18 775 000	19 900 000	18 975 000	21 150 000	19 500 000	20 475 000
Ursocam (90 szt.)	10 125 000	10 192 500	12 307 500	12 735 000	12 487 500	11 610 000	14 220 000	12 555 000	12 397 500	-18 585 000	11 542 500	10 710 000
Ursopol	15 000	75 000	0	75 000	0	0	60 000	45 000	105 000	45 000	75 000	0
Ursoxyn (100 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	300 000	450 000	150 000
Ursoxyn (90 szt.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 500	12 500	37 500
<b>2020</b>												
Proursan	168 982 499	157 905 000	215 740 000	137 272 500	129 487 500	144 382 500	150 892 500	140 872 500	157 455 000	172 872 500	152 985 000	158 722 500
Ursocam (100 szt.)	19 500 000	16 450 000	21 125 000	16 525 000	15 400 000	15 425 000	18 300 000	16 275 000	18 900 000	19 050 000	12 150 000	11 025 000
Ursocam (90 szt.)	13 860 000	12 960 000	16 110 000	11 317 500	9 450 000	11 722 500	12 600 000	10 755 000	12 420 000	13 432 500	15 930 000	12 645 000
Ursopol	4 860 000	6 405 000	8 385 000	5 505 000	4 620 000	5 685 000	7 275 000	5 520 000	7 020 000	9 615 000	9 000 000	9 825 000
Ursoxyn (100 szt.)	375 000	575 000	550 000	300 000	450 000	200 000	525 000	200 000	225 000	275 000	500 000	550 000



---

## 8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

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

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

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

---




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

Tabela 30.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.

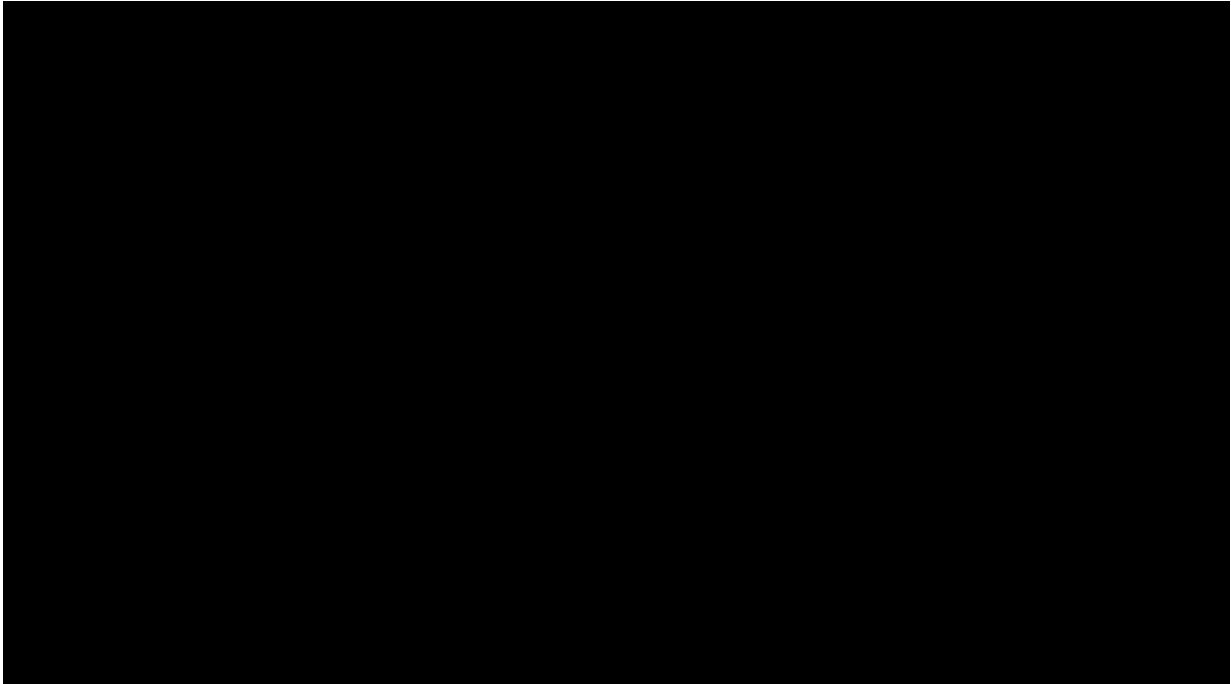
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.2.

