



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ocaliva (kwas obetycholowy)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg
żółciowych (ICD-10: K74.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.20.2022

Data ukończenia: 15 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIH	autoimmunologiczne zapalenie wątroby
AKL	analiza kliniczna
ALP	fosfataza alkaliczna (ang. alkaline phosphatase)
AMA	przeciwciała przeciwmitochondrialne
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
BSG	British Society of Gastroenterology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLDF	Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FXR	agonista receptora farnesoidowego X
GABA	kwas γ -aminomasłowy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)

HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.)
LSMD	różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MELD	model oceny schyłkowych chorób wątroby (ang. model of end-stage liver disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OCA	kwas obetycholowy
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
REB	reboksetyna
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCDA	kwas ursadeoksycholowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
UDCA	kwas ursadeoksycholowy
ULN	górną granicę normy (ang. upper limit normal)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3. Komentarz Agencji.....	46
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2. Wyniki analizy progowej	54
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości.....	54
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	57
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	57
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	58
5.4. Komentarz Agencji.....	58
6. Ocena analizy wpływu na budżet	60
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	60
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	60
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	65
6.4. Komentarz Agencji.....	65
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	66
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	69
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11. Kluczowe informacje i wnioski.....	74
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	79
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14. Źródła	84
15. Załączniki	86
15.1. Analizy HTA.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.03.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.226.2020.PTO
PLR.4500.227.2020.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ocaliva, Acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001063,
 - Ocaliva, Acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001070
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ (Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063),
 - ██████████ (Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Intercept Pharma International Ltd.

31-36 Ormond Quay Upper

Dublin 7

Irlandia

Wnioskodawca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz, 2

Austria, 1190, Wiedeń

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28 marca 2022 r., znak: PLR.4500.226.2020.PTO oraz PLR.4500.227.2020.PTO (data wpływu do AOTMiT 28.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063,
- Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070

w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.04.2022 r., znak OT.4231.20.2022.ML.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Działając na wniosek strony postępowania, pismem z dnia 12.05.2022 r. znak PLR.4500.226.2020.27.ŁKU Ministerstwo Zdrowia wydało postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ocaliva (acidum obeticholicum). W dniu 03.08.2022 r. pismem znak PLR.4500.226.2020.28.ŁKU Ministerstwo wydało postanowienie o podjęciu przedmiotowego postępowania.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.08.2022 r. Ze względu na fakt, że analizy w dalszym ciągu nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, w dniu 5.08.2022 r. pismem znak OT.4231.20.2022.JS.20 z dnia 5.08.2022 r. Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Kolejne uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.08.2022 r.

Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdz. 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], 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. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.08.2022 r.
- [REDAKTOWANE], 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 Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 04.08.2022 r.
- [REDAKTOWANE], Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. Analiza ekonomiczna Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 26.08.2022 r.
- [REDAKTOWANE], 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. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 26.08.2022 r.
- [REDAKTOWANE], 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 racjonalizacyjna Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 26.08.2022 r.

- Odpowiedź wnioskodawcy z dn. 5.08.2022 r. na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dn. 22.04.2022 r., znak: OT.4231.20.2022.ML.6.
- Odpowiedź wnioskodawcy z dn. 26.08.2022 r. na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z dn. 5.08.2022 r., znak: OT.4231.20.2022.JS.20.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001063, Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001070
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, preparaty kwasów żółciowych i ich pochodne, kod ATC: A05AA04
Substancja czynna	Kwas obetycholowy
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”
Dawkowanie	<p>Przed rozpoczęciem leczenia kwasem obetycholowym musi być znany stan wątroby pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta występuje zdekompensowana marskość wątroby (w tym w skali Childa-Pugha klasa B lub C) lub czy epizody dekompensacji występowały wcześniej, ponieważ kwas obetycholowy jest u tych pacjentów przeciwwskazany.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka początkowa kwasu obetycholowego wynosi 5 mg raz na dobę przez pierwsze 6 miesięcy. • Po pierwszych 6 miesiącach u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniego zmniejszenia stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) i (lub) bilirubiny całkowitej, i którzy tolerują kwas obetycholowy, należy zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg raz na dobę. <p>W przypadku pacjentów przyjmujących kwas obetycholowy dostosowanie dawki podawanego równolegle UDCA nie jest wymagane.</p> <p><u>Postępowanie oraz dostosowanie dawki w przypadku występowania silnego świądu</u></p> <p>Sposób postępowania obejmuje jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpi ciężka nietolerancja ze względu na świąd, należy rozważyć jedno lub kilka z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka kwasu obetycholowego może zostać zmniejszona do: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5 mg co drugi dzień u pacjentów z nietolerancją dawki 5 mg raz na dobę; ○ 5 mg raz na dobę u pacjentów z nietolerancją dawki 10 mg raz na dobę; • stosowanie kwasu obetycholowego może zostać tymczasowo przerwane na okres do 2 tygodni, a następnie wznowione w zmniejszonej dawce; • dawka może zostać zwiększona do 10 mg raz na dobę, jeśli dawka taka będzie przez pacjenta tolerowana, w celu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi. <p>U pacjentów, u których nadal występuje przewlekły, niemożliwy do zaakceptowania świąd, należy rozważyć przerwanie leczenia kwasem obetycholowym.</p>
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kwas obetycholowy jest selektywnym i silnym agonistą receptora farnesoidowego X (FXR), 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 wewnątrzkomórkowego stężenia kwasów żółciowych w hepatocytach poprzez zahamowanie syntezy de novo 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.

Źródło: ChPL Ocaliva (aktualizacja 30.06.2022 r.), zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.12.2016, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Lek Ocaliva jest wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC) (znanego również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Ocaliva

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ocaliva nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

We wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego oceniono następujący produkt leczniczy:

- Proursan (kwas ursodeoksycholowy)





W 2015 roku lek we wskazaniu: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2015 z dn. 21 września 2015 r.¹) oraz negatywną opinię Prezesa Agencji (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2015 z dn. 25 września 2015 r.²) – BIP Agencji: 101/2015. Zarówno w stanowisku RP, jak i w rekomendacji Prezesa AOTMiT jako główne uzasadnienie podano brak twardych dowodów na skuteczność leczenia UDCA (liczba zgonów oraz transplantacji) pacjentów z pierwotną marskością wątroby (PBC).

Źródło: <https://bipold.aotm.gov.pl/>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	 (Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063),  (Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070)
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
	

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/SRP/U_28_306_150921_stanowisko_126_Proursan_w_ref.pdf [data dostępu: 7.09.2022 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/REK/RP_75_2015_Proursan.pdf [data dostępu: 7.09.2022 r.]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Kryteria wykluczenia	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA, ograniczone przez pkt 3 kryteriów kwalifikacji do programu lekowego do [Redacted] - patrz rozdz. 3.1.2.2)

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)”, poziom odpłatności: bezpłatnie.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ocaliva zakładają finansowanie w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych ICD-10: K74.3 (primary biliary cholangitis – PBC), dawniej pierwotna marskość żółciowa wątroby, jest przewlekłą chorobą cholestatyczną wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Typowymi cechami PBC są: przewlekła cholestaza, obecność AMA lub swoistych dla tej choroby ANA (...) oraz typowe zmiany histopatologiczne w wątrobie, do których zalicza się zapalenie drobnych przewodów żółciowych o charakterze nieropnym, z naciekiem głównie z limfocytów, formujących ziarniniaki nieserowaciejące. Choroba ma charakter przewlekły, często postępuje do marskości wątroby i schyłkowej niewydolności narządu. Istotą choroby jest uszkodzenie immunologiczne komórek nabłonka dróg żółciowych, którego skutkiem jest cholestaza i włóknienie wątroby.

Źródło: PTG-E 2018

Obraz kliniczny

Wczesnymi objawami PBC są zespół przewlekłego zmęczenia, uporczywy i nawracający świąd skóry u ponad 50% chorych, zespół suchości błon śluzowych, bóle stawów, dyskomfort w nadbrzuszu, a rzadziej zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu (głównie bezsenność), obniżenie nastroju, a nawet depresja oraz zaburzenia poznawcze lub zwiększona skłonność do upadków. Pacjenci mogą także prezentować przeczasy na skórze wskutek silnego świądu skóry oraz tarczki cholesterolowe powiek z powodu hipercholesterolemii. Z PBC mogą także współistnieć objawy niedoczynności tarczycy. Marskość wątroby i jej schyłkowa niewydolność powodują objawy typowe jak w przypadku innych etiologii.

Źródło: PTG-E 2018

Rozpoznanie

Do rozpoznania PBC upoważnia obecność 2 spośród 3 kryteriów diagnostycznych (zwiększona aktywność ALP, obecność AMA, uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby). Zwykle rozpoznanie 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 (AIH) 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. Biopsja wątroby pozwala wyróżnić 4 stadia choroby, gdzie stadium 1 jest uszkodzeniem przewodów żółciowych z naciekiem zapalnym przestrzeni wrotnych z komórek jednojądrzastych i nielicznymi granulocytami, a stadium 4 marskością wątroby z zanikiem przewodów żółciowych. Z PBC często współistnieją inne choroby autoimmunizacyjne, takie jak choroba Hashimoto, zespół Sjögrena, zespół CREST jako wariant twardziny układowej, choroba Gravesa-Basedowa, a rzadziej choroba trzewna, reumatoidalne zapalenie stawów, nerkowa kwasica cewkowa, nieswoiste zapalenie jelit lub śródmiąższowe zapalenie płuc.

Źródło: PTG-E 2018

Epidemiologia

Częstość występowania PBC wykazuje zróżnicowanie geograficzne, z najwyższą zapadalnością w USA, a najniższą w Australii. W krajach zachodnich zachorowalność na PBC wynosi 0,3-5,8 na 100 000 osób, a chorobowość 1,9-40,2 na 100 000 osób, z wyraźną dominacją kobiet w wieku 40-60 lat. Stosunek kobiet do mężczyzn chorujących na PBC wynosi 9-10: 1, natomiast przebieg kliniczny schorzenia u mężczyzn jest obarczony większym ryzykiem rozwoju marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym oraz HCC.

Źródło: PTG-E 2018

Leczenie

Leczenie niefarmakologiczne:

1. Umiarkowany wysiłek fizyczny i regularne ćwiczenia mogą zmniejszyć uczucie przewlekłego zmęczenia oraz zmniejszają ryzyko osteoporozy.

2. W zespole suchości jamy ustnej i spojówek zaleca się częste popijanie niewielkiej ilości wody oraz stosowanie „sztucznych łez”.

Leczenie farmakologiczne:

Nie ma leku zapewniającego całkowite wyleczenie. W celu spowolnienia postępu choroby stosuje się kwas ursodeoksycholowy (UDCA) 13–15 mg/kg 1 × dz. lub w 2 dawkach podzielonych). Odpowiedź biochemiczną na leczenie UDCA definiuje się jako zmniejszenie aktywności ALP w surowicy o >40% w porównaniu z aktywnością wyjściową lub jako całkowitą normalizację aktywności ALP po roku od rozpoczęcia terapii (są to tzw. kryteria barcelońskie).

EASL sugeruje, by u chorych z niepełną odpowiedzią biochemiczną na UDCA rozważyć zastosowanie kwasu obetycholowego w terapii skojarzonej z UDCA. W dokumencie sugeruje się też stosowanie tego leku w monoterapii u chorych nietolerujących UDCA (dawka pocz. 5 mg/dz., zwiększenie dawki niezależne od tolerancji do 10 mg/dz. w ciągu 6 mies.). Przeciwwskazania: zaawansowana marskość wątroby (klasa B lub C wg Childa i Pugh'a) lub dekompensacja marskości w wywiadzie. Korzystne może być dołączenie do UDCA bezafibratu (400 mg/d; u chorych bez zadowalającej odpowiedzi na leczenie UDCA).

Leczenie świądu: emolienty, chłodne kąpiele, *cholestyramina* (leczenie z wyboru), a w przypadku jej nieskuteczności *ryfampicyna*. Istnieją również doniesienia sugerujące korzystne działanie *sertraliny*, *naloksonu* i *ondansetronu*. Skuteczną metodą stosowaną w przypadku braku efektów farmakoterapii jest plazmafereza.

Przeszczepienie wątroby jest wskazane, gdy występują: objawy niewydolności wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego niereagującego na leczenie zachowawcze, uporczywy i oporny na leczenie świąd skóry, obecność wtórnej do marskości zmiany nowotworowej w wątrobie. Niezależnie od wymienionych powyżej objawów EASL zaleca kierowanie chorych do ośrodka transplantacji wątroby, kiedy stężenie bilirubiny w surowicy utrzymuje się ≥ 3 mg/dl (50 μ mol/l) lub wskaźnik MELD wynosi >15 .

Źródło: Szczeklik 2021

Rokowanie

U chorych bez objawów klinicznych oraz u tych, u których chorobę rozpoznano we wczesnej fazie rozwoju (I lub II faza zaawansowania w badaniu histologicznym) i równocześnie wdrożono leczenie UDCA, średni okres przeżycia jest zbliżony do przeżycia w populacji ogólnej. 95% chorych dobrze odpowiadających na leczenie UDCA (...) przeżywa 14 lat bez konieczności przeszczepienia wątroby. U pozostałych chorych rokowanie jest gorsze i trudne do przewidzenia. Stężenie bilirubiny stanowi prawdopodobnie najlepszy marker progresji PBC. Średni czas przeżycia chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat, a odsetek 5-letnich przeżyć po przeszczepieniu wątroby wynosi ~85%.

Źródło: Szczeklik 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) u których sprawozdano wskazanie **K74.3 Pierwotne zapalenie dróg żółciowych** wyniosła kolejno ok. 3,5 tys. w 2017 r., 3,8 tys. w 2018 r., 4,3 tys. w 2019 r. oraz 4,1 tys. w 2020 r.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy LEK w latach 2017-2020 liczba dorosłych pacjentów, u których zrealizowano receptę na **kwas ursodeoksycholowy** refundowany ramach grupy limitowej 245.0 wyniosła w kolejnych latach ok. 21,0 tys., 25,1 tys. 28,1 tys. oraz 21,5 tys., spośród których jedynie u ok. 13-16% sprawozdano kod K74.3 (główny lub współistniejący). Należy przy tym zauważyć, że zakres wskazań objętych refundacją jest szerszy niż wskazanie wnioskowane i obejmuje:

- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą,
- pierwotną żółciową marskość wątroby w początkowym stadium choroby,
- cholestazę ciężarnych (wskazanie pozarejestrycyjne).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność pacjentów, u których rozpoznano pierwotną marskość wątroby i zrealizowano receptę na substancję czynną kwas ursodeoksycholowy – dane NFZ

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	2017-2020	Źródło
u których rozpoznano K74.3 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)	ogółem	3 453	3 847	4 269	4 138	7 360	Baza SWIAD** oraz LEK*** Dane z baz zostały połączone za pomocą id pacjenta oraz roku realizacji świadczenia i realizacji recepty
	w wieku ≥ 18 lat	3 448	3 837	4 265	4 126	7 334	
u których zrealizowano receptę na kwas ursodeoksycholowy refundowany w ramach grupy limitowej 245.0*	ogółem	21 954	26 078	29 097	22 384	62 437	
	w wieku ≥ 18 lat	21 001	25 123	28 093	21 508	60 455	
u których rozpoznano K74.3 (kod ICD-10 główny lub współistniejący) i u których zrealizowano receptę na kwas ursodeoksycholowy refundowany w ramach grupy limitowej 245.0*	ogółem	2 790	3 204	3 638	3 529	5 971	
	w wieku ≥ 18 lat	2 785	3 198	3 635	3 521	5 952	

*Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991203924; 05909990414741; 05909991314675; 05909990798223; 05909991325794; 05909991325770.

**Komunikat SWIAD: Na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.) Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawia szczegółowy komunikat sprawozdawczy XML dotyczący świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. Baza SWIAD zawiera dane sprawozdawcze dotyczące świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych. (Źródło: NFZ. Komunikat SWIAD. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiaad>; dostęp: 04.08.2022 r.)

***Komunikat LEK: Na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawia szczegółowy komunikat sprawozdawczy XML dotyczący danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne. (Źródło: NFZ. Komunikat LEK. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>; dostęp: 04.08.2022 r.)

Ograniczenia danych NFZ

Dane NFZ nie pozwalają na określenie populacji wnioskowanej z uwagi na szereg ograniczeń, mianowicie:

- kod K74.3 sprawozdawany jest u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów stosujących kwas ursodeoksycholowy tj. 12-16% w latach 2017-2020,
- najczęściej sprawozdawany głównym kodem ICD-10 w grupie pacjentów, u których zrefundowano kwas ursodeoksycholowy jest Z76.0 (Powtarne recepty), w latach 2017-2020 raportowano go u ok. 39-62% osób,
- spośród chorób wątroby (kod ICD-10: K70–K77) najczęściej sprawozdawany kodem głównym był K76 „Inne choroby wątroby”, w latach 2017-2021 kod ten sprawozdano u ok. 13-16% pacjentów, u których zrefundowano UDCA. Należy zaznaczyć, że współwystępowanie innych chorób wątroby stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego.

Uzyskane dane wskazują na to, że mogą istnieć rozbieżności w raportowaniu PBC.

Analitycy Agencji chcąc wyjaśnić wątpliwości związane z prawidłową klasyfikacją wnioskowanego wskazania zwrócili się do ekspertów klinicznych. Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb wskazał, iż poza kodem K74.3 w klasyfikacji ICD-10 PBC może być sprawozdawane jako K73.0, K73.1, K73.2, K73.8, K73.9, czyli jako niesklasyfikowane przewlekłe zapalenie wątroby, ewentualnie jako K74.0 (włóknienie wątroby). Podczas gdy prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła zaznaczył, że prawidłowym kodem ICD-10 dla PBC jest jedynie K74.3, a inne kody (np. K83.0, K.83.8, K.83.9) nie powinny być stosowane. Ekspert wyjaśnił, iż problem dotyczący klasyfikacji jest wynikiem zmiany nazewnictwa z „pierwotnej żółciowej marskości wątroby” na „pierwotne zapalenie dróg żółciowych”, w związku z czym: *niektórzy mogą poszukiwać kodu w grupie zapaleń dróg żółciowych*, co w opinii eksperta jest niewłaściwe.

Ponadto, kryteria włączenia są niemożliwe do przełożenia na dane dostępne w bazie Narodowego Funduszu Zdrowia, m.in. niedostateczna odpowiedź oraz nietolerancja na leczenie UDCA oraz inne brane pod uwagę

w wytycznych klinicznych leczenie tj. fibraty oraz budezonid, substancje czynne nierefundowane przez płatnika publicznego w ocenianym wskazaniu.

Wśród pozostałych ograniczeń należy wskazać, iż:

- kwas ursodeoksycholowy nie jest refundowany wyłącznie u pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby, ale również u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz cholestazą ciężarnych,
- substancje czynne zalecane w drugiej linii leczenia tj. fibraty oraz budezonid, nie są refundowane przez płatnika publicznego w ocenianym wskazaniu,
- w bazie LEK nie ma danych dotyczących kodów ICD-10, wymagane zatem jest dopasowywanie kodów ICD-10 względem identyfikatora pacjenta,
- w bazie LEK pewien odsetek zrealizowanych recept u pacjentów z K73.4 nie ma kodu EAN – kolumna jest pusta.

Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. Marka Hartleba spośród pacjentów z PBC odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie ok. 15% (w pierwotnej opinii ekspert wskazał 10-20%, w uzupełnieniu opinii zmodyfikował ten odsetek do wartości 10-15%). Ekspert kliniczny na podstawie danych uzyskanych od kilku ośrodków hepatologicznych w Polsce wskazuje, że w Polsce jest ok. 1 000 rozpoznanych przypadków PBC. Przy założeniu, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 10-15%, to liczba kandydatów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia kwasem obetycholowym będzie wynosiła maksymalnie 100-150 osób. Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach oszacowała obecną liczbę chorych z rozpoznaniem pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) na 250-350/1 000 000 tj. ok. 10 000 chorych, określając jednocześnie, że oceniana technologia po objęciu jej refundacją byłaby stosowana u 70% pacjentów. Natomiast prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła oszacował wnioskowaną populację na ok. 100-150 pacjentów – w opinii eksperta około 5-8% chorych z PBC będzie kwalifikowało się do programu lekowego.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych według stanowisk eksperckich

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (stanowisko z dn. 25.04.2022)	Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii (stanowisko z dn. 22.05.2022)	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii (stanowisko z dn. 28.05.2022)
Pacjenci z rozpoznaniem pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. Primary biliary cholangitis)	Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 1 000	250-350/1 000 000 tj. ok. 10 000	ok. 2 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	15% (10-20%)	70%	-
Pacjenci z PBC z niedostateczną odpowiedzią na leczenie kwasem ursodeoksycholowym (UDCA)	Obecna liczba chorych w Polsce	-	40%*	100
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	5-10%	90%*	-
Pacjenci z PBC z nietolerancją na kwas ursodeoksycholowy (UDCA)	Obecna liczba chorych w Polsce	-	7%	50
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	5%	100%	-
Pacjenci z PBC z niedostateczną odpowiedzią na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancją lub istnieniem przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia	Obecna liczba chorych w Polsce	-	33%	20
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Nie dotyczy**	100%	-
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)	Obecna liczba chorych w Polsce	100-150***	8 000	100-150
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	90%	5-8%^

* Źródło: M. Hartleb Tajemnice Hepatologii 2022.

** W opinii eksperta w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na UDCA lub nietolerancji UDCA, nie przewiduje się innego leczenia oprócz kwasu obetycholowego zatem zapis „nie dotyczy”, w odpowiedzi eksperta, nie odnosi się do produktu Ocaliva, lecz braku alternatywnej terapii dla UDCA u chorych z PBC.

*** Dane uzyskane w ramach odpowiedzi na dodatkowe pytanie.

^ Odsetek odnosi się do liczby 2 tys.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, www.nzgg.org.nz/search;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov> ;
- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.05.2022 r. Z uwagi na to, że lek Ocaliva uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE od dnia 12 grudnia 2016 r., wytyczne ograniczono do opublikowanych od 2017 r.

Odnaleziono siedem rekomendacji: polskie wytyczne Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2018 r., rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTG-E – PTMR) z 2017 r., ogólnoeuropejskie wytyczne European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2017 r., konsensus ekspertów z Europy i Kanady, oparty o wytyczne EASL z 2021 r., zalecenia American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2018 r. i z 2021 r. (aktualizacja), wytyczne British Society of Gastroenterology (BSG) z 2018 r. oraz wytyczne panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF) z 2019 r.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają jako trapię pierwszego rzutu w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (PBC) kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 13-15 mg/kg na dobę (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019). UDCA powinien być stosowany dożywotnio (EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018). Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu – kwas obetycholowy (PTG-E 2018, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019) lub zastosować go w monoterapii u osób, które nie tolerują kwasu ursodeoksycholowego (EASL 2017, ACG-CLDF 2019). Wytyczne zalecają też w terapii drugiego rzutu leki stosowane off-label – fibraty (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021), budezonid (EASL 2017) czy też udział w badaniu klinicznym (EASL 2017, Konsensus 2021, ACG-CLDF 2019).

Jednocześnie w wytycznych zwrócono uwagę, iż obecność i nasilenie objawów choroby (świąd, zmęczenie) nie ma związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2018, BSG 2018) i powinny być leczone niezależnie od stosowania leków przyczynowych (AASLD 2018, BSG 2018, ACG-CLDF 2019).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG-E 2018 (Polska) Konflikt interesów:	Choroby cholestazy u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) <i>W leczeniu PBC (pierwotne zapalenie dróg żółciowych, ang. primary biliary cholangitis) stosuje się przewlekłe UDCA (kwas ursodeoksycholowy) w dawce 13-15 mg/kg/dobę i jest to jedyna zarejestrowana farmakoterapia w tej chorobie. W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem czy bezafibratem.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nie podano	<p>Rola kwasu obeticholowego 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 bezafibrat lub kwas obeticholowy mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC. Szybka niewydolność wątroby marskiej jest leczona przeszczepieniem wątroby. Niewydolność wątroby marskiej (MELD > 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.</p> <p>Rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i szybkiej 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. - Przewlekła hiperbilirubinemia > 3 mg/dl oraz niewydolność wątroby z istotnym nadciśnieniem wrotnym nakazują rozważenie transplantacji wątroby. <p>W wytycznych odniesiono się także do pozawątrobowych objawów przewlekłej cholestazy i metod ich leczenia. Wskazano, że ich obecność i nasilenie nie mają związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby.</p> <p>Metody leczenia świądu od pierwszego do czwartego rzutu: żywice jonowymiennie – cholestyramina, kolesewalam, ryfampicyna, doustne lub dożylnie leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmeften, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego receptora serotoniny lub analog GABA – gabapentyna. Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby.</p> <p>Metody leczenia zmęczenia: Jak dotąd nie ma metod skutecznego leczenia przewlekłego zmęczenia. Nie ustępuje ono w trakcie stosowania kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) ani kwasu obeticholowego. (...) Przewlekłe zmęczenie nie ustępuje po transplantacji wątroby, dlatego nie stanowi niezależnego kryterium kwalifikacyjnego do tej metody leczenia.</p> <p>Zespół suchości błon śluzowych: sztuczne łzy i preparaty nawilżające, agoniści receptora muskarynowego – pilokarpiny lub cewimeliny.</p> <p>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>
PTG-E – PTMR 2017 (Polska) Konflikt interesów: nie podano	<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ</p> <p>Lekiem z wyboru w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych jest UDCA, hamujący progresję choroby i zmniejszający towarzyszący świąd skóry. W rekomendacjach nie odniesiono się do innych leków.</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</p>
EASL 2017 (Europa) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów	<p>Celem terapii w PBC jest zapobieganie powikłaniom choroby głównie związanym z wątrobą i leczenie objawów powiązanych z chorobą. Leczeniem pierwszego rzutu jest UDCA (13-15 mg/kg/dzień) u wszystkich pacjentów z PBC, zazwyczaj kontynuowane przez całe życie (siła dowodów i rekomendacji: I, 1).</p> <p>Obecność objawów choroby może zapowiadać słabszą reakcję na terapię UDCA i rokowanie. Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu (kwas obeticholowy, leki stosowane off-label – fibraty, budezonid, udział w badaniu klinicznym).</p> <p>W badaniu III fazy przedstawiono dowody na biochemiczną skuteczność OCA u pacjentów z ALP >1,67 x ULN i/lub podwyższonym stężeniem bilirubiny < 2 x ULN. Doustny OCA został warunkowo zatwierdzony do stosowania w skojarzeniu z UDCA u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u osób z nietolerancją UDCA. EASL sugeruje rozważenie zastosowania OCA u tych pacjentów (dawka początkowa 5 mg; dostosowanie dawki do 10 mg zgodnie z tolerancją po sześciu miesiącach) (siła dowodów i rekomendacji: I, 2).</p> <p>Leczenie kwasem obeticholowym związane jest z zależnym od dawki leku zaostreniem świądu, co prowadzi do przerwania leczenia u 1–10% pacjentów.</p> <p>Dane z randomizowanych badań III fazy dotyczących budezonidu (z udziałem pacjentów bez marskości wątroby) i bezafibratu (oba leki stosowano w skojarzeniu z UDCA) nie zostały jeszcze opublikowane; w związku z tym obecnie EASL nie może wydać rekomendacji dla tych leków (siła dowodów i rekomendacji: II-2, 2).</p> <p>Zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu objawów choroby i manifestacji pozawątrobowych i wątrobowych choroby</p> <p>EASL zaleca ocenę wszystkich pacjentów pod kątem obecności objawów, szczególnie świądu, zespołu suchości błon śluzowych i zmęczenia. W ocenie EASL nasilenie objawów nie zawsze koreluje ze stopniem zaawansowania choroby (siła dowodów i rekomendacji: III, 1).</p> <p>Biorąc pod uwagę korzystny profil bezpieczeństwa, EASL zaleca cholestyraminę jako lek pierwszego rzutu (II-2, 1) a ryfampicynę jako terapię drugiego rzutu na świąd, zwykle w dawce 150–300 mg na dobę (II-2, 1).</p> <p>Siła dowodów naukowych:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>I – kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>II-1 – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji.</p> <p>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne.</p> <p>II-3 – opisy serii przypadków, wiarygodne wyniki pochodzące z niekontrolowanych badań eksperymentalnych.</p> <p>III – opinie ekspertów klinicznych, dane epidemiologiczne.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>1 – Silna rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „silnej” to wysoka jakość dowodów, istotne dla pacjenta wyniki zdrowotne, akceptowalne koszty.</p> <p>2 – Słabsza rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „słabszej” to jakość dostępnych danych, niepewność odnośnie do bilansu korzyści i kosztów, niepewność/zmienność wartości i preferencji pacjentów, niepewność odnośnie do optymalnego zużycia zasobów.</p>
<p>Konsensus ekspertów (Europa-Kanada) 2021</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Podano informacje</p>	<p>Konsensus ekspertów z Europy i Kanady, oparty o wytyczne EASL.</p> <p>Ścieżka leczenia PBC:</p> <p>Dożywnia terapia pierwszego rzutu UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę. Należy określić ryzyko progresji choroby przed leczeniem i zidentyfikować pacjentów z największym ryzykiem progresji w celu ścisłego monitorowania i/lub wczesnego skierowania do specjalistycznej oceny. Po 12 miesiącach leczenia UDCA wszyscy pacjenci powinni zostać poddani biochemicznej ocenie odpowiedzi na leczenie. Znaczny odsetek pacjentów (25-50%) nie odpowiada odpowiednio na leczenie UDCA i jest narażony na zwiększone ryzyko progresji choroby. Pacjentów z ALP <1,5 x ULN i prawidłowym stężeniem bilirubiny oraz wczesnymi objawami zwłóknienia lub bez objawów zwłóknienia można uznać za osoby o niskim ryzyku progresji i kontynuować u nich leczenie UDCA. Pacjenci z ciężkim niekontrolowanym świądem, stężeniem bilirubiny >2 x ULN lub niewyrównaną marskością wątroby powinni zostać poddani dalszej specjalistycznej ocenie. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA mają średnie do wysokiego ryzyko progresji choroby i u nich powinno rozważyć się zastosowanie terapii drugiego rzutu. Ścieżka kończy się rozpoczęciem terapii drugiego rzutu, gdzie jedyną licencjonowaną terapią jest kwasi obetycholowy. Inne terapie są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (np. bezafbrat) lub dostępne wyłącznie w badaniach klinicznych.</p> <p>Nasilenie objawów niekoniecznie koreluje ze stadiem choroby w PBC, jednak ciężki świąd może wskazywać na agresywną odmianę PBC, co wiąże się z gorszym rokowaniem (leczenie zgodnie z wytycznymi EASL).</p> <p>W zaleceniach nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>AASLD 2018/2021 (USA)</p> <p>Konflikt interesów:</p> <p>Podano informacje</p>	<p>Zalecenia 2018 r.</p> <p>UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dzień jest terapią pierwszej linii w leczeniu PBC u pacjentów z nieprawidłowym poziomem enzymów wątrobowych niezależnie od stadium histologicznego. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy ocenić odpowiedź biochemiczną odpowiedź na UDCA w celu oceny potrzeby zastosowania terapii drugiego rzutu. W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie należy rozważyć terapię skojarzoną UDCA z OCA, zaczynając od 5 mg/dzień OCA. Stosowanie OCA u pacjentów z niewyrównanym PBC nie jest zalecane.</p> <p>F braty można uznać za alternatywę off-label u pacjentów z PBC i niewystarczającą odpowiedzią na UDCA. Odradza się stosowanie OCA i f bratów u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.</p> <p>Podczas stosowania fibratów częstszą odpowiedź na leczenie obserwowano u osób w podeszłym wieku i z mniejszym zwłóknieniem wątroby. Odnotowano także poprawę w odniesieniu do występowania świądu. Niezbędne są jednak długoterminowe badania bezpieczeństwa fibratów.</p> <p>Pomocny w leczeniu PBC może być budesonid, ale leczenie to jest uznawane za kontrowersyjne (w wytycznych nie podano uzasadnienia – przyp. analityka).</p> <p>Leczenie objawów choroby:</p> <p>Objawy PBC znacząco pogarszają jakość życia i zazwyczaj nie ulegają poprawie podczas terapii UDCA lub OCA, z tego powodu podlegają oddzielnemu leczeniu i ocenie jego skuteczności.</p> <p>Inne terapie stosowane w leczeniu PBC (w terapii świądu) zalecane przez wytyczne obejmują żywice anionowymienne, ryfampicynę, antagonistów opiatów i sertralinę.</p> <p>Leczenie objawów suchego oka: wytyczne zalecają stosowanie pilokarpiny, cewimeliny i cyklosporyny. W leczeniu kserostomii i dysfagii zaleca się substytuty śliny, pilokarpinę lub cewimelinę.</p> <p>Czas leczenia: leczenie UDCA powinno być kontynuowane bezterminowo, brakuje danych w odniesieniu do długoterminowego stosowania OCA.</p> <p>Aktualizacja z 2021 r. względem wytycznych z 2018 r.:</p> <p>F braty mogą być rozważone do zastosowania jako alternatywne leki off-label u pacjentów z PBC i niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, są odradzane u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby. OCA jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby zdefiniowaną jako obecne lub wcześniejsze oznaki dekomensacji wątroby (np. encefalopatia, koagulopatia) lub nadciśnienie wrotne (np. wodobrzusze, żylaki żołądkowo-przełykowe lub uporczywa małopłytkowość). Ponadto zaleca się uważne monitorowanie każdego pacjenta z marskością wątroby (nawet niezaawansowaną) otrzymującego OCA.</p> <p>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>BSG 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>BSG zaleca UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dzień jako terapię pierwszej linii w leczeniu PBC. Jeżeli jest tolerowana powinna być stosowana przez całe życie (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: wysoki). Po roku leczenia zaleca się ocenę odpowiedzi biochemicznej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konflikt interesów: Podano informacje</p>	<p>U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA (lub nietolerancją UDCA) zdefiniowaną jako ALP >1,67 x ULN i/lub podwyższony poziom bilirubiny <2 x ULN, dodanie OCA wiązało się z poprawą.</p> <p>Z tego powodu BSG zaleca (zgodnie z oceną OCA przez NICE) dodanie OCA do terapii u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub nietolerancją UDCA. Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby zgodnie z ChPL leku (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: niski).</p> <p>Zaleca się, aby wszyscy pacjenci byli oceniani pod kątem obecności objawów, zwłaszcza zmęczenia i świądu. Nasilenie objawów nie koreluje ze stadiem choroby (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: umiarkowany). Objawy choroby są leczone innymi lekami niezależnie od stosowania UDCA i OCA.</p> <p>Nie jest jasne, kiedy należy powtórzyć ocenę ryzyka u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Sugeruje się, aby wszyscy pacjenci z PBC wykonywali coroczne badania wątrobowe w surowicy i ocenę ryzyka progresji co 3 lata. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka bez marskości wątroby, mają ALP <1,67 x ULN i normalny poziom bilirubiny. (siła zaleceń: słabe, poziom dowodów naukowych: umiarkowany).</p> <p>Terapie off-label:</p> <p>Stosowanie leków off-label, takich jak budezonid i fibraty, nie zyskało dużej popularności w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii, w przeciwieństwie do innych krajów, takich jak Francja i Japonia. Obecnie nie ma prowadzonych prac nad rekomendacjami dla tych leków w PBC przez BSG.</p> <p>Wg BSG objawy PBC nie korelują ze stanem zaawansowania choroby i nie ulegają poprawie po terapii UDCA. BSG zaleca, aby wszyscy pacjenci byli oceniani pod kątem obecności objawów choroby, zaznacza też, że nasilenie objawów nie odpowiada etapom choroby (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: umiarkowany).</p> <p>Z uwagi na profil bezpieczeństwa cholestyramina pozostaje lekiem pierwszego rzutu w leczeniu świądu (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: niski). Zaleca się, aby w drugiej linii leczenia stosować ryfampinę, należy jednak ocenić ryzyko i korzyści wynikające z jej stosowania i monitorować skutki uboczne leczenia (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: umiarkowany).</p> <p>Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów ze stężeniem bilirubiny >50 µmol/L (w tym osoby leczone UDCA) lub dowodami na dekomensację choroby wątroby, rozważyć przeszczep wątroby (siła zaleceń: silne, poziom dowodów naukowych: wysoki)</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów: GRADE (GRADE klasyfikuje rekomendacje jako silne lub słabe. O sile rekomendacji decyduje bilans między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakość dowodów, zmienność preferencji pacjentów oraz wykorzystanie zasobów. Przykładowo, im większa/mniejsza różnica pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi, tym wyższe prawdopodobieństwo, że uzasadnione jest silne/słabe zalecenie. Im wyższa jakość dowodów, tym większe prawdopodobieństwo, że zalecenie jest silne. Z kolei silne/słabe zalecenia oznaczają, że większość pacjentów wybrałaby zalecane postępowanie/wybory pacjentów będą się różnić w zależności od ich wartości i preferencji, a klinicyści mogą dopasować swoje interakcje do pacjentów/muszą zapewnić, że opieka nad pacjentem jest zgodna z ich wartościami i preferencjami).</p>
<p>ACG-CLDF 2019 (USA) Konflikt interesów: podano informacje</p>	<p>Wytyczne panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF)</p> <p>W zaleceniach odwołano się do wytycznych EASL i AASLD. Panel zaleca stosowanie UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę jako leczenie pierwszego rzutu dla pacjentów z PBC. Celem leczenia jest: osiągnięcie poziomu ALP w surowicy jak najbardziej zbliżonego do normalnego. U pacjentów, u których utrzymuje się podwyższony poziom ALP w surowicy pomimo leczenia UDCA można rozważyć drugą linię leczenia (OCA). Jednak decyzja o dodaniu drugiego leku do terapii powinna uwzględniać poziom ALP, poziom bilirubiny w surowicy, stadium choroby oraz ryzyko i korzyści wynikające z leczenia drugiego rzutu.</p> <p>Kryteria dodania terapii drugiego rzutu mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - utrzymujący się podwyższony poziom ALP w surowicy po 12 miesiącach terapii UDCA, - brak normalizacji poziomu bilirubiny po 12 miesiącach terapii UDCA, - pacjenci wysokiego ryzyka ocenieni za pomocą dostępnych modeli predykcyjnych (UK-PBC, GLOBE PBC); - dowody progresji (zwłóknienia) potwierdzone dowolną metodą podczas przyjmowania UDCA. Progresja choroby do jakkolwiek zdefiniowanej marskości jest uważana za brak odpowiedzi. <p>Panel ekspertów uważa, że OCA powinien być stosowany u pacjentów z PBC z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na UDCA. Panel podkreśla także znaczenie ścisłego monitorowania pacjentów z PBC, którzy są leczeni UDCA i OCA, zwłaszcza tych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Chociaż podczas leczenia OCA występuje świąd w opinii ekspertów fakt, że świąd występuje podczas leczenia UDCA nie pozwala na wysnucie wniosków, że wystąpi on również podczas leczenia OCA.</p> <p>Panel uważa, że dodanie do terapii OCA u pacjentów, których definiuje jako „nieoptymalnie odpowiadających na leczenie” powinno być zindywidualizowane dla każdego przypadku. Ważne jest również, aby wziąć pod uwagę finansowe skutki wprowadzenia nowych leków takich jak OCA. W tym kontekście należy ocenić efektywność kosztową optymalnej strategii leczenia UDCA, a następnie OCA u odpowiedniej grupy pacjentów z PBC.</p> <p>Tego typu analizy ekonomiczne powinny obejmować nie tylko najistotniejsze dane o kosztach, ale także najbardziej realistyczne wartości prawdopodobieństw oraz użyteczności.</p> <p>Obiecującym lekiem wydaje się być bezafibrat, jednak ponieważ badania fazy 3 nie zostały zakończone i od tego czasu lek nie został zarejestrowany w leczeniu PBC, panel obecnie nie zaleca jego rutynowego stosowania u pacjentów z PBC opornych na terapię UDCA. W przypadku fenofibratu istnieje mniejsza i także niewystarczająca liczba dowodów naukowych, aby uzasadnić zalecenie jego stosowanie w PBC. Panel zauważył,</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>że stosowanie tych leków może wiązać się ze wzrostem poziomu transaminazy w surowicy i ryzyka miopatii i rabdomiolizy, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p>Algorytm leczenia PBC:</p> <p>Po 6-12 miesiącach leczenia UDCA u osób z niewystarczającą odpowiedzią zaleca się dodanie OCA (w odpowiedniej dawce). Dodatkowo u pacjentów z nietolerancją UDCA przez jakikolwiek czas zalecana jest monoterapia OCA. Panel uważa, że rozszerzenie definicji braku odpowiedzi poza $ALP > 1,67 \times ULN$ może być uzasadnione i dodanie OCA do terapii można rozważyć po ocenie ewentualnych korzyści i ryzyka. Dodatkowo niektórzy członkowie panelu rozważyli też obniżenie progu nieodpowiedniej odpowiedzi do $ALP > 1,5 \times ULN$ lub skrócenie czasu stosowania UDCA do 3 miesięcy, jednak do momentu przedstawienia dalszych dowodów, panel zaleca poziom $ALP > 1,67 \times ULN$ i okres 6–12 miesięcy leczenia dla oceny niewystarczającej odpowiedzi na UDCA.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie UDCA i OCA należy rozważyć udział pacjenta w badaniu klinicznym nowych leków na PBC.</p> <p>Dodatkowo oddzielnie leczone powinny być specyficzne dla PBC objawy związane ze świądem, zespołem Sicca czy dyslipidemią.</p> <p>W zaleceniach nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases; ACG – American College of Gastroenterology; ALP – fosfataza alkaliczna (ang. alkaline phosphatase); BSG – British Society of Gastroenterology; CLDF – Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation; EASL – European Association for the Study of the Liver; GABA – Kwas γ -aminomasłowy; MELD – model oceny schyłkowych chorób wątroby (ang. model of end-stage liver disease); OCA – kwas obetycholowy; PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis); POZ – podstawowa opieka zdrowotna; PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; UDCA – kwas ursodeoksycholowy; ULN – górna granica normy (ang. upper limit normal)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie trzech ekspertów klinicznych dotyczących ocenianej interwencji. Opinia zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (stanowisko z dn. 25.04.2022)	Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii (stanowisko z dn. 22.05.2022)	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii (stanowisko z dn. 28.05.2022)
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują	Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)*	Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) aktualnie stosowany u 100% pacjentów (jedyna forma leczenia)	Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) aktualnie stosowany u 100% pacjentów (aktualny standard) Kwas ursodeoksycholowy+ bezafibrat aktualnie 60% pacjentów (proponowany standard) Leki przeciwświądowe aktualnie 60% pacjentów (leczenie objawowe wspomagające)
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Ocaliva w omawianym wskazaniu	1.  	Niewłaściwa kwalifikacja chorych do programu lekowego.	Lek powinien być stosowany przy niewystarczającej skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) lub połączenia tego kwasu z bezafibratem.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Nie	Chorzy na wstępnym etapie choroby bez obecnej przebudowy marskiej wątroby.	Osoby z całkowitą nieskutecznością lub nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (stanowisko z dn. 25.04.2022)	Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii (stanowisko z dn. 22.05.2022)	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii (stanowisko z dn. 28.05.2022)
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<p>Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby;</p> <p>Pacjenci z epizodami dekompensacyjnymi wątroby obecnymi w przeszłości (żółtaczką, wodobrzusze, epizody encefalopatii wątrobowej, krwawienie z żyłaków przełyku;</p> <p>Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i objawami nadciśnienia wrotnego (powiększenie śledziony, małe żyłaki przełyku, liczba płytek krwi <150 tys. mm³);</p> <p>Pacjenci z nasilonym świądem skóry;</p> <p>Pacjenci stosujący pierwotną lub wtórną profilaktykę chorób układu sercowo-naczyniowego.</p>	<p>Chorzy z zaawansowaną marskością wątroby na tle PBC i u których w trakcie leczenia pojawiają się nasilone objawy uboczne gł.: świąd skóry ograniczający codzienne funkcjonowanie, pacjenci, u których dojdzie do zwyżki surowiczego stężenia LDL.</p>	<p>U których Ocaliva okaże się nieskuteczna lub źle tolerowana. Taka możliwość również istnieje.</p>
Potencjalne problemy dostrzegane w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>Wzrost stężenia LDL-cholesterolu wymagający stosowania leków z grupy statyn;</p> <p>Pojawienie się lub nasilenie już istniejącego świądu skóry.</p>	<p>U pewnej grupy chorych (trudno ocenić odsetkowo 30-40%?) mogą pojawić się objawy uboczne, które uniemożliwiają stosowanie leku.</p>	<p>Zbyt szybka rezygnacja ze stosowania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA). Nieskuteczność UDCA, powinna być udokumentowana w badaniach laboratoryjnych i na podstawie wywiadu – co powinno być wpisane do dokumentacji medycznej.</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Leczeniem standardowym jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Na to leczenie nie odpowiada około 20% pacjentów z PBC. Niewielka grupa pacjentów nie toleruje UDCA.</p>	<p>Brak skuteczności lub niedostateczna efektywność UDCA, nietolerancja /słaba tolerancja UDCA.</p>	<p>Brak możliwości całkowitego wyleczenia z choroby.</p>