---

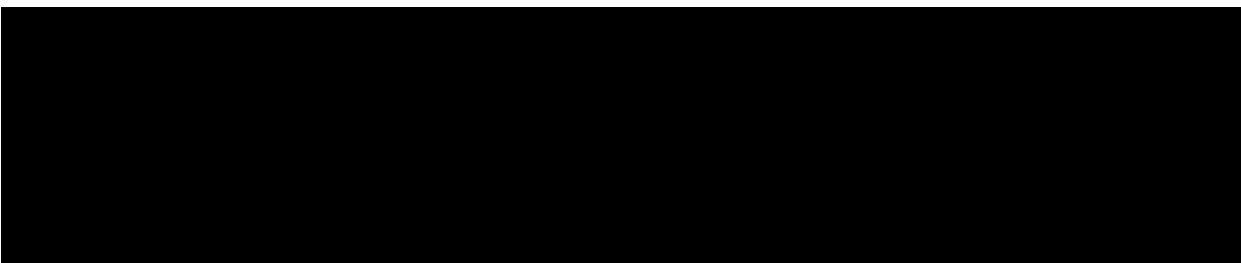
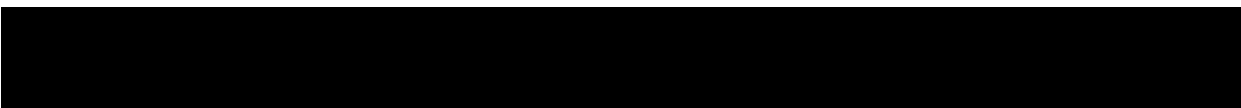
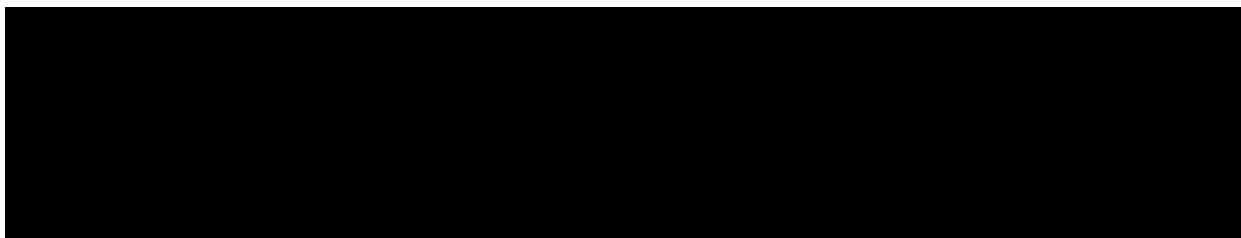
## 8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

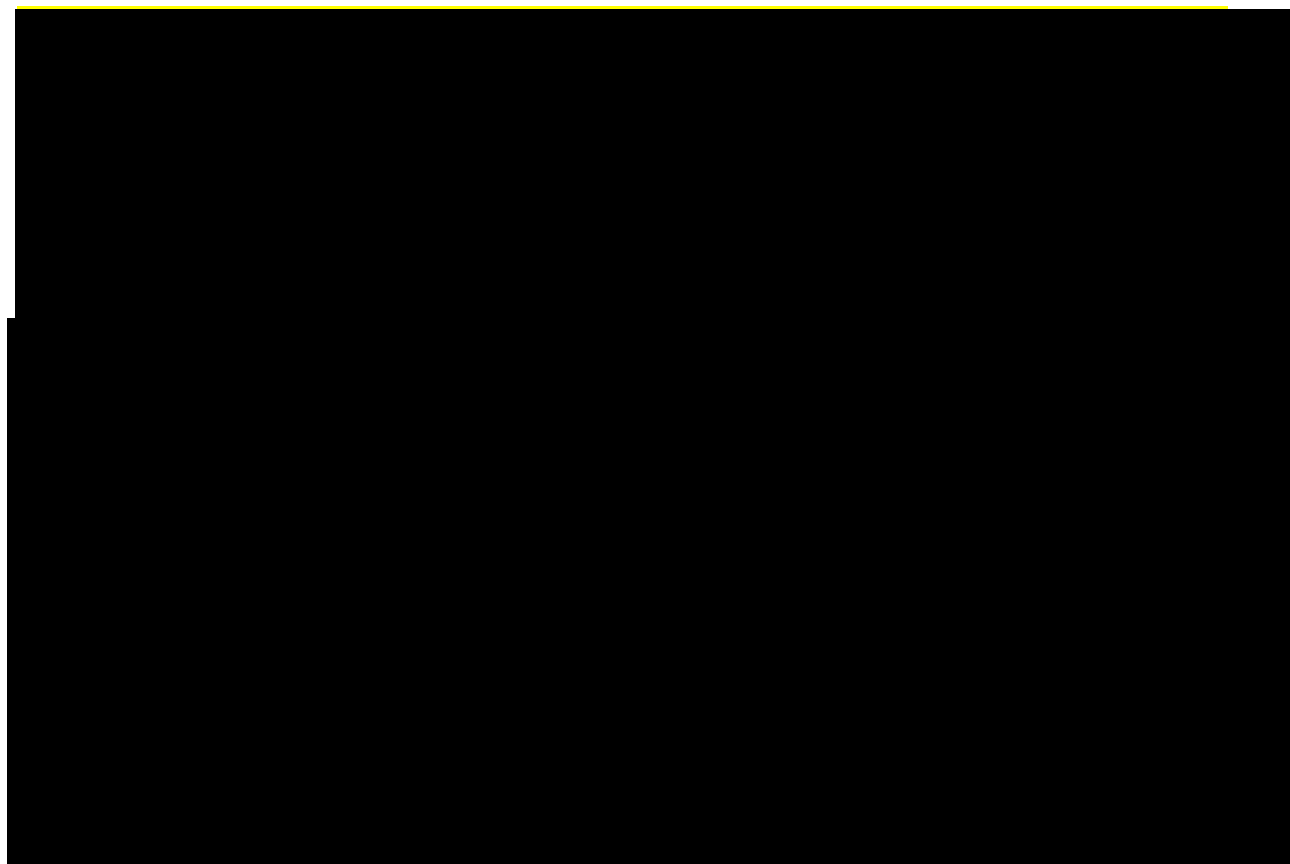