Skróty: LDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein), OCA - kwas obetycholowy, PBC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis), UDCA - kwas ursodeoksycholowy

* ekspert technologię opcjonalną wskazał w odpowiedzi na pytanie „Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia”, natomiast nie odpowiedział na pytanie „Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2022 r. poz. 41), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce u pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby jest kwas ursodeoksycholowy należący do grupy limitowej 245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy (UDCA). W tej grupie pacjentów obecna ścieżka terapeutyczna uwzględnia jedynie zastosowanie UDCA i leczenia objawowego mającego na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ na 1 września 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2022 r. poz. 41)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy*									
Acidum ursodeoxycholicum	Proursan, kaps., 250 mg	90 szt.	05909991203924	80,89	84,93	95,76	73,66	30%	44,20
	Ursocam, tabl., 250 mg	100 szt.	05909990414741	75,60	79,38	90,91	81,84	30%	33,62
	Ursocam, tabl., 250 mg	90 szt.	05909991314675	68,04	71,44	82,27	73,66	30%	30,71
	Ursopol, kaps. twarde, 300 mg	50 szt.	05909990798223	46,35	48,67	57,38	49,10	30%	23,01
	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909991325794	66,96	70,31	81,84	81,84	30%	24,55

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

* Zakres wskazań objętych refundacją: Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby; Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: cholestaza ciężarnych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ocaliva we wnioskowanym wskazaniu wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.

Poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC): UDCA i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu (rifampicyna, gabapentyna, cholestyramina, setralina)</p>	<p>Uzasadnienie:</p> <p><i>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 Proursan oraz Ursocam. Produkt leczniczy Ursocam jest zarejestrowany w leczeniu objawowej pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.</i></p> <p>Wnioskodawca wskazuje na zastosowanie rifampicyny (Ryfampicyna TZF), gabapentyny (Gabapentin Aurovitas), cholestyraminy (Questran Light) setraliny (Zoloft) w ramach leczenia wspomagającego, w którego skład wchodzi leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu. Zaznaczając jednocześnie, iż wymieniane przez wnioskodawcę leki stanowią jedynie przykłady terapii. <i>Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby i jest różnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.</i></p> <p>Cholestyramina nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, ale [redacted] w ramach leków z grupy żywic jonowymiennych. Ponadto wnioskodawca powołuje się na pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla cholestyraminy, z 2021 r. na import docelowy m.in. we wskazaniu PBC). Zarejestrowane wskazanie obejmuje łagodzenie świądu związanego z częściową niedrożnością dróg żółciowych i pierwotną marskością wątroby.</p> <p>W przypadku pozostałych wymienionych leków brak jest rejestracji w ocenianym wskazaniu. Wnioskodawca wskazuje, iż dotychczas rifampicyna refundowana była w leczeniu gruźlicy, w tym również gruźlicy wielolekoopornej i innych mykobakterioz, setralinę finansowano ze środków publicznych w chorobach psychicznych lub upośledzeniu umysłowym, natomiast gabapentynę, w leczeniu bólu lub padaczki odpornej na leczenie.</p>	<p>Analitycy Agencji uznają za zasadny wybór komparatora, zwracając jednak uwagę, iż wnioskodawca przedstawił jedynie wybrane przykłady produktów leczniczych stosowanych w ramach leczenia objawowego świądu (Ursocam, Ryfampicyna TZF, Gabapentin Aurovitas, Questran Light, Zoloft) we wnioskowanym wskazaniu, nie omawiając szczegółowo pozostałych technologii opcjonalnych, wymienianych m.in. w wytycznych klinicznych. Należy także zaznaczyć, że jest to terapia dodana, bowiem u części pacjentów nadal będzie stosowane leczenie UDCA.</p>

Ankietowani przez Agencję eksperci również wskazali kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jako alternatywną metodę leczenia dla wnioskowanej technologii. Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach uznała, iż UDCA jest jedyną i zarazem najskuteczniejszą formą leczenia tej grupy pacjentów. Ekspertka oszacowała, że zarówno aktualnie, jak i w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, będzie on stosowany u 100% pacjentów chorujących na PBC. Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła w ramach technologii opcjonalnych obok UDCA, który jego zdaniem stanowi aktualny standard w terapii chorych z PBC (100% pacjentów obecnie stosujących oraz 90% pacjentów po objęciu refundacją wnioskowanej technologii), wymienił także skojarzenie kwasu ursodeoksycholowego z bezafibratem (proponowany standard – ekspert szacuje, iż aktualnie stosuje go ok. 5% pacjentów i liczba ta nie ulegnie zmianie po objęciu refundacją produktu leczniczego Ocaliva) oraz leki przeciwświądowe, które stanowią leczenie objawowe, wspomagające, które są stosowane obecnie u 60% pacjentów. Ekspert szacuje, że po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Ocaliva, leczenie przeciwświądowe będzie stosowane u 40% pacjentów. Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb w swojej opinii nie wskazał żadnych alternatywnych opcji leczenia, które mogłyby stanowić komparator dla wnioskowanej technologii.

Wszystkie odnalezione wytyczne opisane w niniejszym raporcie zalecają w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (PBC) jako terapię pierwszego rzutu kwas ursodeoksycholowy (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG CLDF 2019), co jest spójne z opiniami otrzymanymi od ekspertów Agencji. Kwas obetycholowy w odnalezionych rekomendacjach jest terapią drugiego rzutu. Ponadto wytyczne zalecają w terapii drugiego rzutu leki stosowane off label – fibryny (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021), budezonid (EASL 2017) oraz udział w badaniu klinicznym (EASL 2017, Konsensus 2021, ACG-CLDF 2019). W opiniach ekspertów nie odnaleziono informacji na temat zastosowania w obecnej praktyce klinicznej budezonidu. Wytyczne wskazują również terapię stosowaną w leczeniu objawowym – przeciwświądowe: żywice jonowymiennie – cholestyraminę, kolesewalam, ryfampicynę, doustne lub dożylnie leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmefen, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego receptora serotoniny lub analog GABA – gabapentyną (PTG-E 2018, AASLD 2018/2021, BSG 2018).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Ocaliva (OCA, ang. obeticholic acid – kwas obetycholowy) stosowanego w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. Primary Biliary Cholangitis) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia *	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na kwas ursodeoksycholowy (UDCA, ang. ursodeoxycholic acid) lub z nietolerancją UDCA. Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego: "Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10 K74.3)". 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.	Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego przewiduje stosowanie Ocaliva
Interwencja	Kwas obetycholowy stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.	Brak uwag
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), 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). Dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję względem zdefiniowanego komparatora. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Brak uwag
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.: jakość życia; odpowiedź na leczenie; parametry biochemiczne świadczące o odpowiedzi na leczenie; elastografia; profil bezpieczeństwa.	W AKL wnioskodawcy pominięto wyniki z analizy post-hoc.
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). 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). Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim	Uwzględnienie publikacji pełnotekstowych wiązało się z pominięciem wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania POISE, tj. 5-letniego, które dostępne są jedynie w postaci abstraktu Bowlus 2021

* Kryteria wykluczenia: niespełnianie kryteriów włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 22.06.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 5.09.2022 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Bowlus 2021 przedstawiający wyniki badania POISE dla 5-letniego okresu obserwacji. Wyniki pochodzące z abstraktu przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono trzy badania randomizowane, podwójnie zaślepione:

- badanie POISE (publikacja Nevens 2016), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo kwasu obetycholowego (OCA) stosowanego w dawce 10 mg lub z dostosowywaniem dawki (5 mg zwiększane do 10 mg w 6. miesiącu w zależności od odpowiedzi terapeutycznej/tolerancji) względem placebo (PLC). W obu grupach chorzy mogli kontynuować stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), tj. kwasu ursodeoksycholowego jak również stosować leki przeciwświądowe;
- badanie Hirschfield 2015, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA stosowanego w dawce 10, 25 lub 50 mg względem PLC. W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. W badaniu wszyscy chorzy stosowali BSC tj. kwas ursodeoksycholowy w różnych dawkach, jak również mogli stosować leki przeciw świądowi.
- badanie Kowdley 2018, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OCA w monoterapii względem PLC (po ukończeniu etapu zaślepionego badania 42,9% chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z opinią badacza). W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. Chorzy mogli dodatkowo stosować leki przeciwświądowe.

W analizie uwzględniono wyniki zarówno dla etapów zaślepionych, jak i otwartych przedłużeń ww. badań (w tym dane z publikacji Trauner 2019, Bowlus 2020 i publikacji EMA 2016 dotyczących fazy przedłużonej badania POISE).

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej analizowanej interwencji, tj. badania obserwacyjne D'Amato 2021, Gomez 2021 i Roberts 2020. Badania D'Amato 2021 i Roberts 2020 były badaniami retrospektywnymi, natomiast badanie Gomez 2021 było badaniem prospektywnym.

Przedstawiono również wnioski z pięciu przeglądów systematycznych: Saffioti 2017, Suraweera 2017, Gao 2021, Kulkarni 2021 oraz Li 2020.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności eksperymentalnej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>POISE (Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Intercept Pharmaceuticals</p>	<p>- Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, - wieloośrodkowe, międzynarodowe (59 ośrodków, w tym w Polsce), - hipoteza: <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy – główny etap badania; 60 miesięcy (5 lat) – założony czas trwania przedłużenia badania. W publikacji: - Nevens 2016 – 12 miesięcy przedłużenia - Trauner 2019 i Bowlus 2020 - pierwsze 3 lata obserwacji z przedłużonego etapu badania (data odcięcia danych 1 sierpnia 2017 roku); <u>Interwencja:</u> Grupa A: kwas obetycholowy (OCA) p.o. w dawce początkowej 5 mg raz na dobę, ze zwiększeniem dawki do 10 mg po 6 miesiącach*; Grupa B: OCA w dawce 10 mg raz na dobę, p.o. Grupa C: placebo (PLC) raz na dobę, p.o. We wszystkich grupach leczenie wspomagające (BSC): kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 13-15 mg/kg/dobę (w momencie rozpoczęcia i w czasie trwania badania przyjmowany przez 93% chorych). Chorzy przyjmowali OCA lub PLC w monoterapii, jeśli występowały u nich nieakceptowalne skutki uboczne stosowania UDCA. Chorzy mogli stosować leki przeciw świądowi (np. substancje wiążące kwasy żółciowe).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r.ż.; - rozpoznanie PBC na podstawie kryteriów przedstawionych w wytycznych AASLD lub EASL; - chorzy stosujący UDCA co najmniej 12 miesięcy (w stabilnej dawce ≥ 3 miesiące) lub chorzy, u których jest niemożliwe zastosowanie lub nie tolerują stosowania UDCA (brak stosowania UDCA ≥ 3 miesiące); - aktywność ALP $\geq 1,67$ x GGN lub nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej < 2 x GGN; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - współwystępowanie innych chorób wątroby; - występowanie powikłań klinicznych PBC lub istotnej klinicznie dekompensacji czynności wątroby; - chorzy, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu klinicznym OCA. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 70 Grupa B: 73 Grupa C: 73</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> złożony punkt końcowy aktywność ALP $< 1,67$ x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN</p>
<p>Hirschfield 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Intercept Pharmaceuticals</p>	<p>- Badanie randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, - wieloośrodkowe, międzynarodowe (41 ośrodków), - hipoteza: <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące (85 dni) – główny etap badania (podwójnie zaślepiony); 12 miesięcy – przedłużenie badania; <u>Interwencja:</u> Grupa A: OCA p.o. w dawce 10 mg raz na dobę; Grupa B: placebo raz na dobę, p.o.; (w badaniu oceniano także OCA 25 mg, OCA 50 mg – grupy pominięte w AKL wnioskodawcy ze względu na dawkowanie niezgodne z ChPL) We wszystkich grupach leczenie wspomagające (BSC): Wszyscy chory otrzymywali kwas ursodeoksycholowy w dawce stosowanej przed rozpoczęciem</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 18-75 lat; - rozpoznanie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych na podstawie poniższych kryteriów (spełnione co najmniej 2 z poniższych): zwiększona aktywność ALP przez co najmniej 6 miesięcy w wywiadzie; obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych (miano $> 1:40$ w badaniu immunofluoresencyjnym lub pozytywny wynik dla przeciwciał M2 w teście immunoenzymatycznym); obecność specyficznych dla przebiegu PBC przeciwciał przeciwjądrowych; bioptat wątroby wskazujący na zmiany charakterystyczne dla PBC; - stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w stałej dawce przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ocena zmian w aktywności ALP</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>badania. We wszystkich grupach średnia dzienna dawka kwasu ursodeoksycholowego wynosiła 15,6-16,3 mg/kg.</p> <p>W przypadku leczenia świądu dopuszczalne było podawanie innych leków niż interwencja badana m.in. leki przeciwhistaminowe lub żywice jonowymienne.</p>	<p>- aktywność ALP w zakresie 1,5-10x GGN (117 U/l dla kobiet; 129 U/l dla mężczyzn).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- aktywność AspAT lub AIAT >5x GGN;</p> <p>- stężenie bilirubiny >2x GGN;</p> <p>- stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl (133 μmol/l);</p> <p>- stosownie kolchicyny, metotreksatu, azatiopryny, ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez jakikolwiek okres czasu na 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;</p> <p>- przeszła lub obecnie występująca dekompensacja czynności wątroby;</p> <p>- inne współwystępujące choroby wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 38</p> <p>Grupa B: 38</p>	
<p>Kowdley 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Intercept Pharmaceuticals</p>	<p>- Badanie randomizowane II fazy, podwójnie zaślepienie,</p> <p>- wielośrodkowe, międzynarodowe (18 ośrodków),</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>3 miesiące – etap główny (dla części chorych okres ten był krótszy, ze względu na ich przedwczesną utratę z badania); po tym czasie, chorzy byli poddani ocenie w ramach wizyt w okresie follow-up (2 tygodnie po zakończeniu leczenia);</p> <p>69 miesięcy – etap przedłużony badania (od 3. do 72. miesiąca);</p> <p>6 lat – maksymalny łączny czas trwania badania.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa A: OCA p.o. w dawce 10 mg raz na dobę;</p> <p>Grupa B: PLC raz na dobę, p.o.;</p> <p>(w badaniu oceniano OCA 50 mg – grupę pominiętą w AKL wnioskodawcy ze względu na dawkowanie niezgodne z ChPL)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- 18.-75. r.ż.;</p> <p>- brak wcześniejszego leczenia kwasem ursodeoksycholowym lub zaprzestanie jego stosowania co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;</p> <p>- zdiagnozowane PBC według wytycznych AASLD lub EASL;</p> <p>- aktywność ALP w surowicy >1,5-10 x GGN podczas badania przesiewowego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- podwyższona aktywność AIAT lub AspAT w osoczu >5 x GGN;</p> <p>- stężenie bilirubiny sprzężonej >2 x GGN;</p> <p>- stężenie kreatyniny w osoczu >1,5 mg/dl (133 μmol/l);</p> <p>- stosowanie kolchicyny, metotreksatu, azatiopryny, ogólnoustrojowych kortykosteroidów w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe;</p> <p>- stwierdzona w wywiadzie lub obecna dekompensacja czynności wątroby;</p> <p>- współistniejące choroby wątroby.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 20</p> <p>Grupa B: 23</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>ocena zmian w aktywności ALP</p>

OCA – Ocaliva; PLC – placebo; RCT – badanie kliniczne z randomizacją

* W badaniu POISE zwiększenie dawki do 10 mg zastosowano u 33 chorych. Ocena zasadności zwiększenia dawki u chorych opierała się na profilu skutków ubocznych oraz odpowiedzi biochemicznej. Dawki nie zwiększano, jeśli u chorego występowały zdarzenia niepożądane takie jak świąd o ciężkim nasileniu lub chory spełnił już pierwszorzędowy punkt końcowy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy. Badania efektywności praktycznej włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 7.6.3-7.6.6 AKL wnioskodawcy, opracowania wtórne - w rozdziale 7.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Interpretacja wybranych punktów końcowych (wg rozdz. 3.4.4 AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Istotność kliniczna
<p>Złożony punkt końcowy - uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN</p>	<p>Ocena aktywności ALP, stężenia bilirubiny to surogatowe punkty końcowe, które stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia przeszczepu wątroby czy zgonu. Uznaje się, że ww. złożony punkt końcowy jest zwalidowanym i odpowiednim do zastosowania w badaniach klinicznych u chorych na PBC [CADTH 2017, Lammers 2014].</p> <p>Im większa częstość występowania złożonego punktu końcowego, tym skuteczniejsze leczenie.</p>
<p>Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie obejmowały różne kombinacje markerów cholestazy, uszkodzenia komórek wątrobowych i czynności wątroby (ALP, AspAT, bilirubina całkowita i albumina) związanych z możliwością predykcji niekorzystnych wyników klinicznych i długoterminowym rokowaniem chorych na PBC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteria paryskie I – aktywność ALP ≤3 x GGN, aktywność AspAT ≤2 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN; • kryteria paryskie II – aktywność ALP ≤1,5 x GGN, aktywność AspAT ≤1,5 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN; • kryteria Mayo II – aktywność ALP ≤1,67 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN; <ul style="list-style-type: none"> • kryteria Toronto II – aktywność ALP ≤1,76 x GGN; • kryteria rotterdamskie – stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN i stężenie albumin ≥DGN. 	<p>Złożone kryteria odpowiedzi na leczenie stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia niekorzystnych wyników klinicznych i pozwalają ocenić długoterminową prognozę u chorych na PBC [Kowdley 2018].</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsza terapia.</p>
<p>Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby</p> <p>Wynik w skali GLOBE służy do oszacowania czasu przeżycia wolnego od przeszczepienia w oparciu o wiek chorych, stężenie bilirubiny całkowitej, ALP, albuminy i liczbę płytek krwi po 1 roku terapii UDCA. By ocenić wpływ wieku chorego na przewidywane ryzyko zgonu (z dowolnej przyczyny) lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE, ryzyko dla okresu wynoszącego 10 lat zostało obliczone z zastosowaniem wieku chorego w chwili rozpoczęcia badania.</p> <p>Ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu związanego z zaburzeniami wątroby szacowane jest w skali UK-PBC na podstawie stężenia albumin i liczby płytek krwi w chwili rozpoczęcia badania oraz stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferaz i ALP po zastosowaniu leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p> <p>Im mniejsze ryzyko zgonu lub przeszczepienia wątroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p>

ALP - fosfataza zasadowa; AspAT - aminotransferaza asparaginowa; DGN – dolna granica normy; GGN - górna granica normy; PBC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary Biliary Cholangitis); UDCA - kwas ursodeoksycholowy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT włączone do analizy klinicznej, tj. badania POISE, Hirschfield 2015 i Kowdley 2018, charakteryzowały się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w większości ocenianych domen wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”. W badaniach POISE i Hirschfield 2015 wysokie ryzyko błędu odnotowano w domenie Inne źródła błędów, ze względu na fakt, że chorzy stosowali różne dawki UDCA. Ponadto w badaniu Hirschfield 2015 odnotowano niejasne ryzyko błędu systematyczny wynikającego z selekcji ze względu na brak informacji odnośnie utajnienia kodu randomizacji. W badaniu Kowdley 2018 odnotowano niejasne ryzyko błędu systematyczny wynikającego z selekcji ze względu na brak informacji odnośnie utajnienia kodu randomizacji oraz niejasne ryzyko błędu związanego z raportowaniem. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 3.6 AKL.

Badania dotyczące efektywności praktycznej analizowanej interwencji, tj. badania obserwacyjne D’Amato 2021, Gomez 2021 i Roberts 2020 cechowały się wysoką wiarygodnością.

Spośród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej jedynie przegląd Saffioti 2017 charakteryzował się wysoką jakością wg skali AMSTAR 2, natomiast przeglądy Gao2021, Kulkarni 2021, Li 2020 i Suraweera 2017 były przeglądami bardzo niskiej jakości wg skali AMSTAR 2. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 7.5 AKL wnioskodawcy.

Ocena jakości badań i opracowań wtórnych przedstawiona w analizie wnioskodawcy jest zgodna z oceną analityków Agencji.

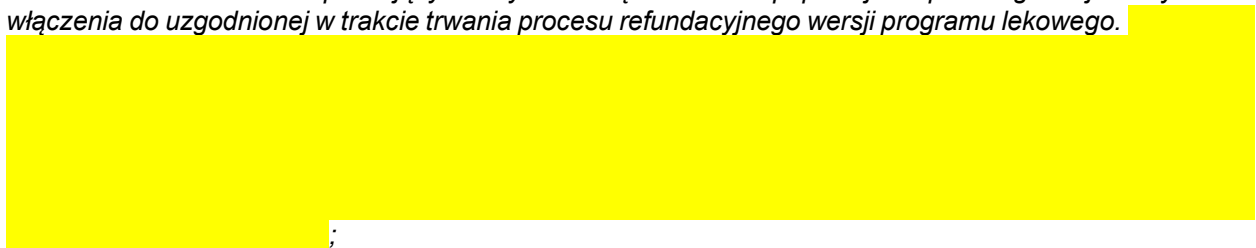
Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (wg rozdz. 4 AKL):

1. Większość badań włączonych do analizy opiera się na surogatowych punktach końcowych (m.in. aktywność ALP, stężenie bilirubiny), jednakże ich zastosowanie jest powszechnie akceptowane (zarówno przez EMA, jak i FDA) w badaniach dotyczących chorych na PBC i mogą być one przełożone na kliniczne korzyści płynące z terapii OCA [EMA 2016, FDA 2016];
2. Badanie Kowdley 2018 dotyczące zastosowania OCA w monoterapii obejmowało niewielką populację chorych, głównie ze względu na powszechne stosowanie UDCA przez chorych na PBC, co uniemożliwiło włączenie dużej liczby chorych do badania. Ponadto, autorzy publikacji nie podali powodu, dla którego chorzy nie otrzymywali UDCA przed włączeniem do badania;
3. Dane dotyczące długoterminowego stosowania OCA w monoterapii są dość ograniczone, gdyż pochodzą one głównie z badania Kowdley 2018, w którym w etapie otwartym badania ok. 43% rozpoczęło stosowanie UDCA;
4. W badaniach POISE, czy Hirschfield 2015 chorzy stosowali różne dawki UDCA razem z OCA, co potencjalnie mogło wpłynąć na uzyskane wyniki, jednakże jak wykazano w badaniu Kowdley 2018 efekt terapeutyczny OCA jest niezależny od jednoczesnego stosowania UDCA, co podkreśla rolę receptora FXR w regulacji kwasów żółciowych i choroby cholestatycznej;
5. Świąd jest znanym działaniem niepożądanym występującym podczas terapii OCA i można uznać za prawdopodobne, że uczestnicy badań spekulowali, że zostali przydzieleni do grupy OCA, gdy zaobserwowali, że wystąpił u nich świąd. Jest to potencjalne ograniczenie badania, jednakże za bardziej prawdopodobne można uznać, że wpłynie to na subiektywne wyniki badań, takie jak ocena na podstawie kwestionariusza PBC-40, niż pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe wyniki, które opierały się na markerach biochemicznych, takich jak aktywność ALP i stężenie bilirubiny [CADTH 2017];
6. W badaniach pierwotnych odnotowano większą utratę chorych z grup badanych niż placebo (w badaniu POISE ok. 10-12% z grup stosujących OCA+BSC w porównaniu do ok. 4% z grupy PLC+BSC, w badaniu Hirschfield 2015 ok. 16% z grupy OCA+UDCA 10 mg vs ok. 3% chorych z grupy kontrolnej, w badaniu Kowdley 2018 20% z grupy OCA 10 mg vs żaden z chorych z grupy PLC). Różnice te mogą wpłynąć na wystąpienie błędu dotyczącego niekorzystnych zdarzeń związanych z terapią, ponieważ grupa z wyższym odsetkiem wcześniejszych utrat z badania miała krótszą ekspozycję na badany lek. Należy jednak mieć na uwadze, że część chorych utracono z powodu wystąpienia świądu, co zmniejsza ww. ryzyko [CADTH 2017];
7. W badaniu POISE średni wynik elastografii w populacji uczestniczącej w badaniu wynosił 10,7-12,7, ale u ok. 20% chorych wynik $\geq 16,9$ kPa. Natomiast kryterium wykluczenia w programie lekowym to marskość wątroby i wartość powyżej 15 kPa w badaniu elastografii dynamicznej wątroby. W badaniach Hirschfield 2015 i Kowdley 2018 kryterium wykluczenia stanowiła stwierdzona w wywiadzie lub obecna dekompensacja czynności wątroby. W badaniach brak jest danych o wartości elastografii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (wg rozdz. 4 AKL):**

1. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego. ;
2. Dane dotyczące długoterminowej terapii OCA są dość ograniczone, jednakże jak podkreślono w dokumencie EMA 2016, zastosowanie klinicznych pomiarów skuteczności leczenia w oparciu o twarde punkty końcowe mierzone w długim okresie obserwacji jest w dużej mierze niewykonalne w badaniach III fazy u chorych z PBC, głównie ze względu na ograniczenia czasowe. Ponadto, należy podkreślić, iż PBC

jest chorobą rzadką, co wiąże się z ograniczoną liczbą chorych, którzy spełniają równocześnie kryteria włączenia do badań;

3. Część wyników (oznaczonych odpowiednim komentarzem pod tabelami z wynikami) przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W AKL wnioskodawcy pominięto wyniki z analizy post-hoc badań POISE i Kowdley 2018.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PUNKTY KOŃCOWE (wg rozdz. 3.4.4 AKL wnioskodawcy)

BADANIA RCT

Tabela 14. Wyniki badania POISE dla pierwszorzędowego punktu końcowego - ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
POISE (Nevens 2016)	analiza główna (populacja ITT)	6 mies.	OCA 5-10 mg	24 (34,3)**	70	5 (6,8)*	73	7,10 (2,52; 19,95)	0,27 (0,15; 0,40)	4 (3; 7)	TAK
			OCA 10 mg	37 (50,7)**	73	5 (6,8)*	73	13,98 (5,05; 38,67)	0,44 (0,31; 0,57)	3 (2; 4)	TAK
		12 mies.	OCA 5-10 mg	32 (45,7)	70	7 (9,6)	73	7,94 (3,20; 19,73)	0,36 (0,23; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
			OCA 10 mg	34 (46,6)	73	7 (9,6)	73	8,22 (3,33; 20,31)	0,37 (0,24; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
POISE (EMA 2016)	analiza wrażliwości (populacja ITT)	6 mies.	OCA 5-10 mg	26 (37,1)*	70	7 (9,6)*	73	5,57 (2,23; 13,95)	0,28 (0,14; 0,41)	4 (3; 8)	TAK
			OCA 10 mg	45 (61,6)*	73	7 (9,6)*	73	15,15 (6,09; 37,67)	0,52 (0,39; 0,65)	3 (2; 3)	TAK
		12 mies.	OCA 5-10 mg	38 (54,3)*	70	10 (13,7)*	73	7,48 (3,31; 16,92)	0,41 (0,27; 0,55)	3 (2; 4)	TAK
			OCA 10 mg	44(60,3)*	73	10 (13,7)*	73	9,56 (4,23; 21,60)	0,47 (0,33; 0,60)	3 (2; 4)	TAK
	analiza pomocnicza (populacja completer)	12 mies.	OCA 10 mg	34 (53,1)	64	7 (10,0)	70	10,20 (4,06; 25,66)	0,43 (0,29; 0,57)	3 (2; 4)	TAK
	analiza pomocnicza (populacja EE)	12 mies.	OCA 10 mg	34 (54,8)	62	7 (10,4)	67	10,41 (4,11; 26,35)	0,44 (0,30; 0,59)	3 (2; 4)	TAK
	analiza chorych z grupy OCA 5-10 mg w podziale na podgrupy	6 mies.	OCA 5-10 mg stała dawka 5 mg	24 (66,7)	36	5 (6,8)^	73	27,20 (8,68; 85,25)	0,60 (0,43; 0,76)	2 (2; 3)	TAK
OCA 5-10 mg 10 mg po 6. mies.			0 (0,0)	33	7 (9,6)^	73	0,21 (0,04; 1,11)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK	
12 mies.		OCA 5-10 mg stała dawka 5 mg	19 (52,8)	36	5 (6,8)^	73	15,20 (4,96; 46,56)	0,46 (0,29; 0,63)	3 (2; 4)	TAK	

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			OCA 5-10 mg 10 mg po 6. mies.	13 (39,4)	33	7 (9,6) [^]	73	6,13 (2,15; 17,45)	0,30 (0,12; 0,48)	4 (3; 9)	TAK
	chorzy z prawidłową funkcją nerek	12 mies.	OCA 5-10 mg	23 (46,9) [*]	49	4 (7,4) [*]	54	11,06 (3,46; 35,37)	0,40 (0,24; 0,55)	3 (2; 5)	TAK
			OCA 10 mg	23 (42,6) [*]	54	4 (7,4) [*]	54	9,27 (2,93; 29,36)	0,35 (0,20; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
	chorzy z niewydolnością nerek o łagodnym nasileniu	12 mies.	OCA 5-10 mg	9 (50,0) [*]	18	3 (18,8) [*]	16	4,33 (0,91; 20,60)	0,31 (0,01; 0,61)	4 (2; 100)	TAK
			OCA 10 mg	12 (0,6) [*]	17	3 (18,8) [*]	16	10,40 (2,03; 53,20)	0,52 (0,23; 0,8)	2 (2; 5)	TAK
	chorzy na PBC o ciężkim nasileniu	12 mies.	OCA 5-10 mg	10 (45,5) [*]	22	1 (3,3) [*]	30	24,17 (2,78; 210,16)	0,42 (0,20; 0,64)	3 (2; 5)	TAK
			OCA 10 mg	8 (40,0) [*]	20	1 (3,3) [*]	30	19,33 (2,17; 171,89)	0,37 (0,14; 0,59)	3 (2; 8)	TAK

W badaniu POISE, porównującym produkt leczniczy Ocaliva stosowany w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (OCA+BSC) z placebo stosowanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (PLC+BSC), w okresie obserwacji 6 miesięcy i 12 miesięcy dla złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego: ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji dla populacji ITT, a także w przypadku następujących podgrup pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC): analiza pomocnicza (populacja completer), analiza pomocnicza (populacja EE), analiza chorych z grupy OCA 5-10 mg w podziale na podgrupy, chorzy z prawidłową funkcją nerek, chorzy z niewydolnością nerek o łagodnym nasileniu, chorzy na PBC o ciężkim nasileniu.

Tabela 15. Wyniki fazy przedłużonej badania POISE dla pierwszorzędnego punktu końcowego - ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			n (%)	N
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	33 (55,0) ^{***}	60
<i>POISE (EMA 2016)</i>	18 mies.		37 (74,0) ^{***}	50
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 10 mg	34 (57,6) ^{***}	59
<i>POISE (EMA 2016)</i>	18 mies.		38 (70,4) ^{***}	54
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	PLC => OCA 5mg	24 (40,7) ^{***}	59
<i>POISE (EMA 2016)</i>	18 mies.		28 (54,9) ^{***}	51
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies. [^]	OCA oraz PLC => OCA	65 (51,2)	127

*okres obserwacji etapu przedłużonego badania

**grupa, do której zostali przydzieleni chorzy na początku etapu podwójnie zaślepionego badania

***dane odczytane z wykresu

[^]48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania POISE (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych, którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC, a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej. Wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA+BSC definiowano jako ocenę przed podaniem pierwszej dawki OCA w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej.

W fazie przedłużonej badania POISE odsetek pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN, w grupie OCA 5-10 mg wyniósł 55% po 12 miesiącach i 74% po 18 miesiącach, w grupie OCA 10 mg odpowiednio 57% i 70%. W grupie początkowo przyjmującej PLC, a następnie OCA 5 mg odsetek ten wyniósł odpowiednio 41% i 55%. Po 48 miesiącach obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy w obu tych grupach łącznie wyniósł 51%.