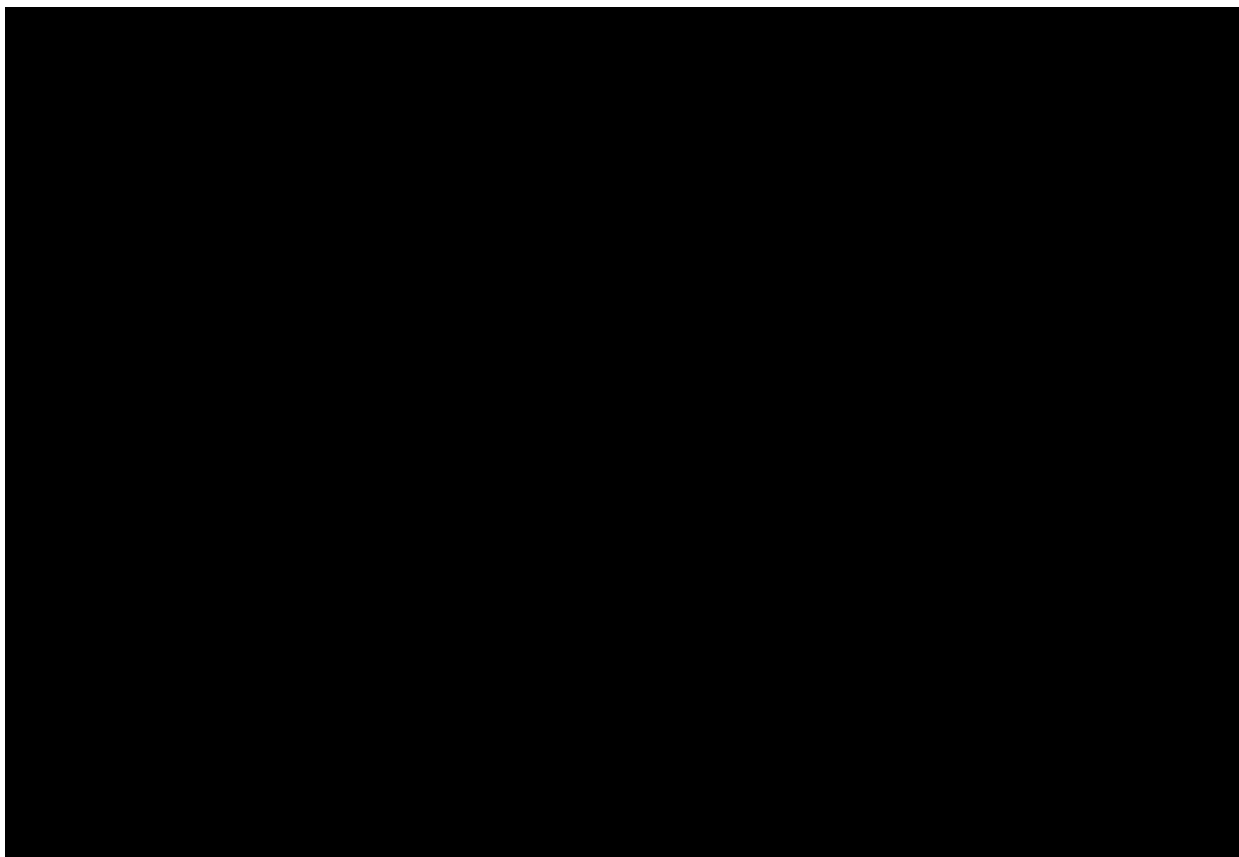
Tabela 31.