Tabela 16. Wyniki badania POISE i Hirschfield 2015 – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Podgrupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
Kryteria paryskie I**	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	31 (81,6)	38	33 (86,8)	38	0,67 (0,19; 2,34)	-0,05 (-0,22; 0,11)	n/d	NIE	
				Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	4 (36,4)	11	0 (0,0)	5	6,16 (0,58; 65,50)	0,36 (0,01; 0,72)	3 (2; 100)	TAK*	
	POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	20 (55,6)	36	6 (17,6)	34	5,83 (1,94; 17,52)	0,38 (0,17; 0,59)	3 (2; 6)	TAK	
					18 (51,4)	35	6 (17,6)	34	4,94 (1,64; 14,89)	0,34 (0,13; 0,55)	3 (2; 8)	TAK	
		12 mies.	OCA 5-10 mg	23 (63,8)	36	6 (17,6)	34	8,26 (2,71; 25,14)	0,46 (0,26; 0,66)	3 (2; 4)	TAK		
				20 (57,1)	35	6 (17,6)	34	6,22 (2,06; 18,83)	0,39 (0,19; 0,60)	3 (2; 6)	TAK		
	Kryteria paryskie II	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	16 (42,1)	38	8 (21,1)	38	2,73 (0,99; 7,50)	0,21 (0,01; 0,41)	5 (3; 100)	TAK
					Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	12 (35,3)	34	4 (11,8)	34	4,09 (1,16; 14,40)	0,24 (0,04; 0,43)	5 (3; 25)	TAK
Kryteria paryskie II	POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	13 (18,6)	70	3 (4,1)	73	5,32 (1,45; 19,59)	0,14 (0,04; 0,25)	8 (4; 25)	TAK	
					19 (26,0)	73	3 (4,1)	73	8,21 (2,31; 29,19)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK	
		12 mies.	OCA 5-10 mg	19 (27,1)	70	3 (4,1)	73	8,69 (2,44; 30,95)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK		
				19 (26,0)	73	3 (4,1)	73	8,21 (2,31; 29,19)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK		

* według autorów badania różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,2445)

** zastosowane w badaniach definicje kryteriów różniły się; w badaniu POISE: aktywność ALP $\leq 3 \times$ GGN, aktywność AspAT $\leq 2 \times$ GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN; w badaniu Hirschfield 2015: aktywność ALP $\leq 3 \times$ GGN, aktywność AspAT $\leq 2 \times$ GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl

W badaniu Hirschfield 2015 w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące oraz w badaniu POISE w okresach obserwacji wynoszących 6 miesięcy i 12 miesięcy, w populacji chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania w grupie OCA+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg kryteriów paryskich I oraz wg kryteriów paryskich II.

Tabela 17. Wyniki badania POISE – jakość życia wg kwestionariusza PBC-40

Badanie (publikacja)	Domena kwestionariusza PBC-40	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		MD* (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
POISE (Nevens 2016)	objawy ogólne**	6 mies.	OCA 5-10 mg	13,47 (4,92)	70	13,09 (4,86)	73	0,38 (-1,22; 1,98)	NIE
			OCA 10 mg	12,96 (4,48)	73	13,09 (4,86)	73	-0,13 (-1,65; 1,39)	NIE
		12 mies.	OCA 5-10 mg	13,53 (4,95)	70	13,78 (4,89)	73	-0,25 (-1,86; 1,36)	NIE
			OCA 10 mg	13,47 (4,92)	73	13,78 (4,89)	73	-0,31 (-1,90; 1,28)	NIE
	świętą**	6 mies.	OCA 5-10 mg	4,61 (3,45)	70	4,09 (3,55)	73	0,52 (-0,63; 1,67)	NIE
			OCA 10 mg	4,69 (3,48)	73	4,09 (3,55)	73	0,60 (-0,54; 1,74)	NIE

Badanie (publikacja)	Domena kwestionariusza PBC-40	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		MD* (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		12 mies.	OCA 5-10 mg	4,61 (3,3)	70	4,43 (3,36)	73	0,18 (-0,91; 1,27)	NIE
			OCA 10 mg	4,82 (3,58)	73	4,43 (3,36)	73	0,39 (-0,74; 1,52)	NIE
	zmęczenie**	6 mies.	OCA 5-10 mg	25,66 (9,78)	70	23,76 (10,98)	73	1,90 (-1,50; 5,30)	NIE
			OCA 10 mg	23,66 (9,72)	73	23,76 (10,98)	73	-0,10 (-3,46; 3,26)	NIE
		12 mies.	OCA 5-10 mg	25,26 (10,13)	70	23,86 (11,58)	73	1,40 (-2,16; 4,96)	NIE
			OCA 10 mg	24,36 (8,77)	73	23,86 (11,58)	73	0,50 (-2,83; 3,83)	NIE
	funkcje poznawcze**	6 mies.	OCA 5-10 mg	11,96 (9,78)	70	11,44 (10,98)	73	0,52 (-2,88; 3,92)	NIE
			OCA 10 mg	11,78 (9,72)	73	11,44 (10,98)	73	0,34 (-3,02; 3,70)	NIE
		12 mies.	OCA 5-10 mg	11,50 (10,13)	70	11,61 (11,58)	73	-0,11 (-3,67; 3,45)	NIE
			OCA 10 mg	11,90 (10,53)	73	11,61 (11,58)	73	0,29 (-3,30; 3,88)	NIE
	funkcjonowanie społeczne**	6 mies.	OCA 5-10 mg	19,65 (7,82)	70	18,95 (8,77)	73	0,70 (-2,02; 3,42)	NIE
			OCA 10 mg	19,15 (7,72)	73	18,95 (8,77)	73	0,20 (-2,48; 2,88)	NIE
		12 mies.	OCA 5-10 mg	19,55 (7,77)	70	19,15 (9,48)	73	0,40 (-2,44; 3,24)	NIE
			OCA 10 mg	20,05 (8,67)	73	19,15 (9,48)	73	0,90 (-2,05; 3,85)	NIE
	funkcjonowanie emocjonalne**	6 mies.	OCA 5-10 mg	6,39 (2,91)	70	6,20 (3,04)	73	0,19 (-0,79; 1,17)	NIE
			OCA 10 mg	6,43 (2,72)	73	6,20 (3,04)	73	0,23 (-0,71; 1,17)	NIE
		12 mies.	OCA 5-10 mg	6,20 (2,66)	70	6,17 (3,08)	73	0,03 (-0,91; 0,97)	NIE
			OCA 10 mg	6,99 (3,29)	73	6,17 (3,08)	73	0,82 (-0,21; 1,85)	NIE

* w AKL wnioskodawcy dokonano samodzielnych obliczeń ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania

** w AKL wnioskodawcy dane odczytane z wykresu

W badaniu POISE w okresie obserwacji 6 miesięcy i 12 miesięcy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami OCA+BSC a PLC+BSC w jakości życia wg kwestionariusza PBC-40.

Tabela 18. Wyniki badania POISE – jakość życia wg kwestionariusza PBC-40 - zmiana w ocenie świądu

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
				LSM (SD)*	N	LSM (SD)*	N		
POISE (Nevens 2016)	Zmiana wyników oceny świądu w kwestionariuszu PBC-40 względem wartości początkowych*	6 mies.	OCA 5-10 mg	0,66 (4,02)	70	0,05 (4,27)	73	0,61 (-0,75; 1,97)	NIE
			OCA 10 mg	0,99 (4,27)	73	0,05 (4,27)	73	0,94 (-0,45; 2,33)	NIE
		12 mies.	OCA 5-10 mg	1,30 (3,85)	70	0,84 (4,53)	73	0,46 (-0,92; 1,84)	NIE
			OCA 10 mg	1,4 (4,10)	73	0,84 (4,53)	73	0,56 (-0,84; 1,96)	NIE

LSM (ang. Least Square Mean) – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów; LSMD (ang. Least Squares Means Difference) – średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów

* w AKL wnioskodawcy dokonano przeliczenia wartości SE odczytanej z wykresu na SD

** w AKL wnioskodawcy dokonano samodzielnych obliczeń ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania

*** w AKL wnioskodawcy dane odczytane z wykresu

W badaniu POISE w okresie obserwacji 6 miesięcy i 12 miesięcy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami OCA+BSC a PLC+BSC w zakresie zmiany wyników oceny świądu w kwestionariuszu PBC-40 względem wartości początkowych.

Tabela 19. Wyniki fazy przedłużonej badania POISE – ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat

Badanie (publikacja)	Parametr	Grupa	OBS	Ryzyko	Zmiana względem wartości początkowych
POISE (Trauner 2019)	Wynik w skali GLOBE / rok terapii	OCA + BSC	wyjściowo	20,00% (12,60; 34,31)	-
			12 mies.	16,51% (10,62; 29,92)	-1,69% (-5,54; 2,20)
			24 mies.	18,00% (11,18; 29,23)	-0,26% (-5,13; 4,11)
			36 mies.	17,44% (10,97; 28,70)	-0,58% (-4,34; 3,61)
			48 mies.	18,95% (12,53; 31,28)	0,44% (-3,29; 5,23)
POISE (Trauner 2019)	Wynik w skali GLOBE skorygowany o wiek / rok terapii	OCA + BSC	wyjściowo	19,76% (12,36; 34,12)	-
			12 mies.	15,52% (9,85; 28,83)	-2,32% (-5,95; 1,46)
			24 mies.	16,60% (10,18; 26,29)	-1,43% (-6,27; 2,54)
			36 mies.	15,26% (9,63; 24,73)	-2,35% (-6,41; 1,57)
			48 mies.	16,14% (10,61; 26,95)	-1,44% (-6,06; 1,69)
POISE (Trauner 2019)	Wynik w skali UK-PBC / rok terapii	OCA + BSC	wyjściowo	5,99% (3,49; 11,57)	-
			12 mies.	4,36% (2,64; 7,89)	-1,00 (-2,81; 0,59)
			24 mies.	4,60% (2,52; 7,92)	-0,65 (-2,90; 1,17)
			36 mies.	4,49% (2,50; 7,43)	-1,03 (-2,84; 0,46)
			48 mies.	4,45% (2,75; 7,21)	-0,96 (-2,81; 0,19)

W badaniu POISE w chwili rozpoczęcia terapii OCA+BSC ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat oceniono na 20% w skali GLOBE (19,76% z korektą pod kątem wieku) oraz 5,99% w skali UK-PBC. W fazie przedłużonej badania POISE po maksymalnie 48 miesiącach terapii OCA+BSC ryzyko wyniosło 18,95% w skali GLOBE (16,14% z korektą pod kątem wieku) oraz 4,45% w skali UK-PBC. Zaobserwowane różnice względem wartości wyjściowych nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 20. Wyniki badania Kowdley 2018 – pierwszorzędowy punkt końcowy

Badanie	Punkt końcowy	OBS	OCA		PLC		Różnica median	IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N		
Kowdley 2018	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%]	3 mies.	-53,9 (-62,5; -29,3)	20	-0,8 (-6,4; 8,7)	23	-53,1	TAK p<0,0001
Kowdley 2018	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]	3 mies.	-159 (-379; -112)	20	1 (-18; 49)	23	-160	TAK p<0,0001
		3,5 mies.**	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	23	b/d	TAK p<0,01

* w AKL wnioskodawcy IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

** wg AKL wnioskodawcy ze względu na dużą skalę zastosowaną na figurze 1. w publikacji Kowdley 2018, odstąpiono od odczytywania wyników, przedstawiono jedynie informacje na temat istotności statystycznej dla różnicy między grupami (zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów)

W badaniu Kowdley 2018 w okresie obserwacji wynoszącym 3-3,5 miesiąca grupie OCA w porównaniu do grupy PLC zaobserwowano statystycznie istotną zmianę aktywności ALP względem wartości początkowych na korzyść ocenianej interwencji.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 3.10 AKL wnioskodawcy.

BADANIA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Tabela 21. Wyniki badań efektywności praktycznej dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego według badania POISE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	OCA+BSC	
					n (%)*	N
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Wszyscy pacjenci	Ogółem	82 (42,9)	191
				Chorzy z ALP ≥1,67 x GGN	58 (40,3)	144
				Chorzy bez marskości wątroby	64 (49,2)	130
				Chorzy bez AIH	69 (42,3)	163
				Chorzy z AIH	13 (46,4)	28
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Wszyscy pacjenci	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania POISE	3 (17,6)	17
<i>Roberts 2020</i>	19 mies.				9 (42,9)	21
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤1 mg/dl		Ogółem	23 (29,5)	78
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Pacjenci, którzy ukończyli leczenie	Ogółem	b/d (51,9)	b/d
				Chorzy z ALP ≥1,67 x GGN	b/d (49,6)	b/d
				Chorzy bez marskości wątroby	b/d (55,7)	b/d
				Chorzy z marskością wątroby	b/d (41,9)	b/d
				Chorzy bez AIH	b/d (51,9)	b/d
				Chorzy z AIH	b/d (52,0)	b/d
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Populacja uwzględniająca błąd pomiaru **	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania POISE	4 (19,0)	21

*w ekstrakcji wyników z badania D'Amato 2021 n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

**Biorąc pod uwagę rzeczywisty charakter kohorty, 4 chorym kwalifikującym się do badania, zgodnie z kryteriami POISE dla co najmniej 12 miesięcy terapii, nie wykonano pomiarów między 11 a 13 miesiącem, ale wykonano kolejne pomiary do 19 miesiąca. Aby uwzględnić potencjalny błąd w 12-miesięcznym okresie obserwacji związany z przerwą w pomiarach, pierwszorzędowy punkt końcowy POISE oceniono w populacji 21 chorych. Wartości, które nie były dostępne dla 4 chorych imputowano na podstawie zindywidualizowanych oszacowań w ramach modelu mieszanych efektów.

W badaniach efektywności praktycznej w 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów osiągających złożony pierwszorzędowy punkt końcowy według badania POISE wynosił w większości podgrup 40-50%. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku zawężenia populacji do chorych spełniających kryteria włączenia do badania POISE, odsetek ten po 12 miesiącach nie osiągnął 20%, a po 19 miesiącach obserwacji wyniósł 43% (Roberts 2020).

Tabela 22. Wyniki badań efektywności praktycznej – zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby względem wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	Parametr	OBS	Grupa	OCA+BSC		IS
				Średnia (SD)	N	
<i>Gomez 2021</i>	Wynik w skali UK-PBC	12 mies.	Ogółem	-0,81 (4,34)	73	NIE
	Wynik w skali GLOBE			-0,165 (0,5)	73	TAK p<0,05

W badaniu efektywności praktycznej Gomez 2021 zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby względem wartości wyjściowych wg skali GLOBE, wynik w skali UK-PBC nie osiągnął istotności statystycznej.

OPRACOWANIA WTÓRNE

Wnioski z przeglądów systematycznych wg rozdz. 7.4 AKL wnioskodawcy:

Gao 2021

Cel przeglądu: oszacowanie odpowiedzi na leczenie OCA i wpływu na profil lipidowy u chorych z PBC.

Do analizy zostały włączone 3 badania: POISE (Nevens 2016), Hirschfield 2015 i Kowdley 2018. W badaniach odnotowano zmianę poziomu cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i trójglicerydów. U chorych z PBC, OCA istotnie zmniejszyła poziom cholesterolu całkowitego oraz HDL, natomiast nie wpływała na poziom LDL i trójglicerydów. Metaanaliza obejmowała 442 chorych, z czego 265 chorych losowo przydzielono do grupy OCA 10 mg/dl i grupy placebo. Metaanaliza wykazała, że leczenie za pomocą OCA jest skuteczne jako dodatkowe leczenie chorych z PBC i może obniżyć poziom cholesterolu w surowicy.

Kulkarni 2021

Cel przeglądu: zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa OCA u chorych z PBC, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby oraz pierwotnym stwardniającym.

W ramach przeglądu w analizie uwzględniono 7 badań RCT, z czego 3 dotyczyły NASH, 3 PBC (POISE, Hirschfield 2015 i Kowdley 2018), 1 PSC. Łącznie obejmowały one 2834 chorych, w tym 441 chorych z PBC.

W badaniach dotyczących PBC stwierdzono istotnie statystycznie lepszą odpowiedź na leczenie OCA, w porównaniu do placebo. Odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej dla dawki 5 mg OCA ($p < 0,001$), w porównaniu do dawek 10 mg, 25 mg oraz 50 mg (odpowiednio $p = 0,001, 0,06$ i $0,04$).

Li 2020

Cel przeglądu: ocena klinicznych wyników skojarzonej terapii UDCA i OCA w porównaniu z UDCA w monoterapii u chorych z PBC.

Do analizy włączone zostały 2 badania RCT: POISE (Nevens 2016) i Hirschfield 2015. Łącznie obejmowały one 222 chorych z diagnozą PBC spośród całkowitej próby wynoszącej 381 chorych. Wyniki metaanalizy wskazały, że skojarzona terapia istotnie statystycznie redukowała poziom parametrów biochemicznych takich jak ASP, ALT, CRP oraz GGT w porównaniu do monoterapii UDCA.

Saffiotti 2017

Cel przeglądu: ocena korzyści i ryzyka terapii stosowanych u chorych na PBC na podstawie analizy ich skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych w ramach metaanalizy sieciowej.

Do przeglądu włączono m.in. badania POISE, Hirschfield 2015 oraz wstępne publikacje (abstrakty konferencyjne) do badania Kowdley 2018.

Na podstawie dowodów o bardzo niskiej jakości można stwierdzić, że na obecną chwilę nie istnieją dowody wskazujące, że jakakolwiek terapia stosowana u chorych na PBC wiąże się z wystąpieniem u tych chorych korzyści z leczenia. Jednakże, okresy obserwacji w analizowanych badaniach były krótkie i istnieje w tym względzie znacząca niepewność. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów wskazujących na zmniejszenie liczby zgonów w wyniku zastosowanych terapii względem braku ich zastosowania. Nie odnaleziono także dowodów wskazujących na zmniejszenie liczby ciężkich powikłań lub powikłań o dowolnym stopniu nasilenia pomiędzy zastosowaniem leczenia a jego brakiem. W żadnym z badań nie odnotowano danych na temat jakości życia związanej ze zdrowiem określonej jako miara zadowolenia danego chorego z jego życia i zdrowia.

Istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych, poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych, umożliwiających ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych (takich jak śmiertelność, jakość życia, marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, przeszczep wątroby). Badania te powinny uwzględniać chorych, których charakterystyka odpowiada tej spotykanej w praktyce klinicznej, raczej niż uwzględniać wysoce selektywne grupy uczestników.

Suraweera 2017

Cel przeglądu: Ocena terapii stosowanych w leczeniu chorych na PBC opornych na terapię UDCA.

Do przeglądu włączono 23 publikacje, w tym m.in. badania POISE i Hirschfield 2015.

U chorych na PBC opornych na terapię UDCA rozsądny wybór stanowi zastosowanie OCA lub fibratów. W kilku zaślepienych badaniach z placebo wykazano, że kwas obetycholowy stosowany razem z UDCA był skuteczny

w zmniejszaniu aktywności ALP. Jednak, mimo że stosowanie OCA jest związane z poprawą parametrów biochemicznych wątroby, co ma wpływ na przeżycie wolne od przeszczepu, nie wykazano bezpośredniego wpływu na wyniki kliniczne u chorych, którzy nie reagowali na monoterapię UDCA. Konieczne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć korzyści i możliwe działania niepożądane podczas długotrwałego stosowania OCA.

Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych randomizowanych badań klinicznych w celu uzyskania wysokiej jakości dowodów, aby możliwe było wskazanie standardowych terapii do zastosowania w tej populacji chorych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

BADANIA RCT

Tabela 23. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach POISE i Hirschfield 2015 – zgoni i zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenie niepożądane	Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgony	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	n/a	0,00 (-0,05; 0,05)		NIE
	POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	1 (1,4)*	70	0 (0,0)	73	n/a	0,01 (-0,02; 0,05)		NIE
			OCA 10 mg	0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	n/a	0,00 (-0,03; 0,03)		NIE
		faza przedłużona 12 mies.	OCA	1 (0,5)**	193	-	-	-	-	-	-
	POISE (Trauner 2019)	48 / 36 mies.***	OCA	1 (0,5)**	193	-	-	-	-	-	-
TEAEs	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	28 (73,7)	38	22 (57,9)	38	2,04 (0,77; 5,36)	0,16 (-0,05; 0,37)		NIE
AEs ogółem	POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 10 mg	34 (89,5)	38	32 (84,2)	38	1,59 (0,41; 6,17)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE
SEAEs	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	0 (0,0)	38	1 (2,6)*	38	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
	POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	11 (15,7)	70	3 (4,1)	73	4,35 (1,16; 16,33)	0,12 (0,02; 0,21)	8 (4; 50)	TAK
			OCA 10 mg	8 (11,0)	73	3 (4,1)	73	2,87 (0,73; 11,29)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
		faza przedłużona 12 mies.	OCA	27 (14,0)*	193	-	-	-	-	-	-
	POISE (Trauner 2019)	48 / 36 mies.***	Oca	63 (32,6)**	193	-	-	-	-	-	-

* przyczyną zgonu było zaostrzenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca oraz choroba niedokrwienna serca (w opinii personelu szpitala)

* jeden chory zmarł po około 6 miesiącach od włączenia do etapu przedłużonego; przyczyną zgonu były powikłania posocznicy związanej z zapaleniem wsierdza, które wystąpiło po zabiegu wymiany zastawki (w opinii personelu szpitala)

*** 48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania POISE (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

W badaniu POISE w grupie OCA+BSC odnotowano jeden zgon w 12 miesięcznym okresie obserwacji fazy zaślepionej badania (w grupie PLC+BSC nie odnotowano zgonów) i jeden zgon w fazie przedłużonej badania. W fazie zaślepionej badania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami OCA+BSC i PLC+BSC w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (89,5% vs 84,2%).

W badaniu POISE w okresie obserwacji 12 miesięcy w grupie OCA 5-10 mg zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w porównaniu do grupy PLC+BSC. W grupie OCA 10 mg różnice w odsetku nie osiągnęły istotności statystycznej.

Odnotowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane:

- OCA 5-10 mg: zapalenie ślinianek przyusznych, śródmiąższowa choroba płuc, obrzęk, encefalopatia wątrobowa, niewydolność serca, żylaki, omdlenie, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwiak w ścianie jamy brzusznej, tętniak tętnicy śledzionowej, wodobrzusze, zespół stożka rotatorów;
- OCA 10 mg: zapalenie płuc, niedokrwistość, krwotok po zabiegu, róża, choroba zwyrodnieniowa stawów (2 pacjentów), protruzja krążka międzykręgowego, złamanie kości nadgarstka, złamanie kości promieniowej, złamanie obojczyka.

Tabela 24. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach POISE i Hirschfield 2015 – najczęstsze zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Świąd	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	18 (47,4)	38	19 (50,0)	38	0,90 (0,37; 2,21)	-0,03 (-0,25; 0,20)	n/d	NIE
	POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	39 (55,7)	70	28 (38,4)	73	2,02 (1,04; 3,94)	0,17 (0,01; 0,33)	NNH=5 (3; 100)	TAK
			OCA 10 mg	50 (68,5)	73	28 (38,4)	73	3,49 (1,76; 6,92)	0,30 (0,15; 0,46)	NNH=3 (2; 6)	TAK
		faza przedłużo na 12 mies.	OCA	138 (71,5)	193	-	-	-	-	-	-
	POISE (Trauner 2019)	48 mies.*	OCA	149 (77,2)**	193	-	-	-	-	-	-
	Hirschfield 2015	12 mies.	OCA	68 (87,2)		-	-	-	-	-	-
Zmęczenie	Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	7 (18,4)	38	5 (13,2)	38	1,49 (0,43; 5,19)	0,05 (-0,11; 0,22)	n/d	NIE
	POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 10 mg	17 (23,3)	73	10 (13,7)	73	1,91 (0,81; 4,52)	0,10 (-0,03; 0,22)	n/d	NIE
			OCA 5-10 mg	11 (15,7)	70	10 (13,7)	73	1,17 (0,46; 2,97)	0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE

W badaniach Hirschfield 2015 i POISE najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były świąd i zmęczenie. W badaniu POISE w 12-miesięcznym okresie obserwacji w grupie OCA+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd. W badaniu Hirschfield 2015 w 3-miesięcznym okresie obserwacji nie zaobserwowano różnic między grupami.

W badaniach Hirschfield 2015 i POISE różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie między grupami OCA+BSC i PLC+BSC nie osiągnęły istotności statystycznej.

BADANIA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Tabela 25. Wyniki badań efektywności praktycznej – zgony i zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	Badanie	OBS	OCA	
			n (%)	N
Zgony	D'Amato 2021	12 mies.	1 (0,5)	191
Zdarzenia niepożądane	Gomez 2021	12 mies.	42 (35,0)	120
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Gomez 2021	12 mies.	8 (6,7)	120
	D'Amato 2021	12 mies.	33 (17,3)	191

Punkt końcowy	Badanie	OBS	OCA	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Gomez 2021	12 mies.	14 (11,7)	120
	Roberts 2020	mediana 13,1 mies.	11 (17,2)	64
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	D'Amato 2021	12 mies.	4 (2,1)	191

* wg AKL (rozdz. 3.17.2) w okresie badania u czterech chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wynik ten nie jest zbieżny z najprawdopodobniej błędną informacją, zawartą w streszczeniu publikacji, w którym wskazano 11 takich przypadków. Wszystkie przypadki dotyczyły powikłań związanych z pogorszeniem czynności wątroby. U 3 chorych była to marskość wątroby, natomiast u jednej osoby odporne na leczenie krwawienie z powodu ciężkiego nadciśnienia wrotnego, wymagające założenia przeszływnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (TIPS, ang. transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

W badaniach efektywności praktycznej zgon raportowano w badaniu D'Amato 2021 – jeden przypadek w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 12% (Gomez 2021) do 17% pacjentów (D'Amato 2021, Roberts 2020). W badaniu Gomez 2021 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 35% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane u niecałych 7% pacjentów. W badaniu D'Amato 2021 ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2% pacjentów.

Tabela 26. Wyniki badań efektywności praktycznej – wybrane zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	OBS	OCA	
			n (%)	N
Świąd	D'Amato 2021	12 mies.	52 (27,2)	191
	Gomez 2021	12 mies.	38 (31,7)	120
	Roberts 2020	mediana 13,1 mies.	13 (20,3)	64
Zmęczenie	Gomez 2021	12 mies.	4 (3,3)	120
Dekompensacja wątroby, podczas leczenia OCA	Gomez 2021	12 mies.	8* (6,67)	120

* wg AKL (rozdz. 3.17.4) w części tekstowej publikacji Gomez 2021 wskazano, iż dekompensacja wątroby podczas leczenia OCA ogółem miała miejsce u 7 chorych, co jest wynikiem rozbieżnym z danymi tabelarycznymi.

W badaniach efektywności praktycznej świąd odnotowano w zależności od badania u 20% (Roberts 2020), 27% (D'Amato 2021), 32% pacjentów (Gomez 2021). Zmęczenie raportowano w badaniu Gomez 2021 u 3% pacjentów.

W badaniu Gomez 2021 podczas leczenia OCA u blisko 7% pacjentów (8 pacjentów) wystąpiła dekompensacja wątroby, w wyniku której 3 pacjentów przerwało leczenie i przeszło przeszczep wątroby.

Częstość pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 3.17.4 AKL wnioskodawcy.

OPRACOWANIA WTÓRNE

Według rozdz. 7.4 AKL wnioskodawcy:

Kulkarni 2021

Chorzy z PBC otrzymujący 10 mg i 50 mg OCA mieli większe szanse na przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia świądu niż osoby otrzymujące 5 mg lub 25 mg OCA. Ryzyko wystąpienia świądu było najniższe przy podawaniu 5 mg OCA ($p = 0,03$) w porównaniu z 25 mg i 50 mg OCA.

Li 2020

Wyniki pokazały, iż brak jest istotnego związku między zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku chorych leczonych OCA z UDCA w porównaniu z chorymi leczonymi UDCA w monoterapii.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Bowlus 2021

Doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki fazy przedłużonej badania POISE – dla 5-letniego okresu obserwacji. Oceniono długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo kwasu obetycholowego w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na biochemiczne ryzyko progresji PBC: ALP $\leq 3 \times \text{GGN}$ vs ALP $> 3 \times \text{GGN}$ oraz bilirubina całkowita $\leq \text{GGN}$ vs bilirubina całkowita $> \text{GGN}$. Odpowiedź na leczenie OCA definiowano jako ALP $< 1,67 \times \text{GGN}$, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$.

W badaniu średni wyjściowy poziom ALP wynosił 257,0 U/L w grupie ALP $\leq 3 \times \text{GGN}$ oraz 48,5 U/L w grupie ALP $> 3 \times \text{GGN}$. Średni wyjściowy poziom bilirubiny wyniósł 9,6 $\mu\text{mol/L}$ w grupie bilirubina całkowita $\leq \text{GGN}$ oraz 27,3 $\mu\text{mol/L}$ w grupie bilirubina całkowita $> \text{GGN}$. W 72. miesiącu obserwacji średnia zmiana względem wartości wyjściowych wyniosła -266,3 U/L w grupie ALP $> 3 \times \text{GGN}$ vs -63,9 U/L w grupie ALP $\leq 3 \times \text{GGN}$. Poziom bilirubiny pozostał stabilny w grupie bilirubina całkowita $\leq \text{GGN}$, natomiast obniżył się w grupie bilirubina całkowita $> \text{GGN}$.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był świąd (wystąpił u 88% pacjentów z grupy ALP $> 3 \times \text{GGN}$, 74-78% pacjentów z pozostałych grup. Zdaniem autorów doniesienia konferencyjnego terapia kwasem obetycholowym jest bezpieczna, skuteczna i skutkuje długotrwałą poprawą w zakresie markerów uszkodzenia wątroby i cholestazy, niezależnie od wyjściowego poziomu ALP i bilirubiny całkowitej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były świąd (63%) i zmęczenie (22%). Działaniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do przerwania leczenia, był świąd. Większość przypadków świądu występowała w pierwszym miesiącu leczenia, a objawy często ustępowały wraz z kontynuacją leczenia.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): bóle brzucha i dyskomfort, świąd, zmęczenie.

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva#product-information-section>

URPL

Ocaliva (kwas obetycholowy): Nowe przeciwwskazanie w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby lub dekompenzacją wątroby w wywiadzie.

Zważywszy na brak możliwości określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu obetycholowego w badaniach klinicznych u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (ang. primary biliary colangitis, PBC) ze zdekompenowaną marskością wątroby lub dekompenzacją wątroby w wywiadzie, a także na nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, stosowanie kwasu obetycholowego jest obecnie przeciwwskazane u pacjentów z PBC ze zdekompenowaną marskością wątroby (w tym z klasą B lub C w skali Childa-Pugha) lub epizodem dekompensacji w wywiadzie.

- U pacjentów z PBC ze zdekompenowaną marskością wątroby otrzymujących obecnie kwas obetycholowy leczenie należy przerwać.
- Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem progresji PBC, a leczenie kwasem obetycholowym musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wyniki laboratoryjne lub objawy kliniczne wskazują na dekompenzację czynności wątroby, w tym progresję do klasy B lub C w skali Childa-Pugha.
- Leczenia kwasem obetycholowym nie wolno rozpoczynać, jeśli u pacjenta występuje zdekompenowana marskość wątroby lub jeśli epizod dekompensacji wystąpił wcześniej.

Źródło: <https://www.urpl.gov.pl/pl/ocaliva%C2%AE%E2%96%BC-kwas-obetycholowy-nowe-przeciwwskazanie-w-leczeniu-pierwotnego-zapalenia-dr%C3%B3g-%C5%BC%C3%B3%C5%82ciowych-0>

FDA (wg rozdz. 3.9.13 AKL)

W komunikacie bezpieczeństwa z 2017 roku zamieszczono ostrzeżenie dotyczące nieprawidłowego dawkowania produktu leczniczego Ocaliva u niektórych chorych z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nieprawidłowe dawkowanie może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz zgonu. (...) Ponadto stosowanie produktu leczniczego Ocaliva może również być powiązane z wystąpieniem uszkodzenia wątroby u niektórych chorych z łagodną postacią choroby, przyjmujących odpowiednią dawkę leku. (...)

W dokumencie FDA DSC 2017 przedstawiono również informacje dotyczące raportowanych w ciągu 13 miesięcy od dopuszczenia przez FDA do obrotu produktu leczniczego Ocaliva (tj. w maju 2016 roku) ciężkich uszkodzeń wątroby oraz zgonów. (...) Zidentyfikowano 19 zgonów, (...) 7 z 8 chorych, u których nastąpił zgon, charakteryzowało się zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i otrzymywało produkt leczniczy Ocaliva w dawce 5 mg/dobę zamiast dawki zalecanej w ulotce leku w podgrupie chorych z takim stopniem zaburzeń czynności wątroby (nie większej niż 10 mg 2 razy na tydzień). Zgodnie z informacjami zawartymi w FDA DSC 2017 zidentyfikowano również 11 przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby u chorych stosujących lek Ocaliva. 6 chorych, u których występowały zaburzenia czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i u których doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby, przyjmowało dawkę 5 mg/dobę, zamiast zalecanej przez FDA w ulotce leku.

Komunikat bezpieczeństwa FDA DSC 2018 stanowi aktualizację komunikatu FDA DSC 2017. Zawiera ostrzeżenie o nieprawidłowym dawkowaniu (dobowym zamiast tygodniowego) produktu leczniczego Ocaliva u chorych na PBC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co zwiększa ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby. (...)

Wybrane ostrzeżenia/działania niepożądane:

Niewyrównana czynność wątroby i niewydolność wątroby: ostrzeżenie odnosi się do chorych na PBC z klasą B lub C według skali Childa-Pugha lub niewyrównaną marskością wątroby, u których nieprawidłowo dawkowano kwas obetycholowy (zbyt często w stosunku do zaleceń przedstawionych w ulotce). U tych chorych zalecana początkowa dawka leku wynosi 5 mg/dobę. Chorych należy rutynowo monitorować pod względem progresji PBC, w tym wystąpienia powikłań związanych z wątrobą, za pomocą oceny klinicznej i badań laboratoryjnych. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki, przerwy w stosowaniu leku lub całkowitego przerwania terapii. Terapię należy przerwać u chorych, u których rozwinie się całkowita niedrożność dróg żółciowych.

Ciężki świąd: Leczenie obejmuje dodanie terapii żywicami wiążącymi kwasy żółciowe lub lekami przeciwhistaminowymi, zmniejszenie dawki kwasu obetycholowego i/lub czasowe przerwanie terapii.

W komunikacie FDA DSC 2021 zamieszczono informację, że nie należy stosować produktu leczniczego Ocaliva u chorych z zaawansowanym stadium marskości wątroby, objawiającym się dekompensacją wątroby (encefalopatia, koagulopatia) oraz nadciśnieniem wrotnym (wodobrzusze, żylaki żołądkowo-przełykowe, utrzymująca się małopłytkowość). (...)

Źródło:

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/ocaliva-obeticholic-acid-intercept-pharmaceuticals-drug-safety-communication-due-risk-serious-liver>

<https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcast-fda-warns-about-serious-liver-injury-ocaliva-obeticholic-acid-rare-chronic>

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/due-risk-serious-liver-injury-fda-restricts-use-ocaliva-obeticholic-acid-primary-biliary-cholangitis>

<https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/due-risk-serious-liver-injury-fda-restricts-use-obeticholic-acid-ocaliva-primary-biliary-cholangitis>

4.3. Komentarz Agencji

W badaniu POISE, porównującym produkt leczniczy Ocaliva stosowany w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (OCA+BSC) z placebo stosowanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (PLC+BSC), w okresie obserwacji 6 miesięcy i 12 miesięcy dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego: ALP $<1,67 \times$ GGN, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji. Ocena aktywności ALP i stężenia bilirubiny to surogatowe punkty końcowe, które stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia przeszczepu wątroby czy zgonu i wg AKL wnioskodawcy uznaje się, że ten złożony punkt końcowy jest zwalidowany i odpowiedni do zastosowania w badaniach klinicznych u chorych na PBC (CADTH 2017, Lammers 2014).

W fazie zaślepionej badania POISE w populacji ogólnej (analiza ITT) wskazany wyżej złożony punkt końcowy wystąpił u blisko połowy pacjentów z grupy OCA (w grupie PLC u niecałych 10% pacjentów) w 12-miesięcznym okresie obserwacji. W fazie przedłużonej badania POISE odsetek ten był wyższy i wynosił 55% i 74% odpowiednio dla okresu 12 miesięcy i 18 miesięcy u pacjentów przyjmujących OCA od początku badania.

W fazie zaślepionej badania POISE odpowiedź na leczenie wg kryteriów paryskich I w 12 miesięcznym okresie obserwacji uzyskano u około 60% pacjentów przyjmujących OCA, a wg kryteriów paryskich II – u niecałych 30% pacjentów.

Należy jednak zwrócić uwagę, że redukcja oszacowanego w badaniu POISE ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby względem wartości wyjściowych nie osiągnęła istotności statystycznej. W chwili rozpoczęcia terapii OCA+BSC ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat oceniono na 20% w skali GLOBE (19,76% z korektą pod kątem wieku) oraz 5,99% w skali UK-PBC. W fazie przedłużonej badania POISE po maksymalnie 48 miesiącach terapii OCA+BSC ryzyko wyniosło 18,95% w skali GLOBE (16,14% z korektą pod kątem wieku) oraz 4,45% w skali UK-PBC.

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic między grupą OCA+BSC a grupą OCA+PLC w ocenie jakości życia wg kwestionariusza PBC-40.

W badaniach efektywności praktycznej w 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów osiągających punkt końcowy tożsamy ze złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu RCT POISE (ALP $<1,67 \times$ GGN, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN) wynosił w większości podgrup 40-50%, należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku zawężenia populacji do chorych spełniający kryteria włączenia do badania POISE, odsetek ten po 12 miesiącach nie osiągnął 20%, po 19 miesiącach obserwacji wyniósł 43% (Roberts 2020).

W badaniu POISE najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd, który wystąpił u 56% pacjentów w grupie OCA 5-10 mg i u 69% pacjentów w grupie OCA 10 mg. W badaniach efektywności praktycznej świąd raportowano u niższego odsetka pacjentów: 20-30%.

W badaniu efektywności praktycznej Gomez 2021 podczas 12-miesięcznego leczenia OCA u blisko 7% pacjentów (8 pacjentów) wystąpiła dekompensacja wątroby, w wyniku której 3 pacjentów przerwało leczenie i przeszło przeszczep wątroby. W badaniu RCT POISE nie odnotowano takiego zdarzenia niepożądanego, należy jednak zwrócić uwagę, że populacja w badaniu eksperymentalnym mogła być mniej obciążona, a jednym z kryteriów wykluczenia z badania było występowanie powikłań klinicznych PBC lub istotnej klinicznie dekompensacji czynności wątroby.

Głównym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Projekt programu lekowego przewiduje stosowanie Ocaliva

w populacji docelowej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ocaliva (kwas obetycholowy, OCA) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych stosowany w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję (w ramach której stosowany jest również UDCA) porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w ramach którego stosowane są przede wszystkim: UDCA i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej założono 45-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano model Markowa wykonany w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel, w którym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków praktyki klinicznej w Polsce.

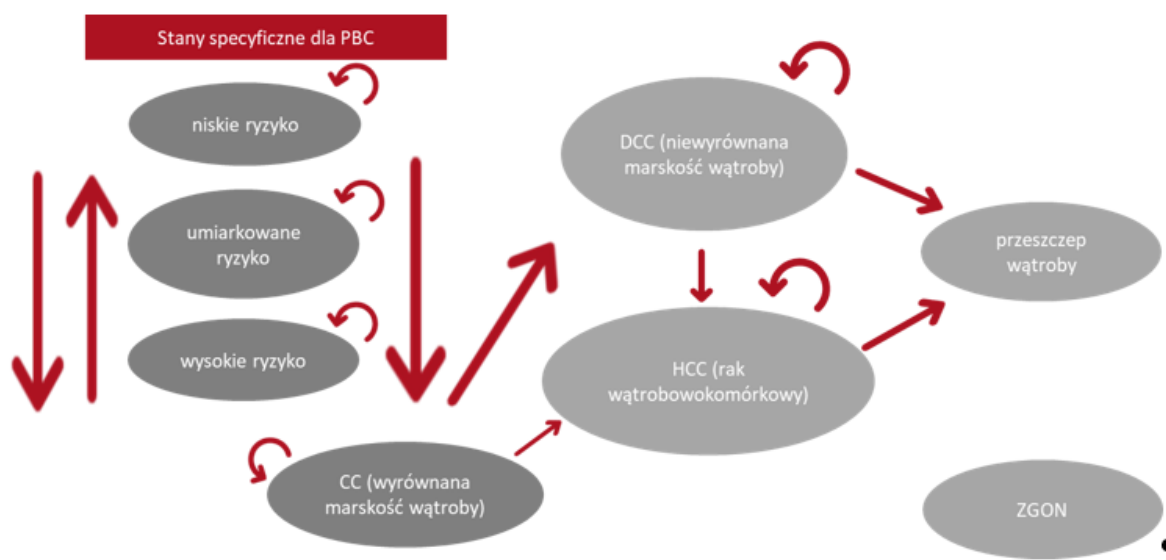
Na podstawie badania POISE przyjęto, że 93% chorych w ramieniu interwencji oraz komparatora w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) będzie stosować UDCA. Założono, że pozostałe 7% chorych, ze względu na nietolerancję UDCA będzie stosować w ramach BSC jedynie objawowe leczenie przeciwświądowe, w tym żywice jonowymiennie: cholestyraminę, rifampicynę, sertralinę lub gabapentynę.

W modelu uwzględniono 8 stanów zdrowia, pomiędzy którymi pacjenci mogli przechodzić w cyklach 3-miesięcznych (dodatkowo uwzględniono korektę połowy cyklu):

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

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Chorzy rozpoczynają leczenie jedną z porównywanych technologii od stanu umiarkowanego lub wysokiego ryzyka PBC i znajdują się w tych stanach do momentu odpowiedzi na leczenie (niskie ryzyko PBC) lub dalszej progresji choroby bądź zgonu. Stany CC, DCC oraz HCC to stany przejściowe, w których znajdują się chorzy po progresji choroby. Pacjenci mogą przejść ze stanu CC do stanu DCC bądź do stanu HCC do momentu transplantacji wątroby lub zgonu. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogą nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu.

W stanie „przeszczep wątroby” uwzględniane są dodatkowe koszty bezpośrednio związane z przeszczepieniem jako zabiegiem oraz koszty opieki potransplantacyjnej. Również jakość życia chorych została zróżnicowana na jakość życia w pierwszym roku przeszczepu oraz w kolejnych latach po przeszczepie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo przedstawione w rozdz. 8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej AE.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność wnioskowanej terapii oraz komparatora wnioskodawca oparł na przedstawionych w ramach analizy klinicznej wynikach randomizowanego badania POISE, a także badań Hirschfield 2015 oraz Trauner 2019 (przedłużenie badania POISE).

Do modelowania przebiegu choroby wykorzystano wartości pierwszorzędnego punktu końcowego tego badania na podstawie publikacji Nevens 2016 dla 3., 6. oraz 9. miesiąca obserwacji. Punkt ten obejmował uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP $<1,67 \times \text{GGN}$, $\geq 15\%$ redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$ w czasie 12 miesięcy badania. W badaniu POISE podano wyniki odpowiedzi na leczenie w 6. oraz 12. miesiącu. Na podstawie wykresu zamieszczonego w publikacji Nevens 2016 wnioskodawca odczytał również odsetek chorych z odpowiedzią w 3. oraz 9. miesiącu.

Dodatkowo w modelu wykorzystano dane przedstawione w publikacji Samur 2017, w której na podstawie wyników z badania POISE, podzielono chorych na 4 podgrupy ze względu na odpowiedź na leczenie określone przy wykorzystaniu biomarkerów – ALP oraz bilirubiny. Wg tych danych zróżnicowano prędkość progresji choroby i przyjęto różne prawdopodobieństwa progresji do kolejnych stanów, w zależności od stanu w jakim znajdował się chory:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zarówno dla analizy podstawowej, jak i dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rodz. 6.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy, natomiast w poniższej tabeli zaprezentowano wykorzystany w modelu oszacowany rozkład chorych w pierwszych dwunastu miesiącach leczenia.

Tabela 27. Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii i komparatora wykorzystane w modelu AE

* [redacted]

W analizie wnioskodawcy poza ryzykiem zgonu związanym z pogorszeniem funkcji wątroby uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku chorych na podstawie Tablic trwania życia 2020. Uwzględniono również częstotliwość występowania świądu na podstawie badania POISE (publikacja Nevens 2016), ze względu na istotną statystycznie różnicę w występowaniu tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Tabela 28. Częstotliwość występowania świądu wg badania POISE

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

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

Koszty leków

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Ocaliva będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

Tabela 29. Koszty opakowania produktu Ocaliva

Średnie koszty pozostałych substancji uwzględniono na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 21.06.2022 roku oraz w przypadku cholestyraminy (która jest refundowana w ramach importu docelowego) w oparciu o raport AOTMiT Cholestyramina 2021. Ze względu na to, że rifampicyna, sertralina oraz gabapentyna nie są refundowane w leczeniu świądu ani zaburzeń dróg żółciowych, przyjęto, że koszt tych substancji naliczany jest jedynie w perspektywie wspólnej.

Oszacowane przez wnioskodawcę koszty za 1 mg substancji uwzględnionych w modelu AE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszty substancji uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Substancja	Koszt za 1 mg substancji	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

* założono, że cholestyramina jest refundowana w analizowanym wskazaniu

Skróty: OCA – produkt leczniczy Ocaliva, UDCA – kwas ursodeoksycholowy

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia świądu (w analizie podstawowej cholestyraminą), które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszty leczenia świądu uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Skróty: OCA – produkt leczniczy Ocaliva, UDCA – kwas ursodeoksycholowy, BSC – najlepsze leczenie wspomagające

Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w modelu AE przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowy opis tych kosztów oraz ich uzasadnienie znajduje się w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Perspektywa NFZ				
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności

Dawkowanie

Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie przyjęto wg aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych. Ze względu na doustną formę podania 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.

Tabela 33. 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

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
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

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności uwzględnione w analizie dla leku Ocaliva przedłożonej brytyjskiej agencji NICE w 2017 roku. W analizie tej wykorzystano wartości użyteczności dla chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (wg publikacji Younossi 2001 oraz Wright 2006), dokonując korekty uwzględniającej różnice w przebiegu choroby u chorych na PBC.

Tabela 34. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariancie podstawowy)

[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]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej CUA

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	OCA+UDCA / OCA	UDCA	OCA+UDCA / OCA	UDCA
Perspektywa NFZ				
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	
Perspektywa wspólna				

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	OCA+UDCA / OCA	UDCA	OCA+UDCA / OCA	UDCA
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatora [redacted]

[redacted] wartość progową kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (166 758 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 36. Ceny progowe (ceny zbytu netto) w porównaniu do komparatora (BSC)

Opakowanie leku	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ		
Ocaliva 5 mg	[redacted]	[redacted]
Ocaliva 10 mg	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna		
Ocaliva 5 mg	[redacted]	[redacted]
Ocaliva 10 mg	[redacted]	[redacted]

Oszacowane przez wnioskodawcę w ramach analizy CUA wartości progowe ceny zbytu netto leku Ocaliva, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej opłacalności (166 758 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [redacted]

W ramach AKL przedstawiono badanie randomizowane dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym wg analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdz. 10 i 11 AE wnioskodawcy.

Analiza jednokierunkowa

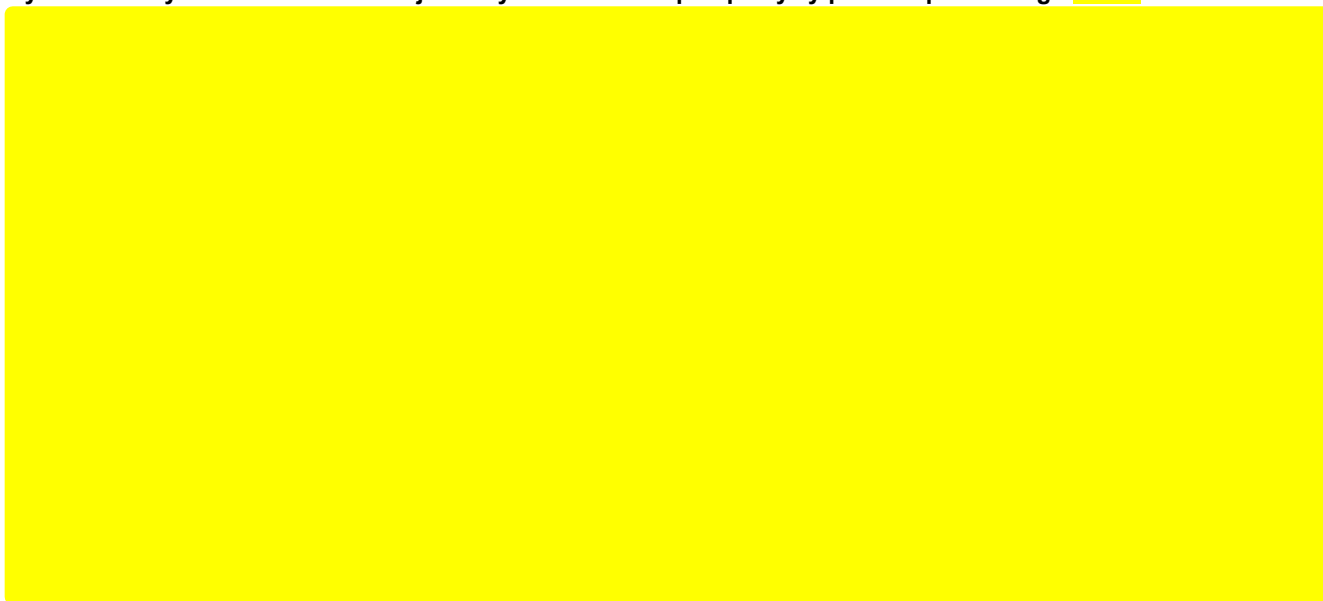
- [redacted]

- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
- [redacted]

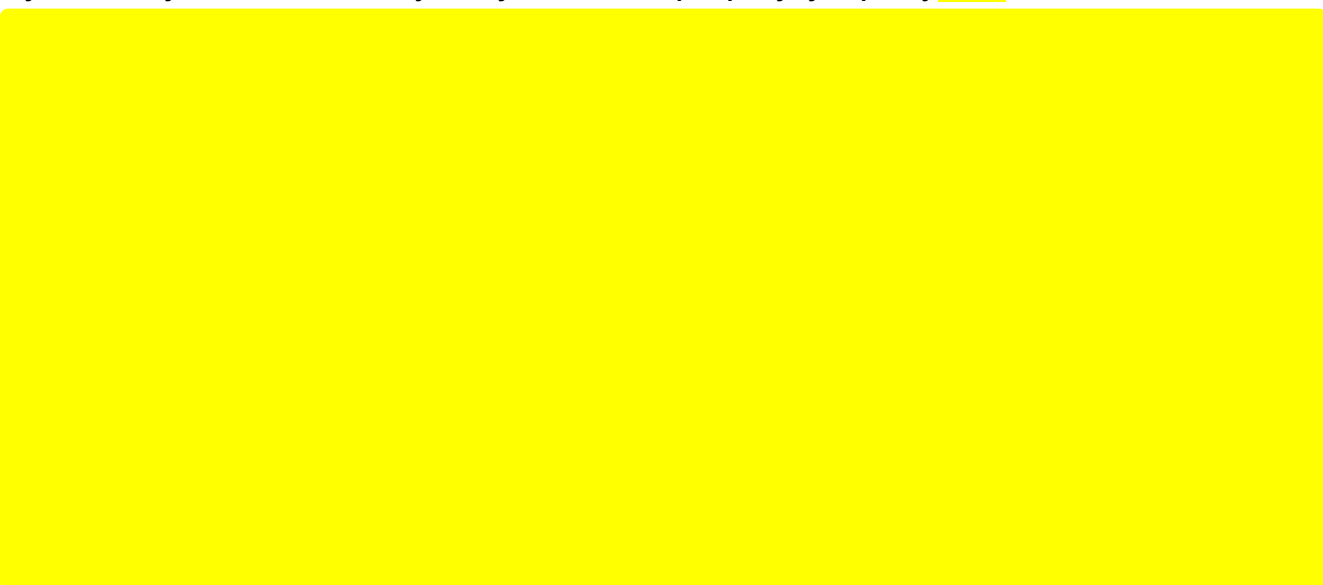
Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził również analizę probabilistyczną (wykonano 1 000 symulacji metodą Monte Carlo). Wyniki PSA w perspektywie płatnika publicznego [redacted] zostały przedstawione na wykresach poniżej.

Rysunek 2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [redacted]



Rysunek 3. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE/?	Wg wnioskodawcy nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego (w modelu nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), u których kwas obetycholowy (OCA) jest stosowany w monoterapii). [REDACTED]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	W analizie przyjęto 45-letni (dożywotni) horyzont czasowy. Wg opisu rokowania pacjentów z PBC przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy, średnie przeżycie od rozpoznania do zgonu wśród bezobjawowych chorych z PBC wynosi 16 lat (pacjenci leczeni dotychczas dostępnymi metodami, najczęściej UDCA). Istnieje zatem niepewność odnośnie długości horyzontu czasowego, który należałoby przyjąć w analizie. [REDACTED]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 13)

1. *W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych, parametry wykorzystane do modelowania testowano w analizie wrażliwości.*
2. *Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała) dla chorych na podstawie badania POISE związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.*
3. *W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego. W związku z tym w celu potwierdzenia zasadności wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Ocaliva® na podstawie dostępnych badań randomizowanych cechujących się najwyższą wiarygodnością metodologiczną w czerwcu 2022 roku*

Uwagi analityków AOTMiT

Należy zwrócić uwagę, że w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), u których kwas obetycholowy (OCA) jest stosowany w monoterapii, podczas gdy taka subpopulacja może być leczona wnioskowaną technologią wg proponowanego programu lekowego. Uwzględniono jedynie dane dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na UDCA uzyskane z badania POISE, w którym zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy odsetek pacjentów z nietolerancją UDCA wynosi 7%.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 12.3)

W przypadku niektórych grup progresji, odsetki otrzymane w wyniku niniejszego modelowania przewyższają te oszacowane na podstawie przedstawionej w publikacji Samur 2017 walidacji. Może się to wiązać zarówno z niepewnością oszacowania danych z wykresu oraz różnic w momencie rozpoczęcia wyznaczania krzywych (za początek w niniejszej analizie posłużył cykl 0 w modelu, w przypadku analizy Samur 2017 nie jest to jednoznaczne), jak i dodatkowymi modyfikacjami pomiędzy niniejszym modelem a tym przedstawionym w publikacji Samur 2017.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez testowanie wartości zerowych i skrajnych dla poszczególnych parametrów. Rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości, a także podstawiano nierealne wartości tych parametrów. Sprawdzone także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja zewnętrzna

Model wnioskodawcy został również zwalidowany pod kątem zgodności sposobu modelowania zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Do walidacji wykorzystano dane z publikacji Samur 2017. W ramach tworzenia modelu opisanego w publikacji Samur 2017, autorzy zaadaptowali istniejący model HCV do modelowania przebiegu pierwotnego żółciowego

zapalenia dróg żółciowych. Dodatkowo, autorzy przeprowadzili walidację modelowania z danymi z publikacji Lammers 2014, w ramach porównania 15-letniego przeżycia chorych bez przeszczepu. Wg wnioskodawcy ten sposób walidacji oraz jej rezultaty, stanowią potwierdzenie słuszności wykorzystania danych wejściowych z publikacji Samur 2017.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla zastosowania wnioskowanej interwencji (Samur 2017, CADTH 2017, NICE 2017) w omawianym problemie zdrowotnym.

Publikacja CADTH 2017 zawiera analizę farmakoekonomiczną leku Ocaliva przeprowadzoną z perspektywy kanadyjskiego publicznego systemu ochrony zdrowia. Głównymi zastrzeżeniami jakie kanadyjska agencja miała do analizy (i które zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości), były zmiana horyzontu czasowego modelu z 50 lat do 20 lat oraz zmiana stóp dyskonta efektów zdrowotnych oraz kosztów z 1,5% do 5%. CADTH miała również zastrzeżenia do wykorzystanych danych klinicznych, pochodzących z faz przedłużonych badania POISE, które dostarczały danych z okresu obserwacji do maksymalnie 5 lat, jednak z powodu braku dodatkowych danych nie przetestowano tego ograniczenia. Należy zwrócić uwagę, że w niniejszej analizie również nie testowano skuteczności na podstawie danych z 5-letnich obserwacji.

W publikacji Samur 2017 zawarto analizę kosztów-efektywności leczenia żółciowego zapalenia dróg żółciowych, jednak bez podziału pacjentów pod względem tolerancji UDCA. Analizowano tylko terapię OCA w skojarzeniu z UDCA w porównaniu z monoterapią UDCA. Założone skuteczności po 12 miesiącach stosowania danej terapii wykorzystano również w niniejszej analizie.

Publikacja NICE 2017 zawiera analizę kosztów-efektywności leczenia żółciowego zapalenia dróg żółciowych opracowaną przez producenta leku Ocaliva. Podobnie jak w publikacji CADTH 2017, rozważano dwie grupy chorych, z tolerancją UDCA oraz bez tolerancji leku. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy różnymi stanami modelu zostały zaczerpnięte z badania POISE oraz z literatury.

Rozbieżności pomiędzy modelami w odnalezionych analizach, a modelem wnioskodawcy dotyczyły konstrukcji modelu, tj. uwzględnionych stanów zdrowia oraz czasu podawania i dawkowania wnioskowanej terapii, co wynikało przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem leczenia w innych krajach. Wykorzystane dane dotyczące skuteczności terapii opierały się na tych samych założeniach dla badanej grupy z badania POISE.

Szczegółowy opis odnalezionych analiz ekonomicznych znajduje się w rozdziale 15 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy, OCA) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) lub w monoterapii w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów porównując wnioskowaną technologię z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w ramach którego stosowany był przede wszystkim UDCA.

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę CUA wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii

wartość progową kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (166 758 zł/QALY). Oszacowane wartości progowe ceny zbytu netto leku Ocaliva,

W ramach przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano,

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak długoterminowych wyników skuteczności wnioskowanej technologii, co wiąże się z potrzebą modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. Dodatkowo w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), u których kwas obetycholowy (OCA) jest stosowany w monoterapii, a wg zapisów proponowanego PL taka subpopulacja również może być leczona wnioskowaną technologią.

co wynika z zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Należy również zwrócić uwagę, że wg analizy problemu decyzyjnego przedstawionego przez wnioskodawcę, średnie przeżycie od rozpoznania do zgonu wśród bezobjawowych chorych z PBC, leczonych dotychczas dostępnymi terapiami, wynosi 16 lat (wśród chorych z objawami jest znacznie krótsze), a

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej³.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z PBC z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją UDCA oraz udokumentowaną niedostateczną odpowiedzią na inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie, jego nietolerancję lub istnienie przeciwwskazań do zastosowania takiego leczenia.