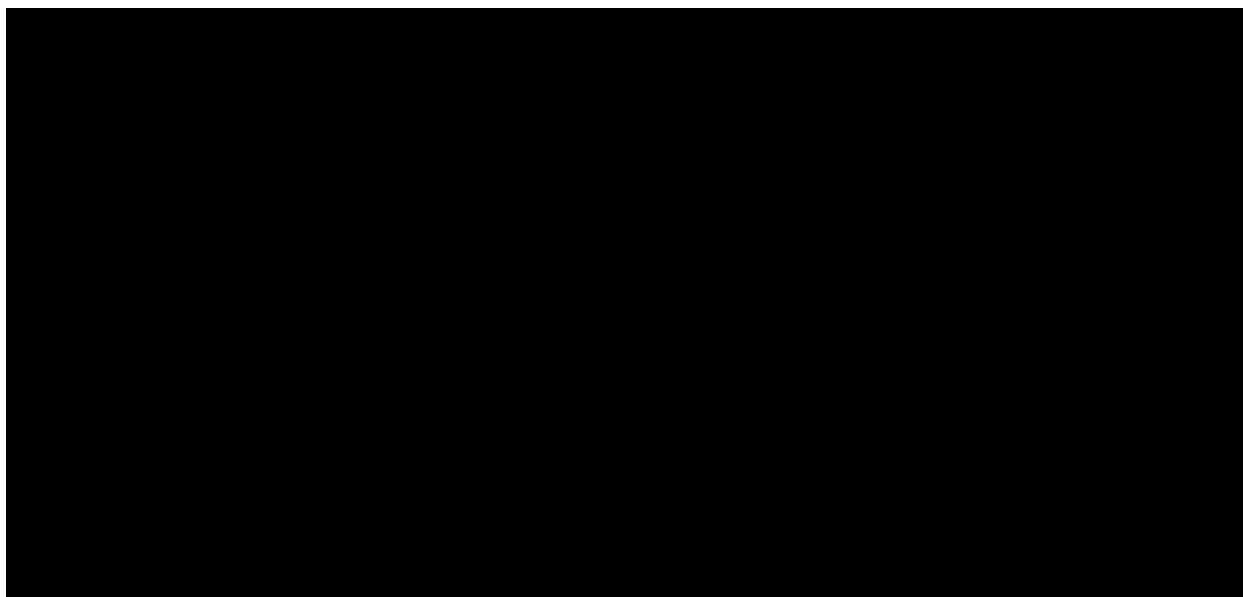
Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach, wariant maksymalny)



## 8.5. Wyniki badania ankietowego







## 9. Spis tabel




Tabela 1. Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, dotyczące liczby chorych na PBC w Polsce .....	16
Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, dotyczące liczby chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA w Polsce.....	17
Tabela 3. Oszacowana liczba chorych na PBC nieodpowiadających na terapię UDCA oraz z nietolerancją UDCA na podstawie danych epidemiologicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz danych literaturowych .....	19
Tabela 4. Oszacowanie populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego.....	20
Tabela 5. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	20
Tabela 6. Oszacowanie odsetka chorych, którzy zaczną stosować OCA spośród wszystkich chorych kwalifikujących się do projektu <i>Programu lekowego</i> , w oparciu o wyniki badania ankietowego.....	21
Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana .....	22
Tabela 8. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	22
Tabela 9. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	27
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	28
Tabela 11. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) ....	28
<b>Tabela 12. Koszty ponoszone w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN [REDACTED]) .....</b>	<b>30</b>

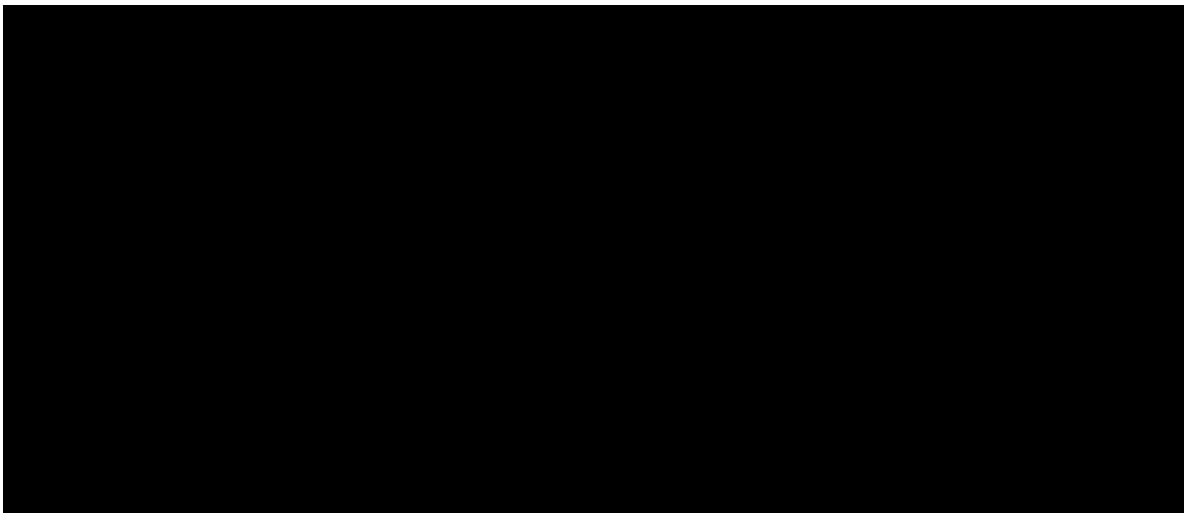
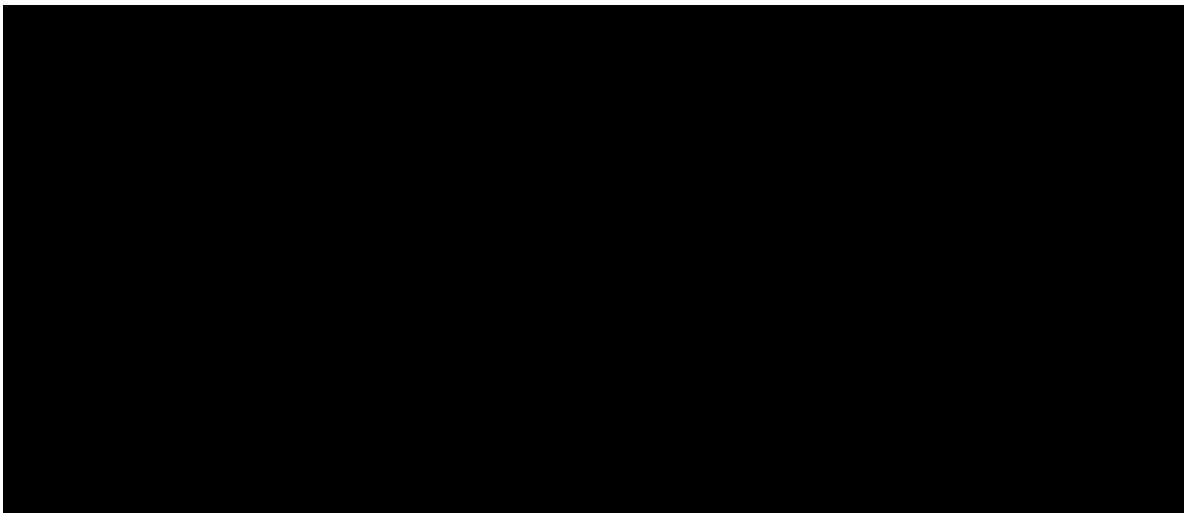
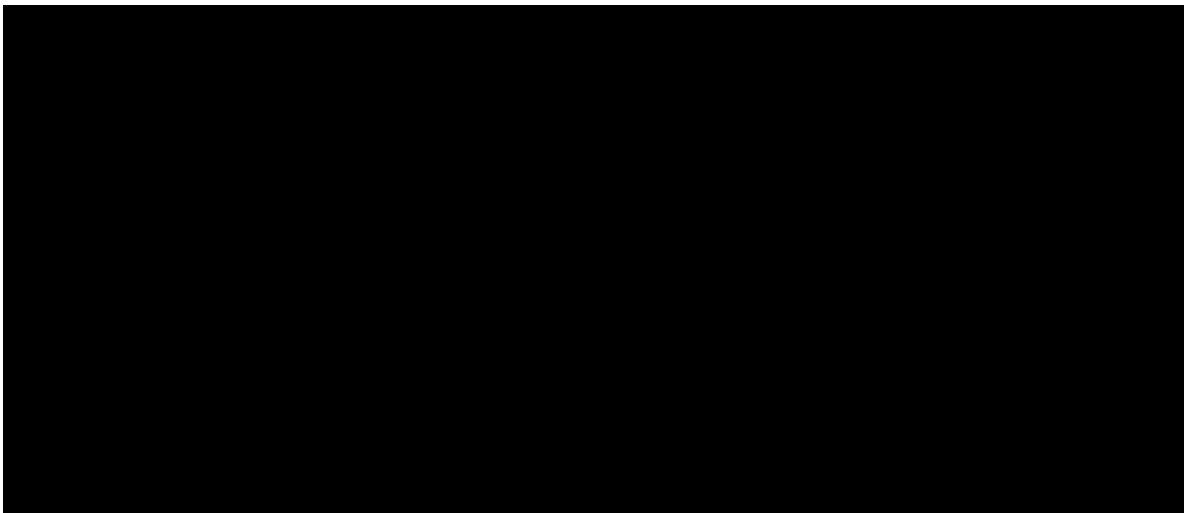
---

Tabela 13. Koszty ponoszone w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) ■■■■■	30
Tabela 14. Koszty ponoszone w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN ■■■■■)	31
Tabela 15. Koszty ponoszone na lek Ocaliva® w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN ■■■■■)	31
Tabela 16. Koszty ponoszone na lek Ocaliva® w terapii kwasem obetycholowym (w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii) u chorych w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN ■■■■■)	31
Tabela 17. Koszty ponoszone w terapii BSC w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	32
Tabela 18. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w cyklu trzy miesięcznym .....	32
Tabela 19. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	34
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego ■■■■■	37
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego ■■■■■	37
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólne ■■■■■	38
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej ■■■■■	38
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego ■■■■■	43

---

---

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego  .....	46
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej  .....	49
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej  .....	52
Tabela 28. Aspekty społeczne i etyczne .....	56
Tabela 29. Liczba miligramów UDCA zrefundowanych przez NFZ w latach styczeń 2017- maj 2022 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym .....	61
Tabela 30. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	65
Tabela 31. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach, wariant maksymalny) .....	67

	67
	68
	69

---



---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....	14
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN) .....	40
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN) .....	40
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, [REDACTED] (PLN) .....	41
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, [REDACTED] (PLN) .....	41

---

## 11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	[redacted] Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Analiza ekonomiczna, MAHTA 2022
Analiza kliniczna	[redacted] Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Analiza kliniczna, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] 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, MAHTA 2022
AWA Proursan®	Analiza Weryfikacyjna dla leku Proursan®, Nr: AOTMiT-OT-4350-22/2015 z dnia 11 września 2015 r.
BIA Proursan®	Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa, lipiec 2015
BSG 2018	BSG, The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines, Gut 2018, 67(9): 1568-1594
ChPL Ocaliva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocaliva®
ChPL Proursan®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Proursan®
ChPL Quesstran®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Quesstran®
ChPL Rifampicyna TZF®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF®
ChPL Ursocam®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursocam®
ChPL Ursopol®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursopol®
ChPL Ursoxyn®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Ursoxyn®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej [redacted]
Dane GUS	Dane GUS, <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html</a> (data dostępu: 19.08.2022 r.)
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2017-05.2022 r.)
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Invernizzi 2017	Invernizzi P., Floreani A., Carbone M. i in., Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease, <i>Digestive and Liver Disease</i> 2017, 49: 841–846
Lammers 2014	Lamers W. J., van Burren H. R., Hirschfield G. M. i in., Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study, <i>Gastroenterology</i> 2014, 147(6): 1338-49
NICE 2017	National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Committee papers. <i>Obeticholic Acid for treating primary biliary cholangitis [ID785]</i> , NICE 2017, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/history">https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/history</a>
POISE	Nevens F., Andreone P., Mazzella G. i in., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis, <i>N Engl J Med</i> 2016, 375: 631-43
Program lekowy	Projekt Programu lekowego: <i>Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)</i>
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Statystyki JGP	<a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a>
Statystyki NFZ	<a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund">https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund</a>
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wong 2019	red. Wong R. J., Gish R. G., <i>Clinical Epidemiology of Chronic Liver Diseases</i> , Springer Nature 2019, 251-305
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
Wytyczne 2013	Habior A., Hartleb M., Milkiewicz P. i in., <i>Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby — adaptacja wytycznych europejskich</i> , <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2013, tom 5, nr 1, 5–39
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016