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Ocaliva.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Ocaliva w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)” w ramach nowej grupy limitowej.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy oceniające wpływ szeregu parametrów dot. [redacted]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

³ W niniejszym raporcie odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej ze względu na fakt, że są zbliżone do wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego

Tabela 38. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok	II rok	
A.	Populacja docelowa wskazana we wniosku tj. zgodna z kryteriami włączenia do PL	■	■	
B.	Odsetek chorych, którzy zaczną stosować OCA spośród wszystkich chorych kwalifikujących się do PL	■	■	
C.	Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	■	■	A.*B.

Dawkowanie

Wnioskodawca zakłada, że dawkowanie produktu leczniczego Ocaliva będzie zgodne z ChPL. Dawka początkowa wyniesie 5 mg na dobę, natomiast po początkowym okresie 6. miesięcy u 48% pacjentów zostanie zwiększona do dawki 10 mg w oparciu o dane z badania klinicznego POISE.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja		Dawka leku [mg/doba]
		Analiza podstawowa
OCA	przez pierwsze 6 miesięcy	5,00
	po 6 miesiącach	10,00 mg (48% chorych) lub 5,00 mg (52% chorych)
UDCA		996,42*
Cholestyramina		16 000,00
Rifampicyna		558,40
Sertralina		75,00
Gabapentyna		1 800,00

Skróty: UDCA – kwas ursodeoksycholowy, OCA – Ocaliva

* Średnia dawka leku przy przyjęciu, że liczba tabletek na dobę wynosi 4 dla produktów leczniczych: Proursan, kaps., 250 mg, Ursocam, tabl., 250 mg, Ursocam, tabl., 250 mg, Ursoxyn, tabl., 250 mg, Ursoxyn, tabl., 250 mg oraz 3 dla produktu leczniczego Ursopol, kaps., 300 mg.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- 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.

Poszczególne kategorie kosztowe zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W [REDAKTOWANE], odsetek chorych, którzy zaczną stosować OCA spośród wszystkich chorych kwalifikujących się do PL wyniesie [REDAKTOWANE].

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [REDAKTOWANE].

Wyniki otrzymane z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE].

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ ([REDAKTOWANE])		Perspektywa NFZ ([REDAKTOWANE])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne [mln PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W oszacowaniach wykorzystano [REDAKTOWANE]. Należy przy tym zaznaczyć, że alternatywne dostępne źródła danych tj. dane NFZ, nie pozwalają na określenie liczebności populacji docelowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, że [redacted] pacjentów z populacji docelowej zastosuje lek w przeciągu pierwszych dwóch lat wprowadzenia technologii wnioskowanej do refundacji, [redacted]. Powyższe stanowi założenie konserwatywne, z uwagi na szereg czynników wpływających na opóźnienie rozpoczęcia terapii wnioskowanym lekiem, m.in. opóźnione kontraktowanie leczenia w ośrodkach.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego. Ponadto, zidentyfikowano ograniczenia danych NFZ wskazujące na nieodpowiednie (niewystarczające) raportowania kodu K74.3 (szczegóły rozdział 3.3).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, w tym wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 6)

1. Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie [redacted]

Komentarz analityka Agencji:

Oszacowania liczebności populacji wykorzystane w BIA wiążą się z pewną niepewnością. Mianowicie, [redacted]

Liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest [redacted] oszacowań dwóch ekspertów klinicznych Agencji, którzy możliwą liczebność populacji docelowej określili na 100-150 pacjentów.

Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z oszacowaniami trzeciego eksperta opartymi na danych epidemiologicznych możliwa liczebność populacji leczonej OCA wyniesie ok. 7,2 tys. pacjentów.

Na niepewność tego parametru wskazuje też fakt, że liczebność populacji oszacowana w pierwotnej wersji analiz wnioskodawcy (wersja 1.0) [redacted]

Uzyskane dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację oszacowań wnioskodawcy, ze względu na specyficzne kryteria włączenia i wyłączenia z programu lekowego oraz ograniczenia związane ze sprawozdawczością PBC w bazie NFZ. Zgodnie z danymi płatnika publicznego liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie K74.3 Pierwotne zapalenie dróg żółciowych w latach 2017-2020 wyniosła od 3,5-4,3 tys. pacjentów. Natomiast, w latach 2017-2020 liczba dorosłych pacjentów, u których zrealizowano receptę na kwas ursodeoksycholowy refundowany w ramach grupy limitowej 245.0 wyniosła kolejno ok. 21,0 tys., 25,1 tys. 28,1 tys. oraz 21,5 tys. W tej grupie pacjentów jedynie u ok. 13-16% sprawozdano kod K74.3 (główny lub współistniejący). Należy przy tym zauważyć, że zakres wskazań objętych refundacją jest szerszy niż wskazanie wnioskowane. Ponadto, omawiane wskazanie dotyczy kolejnych linii leczenia, brak jest danych o liczebności pacjentów, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca. Kolejnym ograniczeniem stanowi fakt, iż substancje czynne zalecane w drugiej linii leczenia tj. fibraty oraz budezonid, nie są refundowane przez płatnika publicznego w ocenianym wskazaniu (szczegółowo rozdział 3.3).

Wysoka liczba pacjentów stosująca kwas ursodeoksycholowy wg danych NFZ mogłaby wskazywać na znacznie wyższą populację, jednak należy wskazać, że nie jest jasne ilu pacjentów spełnia kryteria włączenia i wyłączenia z programu (i w jakim wskazaniu w rzeczywistości ten lek jest stosowany). Warto zauważyć, że u osób, u których zrefundowano UDCA, spośród chorób wątroby (kod ICD-10: K70–K77) najczęściej sprawozdawanym kodem głównym był kod K76 „Inne choroby wątroby”. W latach 2017-2021 kod ten wystąpił u ok. 13-16% pacjentów. Należy zaznaczyć, że współwystępowanie innych chorób wątroby stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego.

2. *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.*

Komentarz analityka Agencji:

Ograniczenia związane z modelem wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 5.3 niniejszego opracowania.

3. *Niniejsza analiza wykorzystuje niezdyskontowane 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.*

Dodatkowe uwagi

W analizie wrażliwości [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz scenariuszy (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 3).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted]

Największy wpływ na wzrost wydatków miało uwzględnienie [REDACTED]

– [REDACTED].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością [REDACTED]. Jednak z uwagi na brak adekwatnych alternatywnych wiarygodnych danych [REDACTED] Agencji analitycy odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu obetycholowego (Ocaliva) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ocaliva spowoduje [REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost wydatków miało uwzględnienie [REDACTED]

– [REDACTED].

Liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest [REDACTED] oszacowań dwóch ekspertów klinicznych, którzy możliwą liczebność populacji docelowej określili na 100-150 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z oszacowaniami trzeciego eksperta opartymi na danych epidemiologicznych możliwa liczebność populacji leczonej OCA wyniesie ok. 7,2 tys. pacjentów.

Oszacowania wnioskodawcy dot. liczebności docelowej wiążą się ze znaczną niepewnością. Do oszacowań wykorzystano [REDACTED]

Liczba pacjentów stosująca kwas ursodeoksycholowy wg danych NFZ mogłaby wskazywać na znacznie wyższą populację, jednak należy wskazać, że wnioskowane wskazanie dotyczy kolejnych linii leczenia, a brak jest danych o liczebności pacjentów, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż substancje czynne zalecane w drugiej linii leczenia tj. fibraty oraz budesonid, nie są refundowane przez płatnika publicznego w ocenianym wskazaniu.

Z uwagi na brak adekwatnych, wiarygodnych alternatywnych danych wynikający z ograniczeń danych NFZ [REDACTED] analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na tym, że

Przyjęcie powyższego założenia pozwoli na wygenerowanie

Uwolnione środki pozwolą pokryć finansowania produktu leczniczego Ocaliva poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zgłosił uwagi do „Kryteriów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie” oraz do „Określenie czasu leczenia pacjenta w programie”. Uwagi eksperta przedstawiono w poniższej tabeli. Pozostali eksperci (prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach oraz prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła) nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Tabela 43. Uwagi eksperta klinicznego do zapisów programu lekowego

Część programu	Projekt PL	Uwagi prof. dr hab. n. med. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie		
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie		- Do rozwoju marskości wątroby; - Do transplantacji wątroby

Komentarz analityków Agencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb zaproponował przy kryteriach kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie zapis:

Należy zauważyć, że wytyczne kliniczne (patrz rozdz. 3.4.1), w których odniesiono się do wartości parametrów laboratoryjnych, przy których zaleca się zastosowanie OCA, również wskazują na poziom bilirubiny $< 2 \times \text{CGN}$ (co jest zgodne z projektem PL): EASL 2017 po 6 miesiącach leczenia UDCA, konsensus 2021 po 12 miesiącach leczenia UDCA, BSG 2018 po 12 mies. leczenia UDCA, ACG-CLDF 2019 wskazuje ogólnie na brak normalizacji poziomu bilirubiny po 6-12 mies.

Z kolei w przypadku określenia czasu leczenia OCA, ekspert wskazał na rozwój marskości wątroby i transplantację wątroby, natomiast zgodnie z projektem PL:

, które obejmują:

które mogą spowodować wykluczenie pacjenta z programu.

Wytyczne kliniczne definiują w różny sposób moment progresji choroby, zgodnie z którym kolejnym krokiem leczenia jest przeszczep wątroby, wg PTG-E 2018 jest to *niewydolność wątroby marskiej (MELD > 15 punktów, Child-Pugh $\geq B7$) z powikłaniami nadciśnienia wrotnego. W PBC należy jednak rozważyć tę formę terapii także w sytuacji utrzymującej się hiperbilirubinemii > 3 mg/dl (50 $\mu\text{g/dl}$) (...)*. Według Konsensusu 2021: pacjenci z ciężkim niekontrolowanym świądem, stężeniem bilirubiny $> 2 \times \text{ULN}$ lub niewyrównaną marskością wątroby powinni zostać poddani dalszej specjalistycznej ocenie (nie kwalifikują się do leczenia OCA). Zgodnie z AASLD 2018/2021 OCA jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby zdefiniowaną jako obecne lub wcześniejsze oznaki dekompensacji wątroby (np. encefalopatia, koagulopatia) lub nadciśnienie wrotne (np. wodobrzusze, żylaki żołądkowo-przełykowe lub uporczywa małopłytkowość). Natomiast BSG 2018 zaleca, aby u wszystkich pacjentów ze stężeniem bilirubiny $> 50 \mu\text{mol/L}$ (w tym osoby leczone UDCA) lub dowodami na dekompensację choroby wątroby, rozważyć przeszczep wątroby.

⁴ Zgodnie z projektem PL kryteria wykluczenia obejmują:

Eksperti nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie "Dawkowania leków w programie". W odpowiedzi na dodatkowe pytania analityków Agencji dotyczących dawkowania UDCA w aktualnej praktyce klinicznej prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb oraz prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła wskazali, iż dawka standardowa powinna wynosić od 13 do 15 mg/kg, co jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, zapisami w ChPL dla Ursopolu, ocenianym programem lekowym oraz modelem analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb zauważa, iż różnice w dawkowaniu pomiędzy ChPL dla Proursanu, Ursopolu i Ursoxyinu nie mają znaczenia praktycznego. Ekspert zaznacza bowiem, że: *postać kapsułkowa nie pozwala na dokładne odmierzanie dawki* i dodaje, iż: *Zwyczajowo u pacjentów nieotytych dawki dobowe UDCA wahają się w zakresie 750-1250 mg*. Ekspert zaznacza także, iż niezrozumiała jest dawka 5-10 mg/kg uwzględniona w ChPL dla Ursocamu, która zdaniem eksperta jest stanowczo zbyt niska. Ekspert przypuszcza, że: *producent przewiduje taką dawkę dla innych wskazań jak PSC lub żółciowe zapalenie błony śluzowej żołądka*.

Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła zaznaczył, iż wyższe dawki mogą być szkodliwe, a stosowanie dawek niższych niż zalecane może być niewystarczające do uzyskania oczekiwanego efektu terapeutycznego.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie dotyczące dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu PBC na podstawie dostępnych na ten temat źródeł.

Tabela 44. Zestawienie dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w PBC

Źródło		Dawka [mg/kg/doba]
Ankietowani eksperci*		13-15
Wytyczne kliniczne**		13-15
ChPL	Proursan	12-16
	Ursocam	5-10
	Ursopol	13-15
	Ursoxyin	12-16
PL		13-15
Model AE		13-15***

* odpowiedź na dodatkowe pytania analityków Agencji, w tym również pytanie dotyczące dawkowania UDCA w praktyce klinicznej uzyskano od dwóch ankietowanych ekspertów: prof. dr hab. n. med. Marka Hartleba oraz prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły

** PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG CLDF 2019

*** dawkę 14 mg/kg-dobę uwzględniono w modelu AE w ramach scenariusza podstawowego

Projekt programu lekowego przewiduje stosowanie Ocaliva

Podczas pracy nad raportem zwrócono się do ankietowanych ekspertów z prośbą o odpowiedź na dodatkowe pytanie, tj. wskazanie jakie leczenie wedle rzeczywistej praktyki klinicznej będzie stosowane po niepowodzeniu lub nietolerancji UDCA,

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła wskazał, że II linią leczenia PBC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce powinno być dodanie do UDCA Grofibratu (1x1, czas leczenia pół roku). Ekspert zaznacza, że z uwagi na fakt, iż Grofibrat nie ma zarejestrowanego wskazania w PBC (praktyka off-label), takie postępowanie potwierdzają wytyczne amerykańskie, które również zalecają stosowanie fibratów off-label w omawianym wskazaniu. Prof. Reguła powołuje się także na praktykę kliniczną jednego z ekspertów w dziedzinie hepatologii⁵ w Polsce, który stosuje fibraty w tym wskazaniu.

Dodatkowa uwaga analityków:

Tytuł programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)” prawdopodobnie powstał w oparciu o polską wersję ChPL Ocaliva z 2019 r., w którym zarejestrowane wskazanie: *primary biliary cholangitis* (PBC) było przetłumaczone jako pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych. W aktualnej ChPL Ocaliva (data aktualizacji 30.06.2022 r.) zarejestrowane wskazanie (PBC) w języku polskim ma brzmienie: pierwotne zapalenie dróg żółciowych.

⁵ nazwisko do wiadomości Agencji

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ocaliva we wskazaniu pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Ostatnią aktualizację wyszukiwania przeprowadzono dnia 04.08.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Ocaliva/ obeticholic acid/ primary biliary cholangitis/ PBC.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 pozytywne warunkowo) i 2 rekomendacje negatywne. Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2017 r., według której istnieje dodatkowa korzyść dla leku Ocaliva względem komparatorów, jednak jest ona niewymierna. W uzasadnieniu wskazano na różnice na korzyść kwasu obetycholowego w zakresie parametrów laboratoryjnych tj. stężenia ALP i stężenia bilirubiny, jednak nie odnotowano istotnych różnic dla istotnych punktów końcowych takich jak: śmiertelność, zachorowalność i jakość życia. Wyników dla znaczących punktów końcowych istotnych dla pacjenta można oczekiwać dopiero po długim okresie obserwacji ze względu na długi przebieg pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki na korzyść OCA w zakresie parametrów biochemicznych uzyskane w kontrolowanym placebo randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu POISE. W rekomendacji kanadyjskiego CADTH warunkiem refundacji jest obniżenie ceny o co najmniej 60%, natomiast w rekomendacjach angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

W negatywnej irlandzkiej rekomendacji NCPE 2017 wskazano, że produkt leczniczy Ocaliva jest nieefektywny kosztowo. Natomiast, negatywne stanowisko ZIN 2018 zostało uzasadnione brakiem wystarczających dowodów dotyczących skuteczności OCA w codziennej praktyce. W opinii ZIN istnieją bardziej znaczące punkty końcowe niż te uwzględnione w badaniach klinicznych. Nie jest jasne, w jakim stopniu leczenie kwasem obetycholowym ma wpływ na śmiertelność i zachorowalność.

Wszystkie rekomendacje odnoszą się do wskazania zarejestrowanego tj. leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ocaliva

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2017 (Kanada)	Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Kwas obetycholowy jest rekomendowany, jeśli zostaną spełnione następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci powinni znajdować się pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu PBC. Obniżenie ceny o co najmniej 60%. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo (POISE), u większego odsetka pacjentów leczonych kwasem obetycholowym (począwszy od 5 mg na dobę i zwiększając do 10 mg na dobę u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią) uzyskano lepsze wyniki biochemiczne (określone za pomocą poziomu fosfatazy a kalicznej [ALP] < 1,67-krotności górnej granicy normy [GGN] i bilirubiny ≤ GGN oraz spadku ALP o co najmniej 15%) w ciągu 12 miesięcy w porównaniu z placebo (46% vs 10%; OR=9,1 [95%CI: 3,6-23,2]; p < 0,0001). W kilku badaniach naturalnego przebiegu PBC wykazano, że wyższe poziomy ww. markerów biochemicznych wiązały się z gorszym rokowaniem i że ich poprawa koreluje z lepszymi wynikami leczenia.</p> <p>Efektywność kosztowa kwasu obetycholowego pozostaje wysoce niepewna, biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dowody kliniczne, ograniczenia modelu oraz niepewność co do długoterminowego przebiegu klinicznego PBC. Obniżenie ceny zwiększyłoby prawdopodobieństwo, że kwas obetycholowy jest opłacalny dla wszystkich pacjentów, którzy spełniają wskazania zatwierdzone przez Health Canada. Gdy kwas obetycholowy jest stosowany w połączeniu z UDCA, wymagane jest obniżenie ceny o co najmniej 60%, aby osiągnąć wskaźnik ICUR w wysokości 50 000 \$ na QALY.</p>
G-BA 2017 (Niemcy)	Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.	<p><u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u></p> <p>Niewymierna</p> <p>Istnieje dodatkowa korzyść, ale nie można określić jej wielkości, ponieważ dostępne dane na to nie pozwalają.</p> <p>Do oceny korzyści wykorzystano jedynie wyniki 12-miesięcznej fazy badania RCT POISE, ze względu na brak grupy kontrolnej w przedłużonej fazie ww. badania.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Nie stwierdzono istotnych różnic dla znaczących punktów końcowych tj. śmiertelności, zachorowalności i jakości życia. W odniesieniu do działań niepożądanych wystąpiły istotne różnice na niekorzyść OCA w kategoriach punktów końcowych: ciężkie AE, SAE i świąd. Ocenę różnic w zakresie świądu utrudnia fakt, że często występuje on również jako objaw choroby lub jest określany jako choroba współistniejąca.</p> <p>Stwierdzono różnice na korzyść kwasu obetycholowego w zakresie parametrów laboratoryjnych tj. stężenia ALP i stężenia bilirubiny, jednak nie są to zwalidowane punkty końcowe znaczące z punktu widzenia pacjenta. Ze względu na przewlekły przebieg choroby nie można oczekiwać wyników dla istotnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność lub jakość życia, w krótkim okresie badania wynoszącym 1 rok, można je odnotować jedynie w dłuższym okresie obserwacji.</p>
HAS 2020 [HAS 2017] (Francja)	Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u></p> <p>Komitet stwierdził, że korzyść kliniczna preparatu Ocaliva (kwas obetycholowy) jest wysoka we wskazaniu zarejestrowanym.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u></p> <p>Uwzględniając:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki 3-letniej, otwartej przedłużonej fazy badania klinicznego POISE sugerujące utrzymanie skuteczności w odniesieniu do biologicznych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów włączonych do ww. badania, którzy byli głównie we wczesnym stadium choroby oraz brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności kwasu obetycholowego w bardziej zaawansowanych i cięższych stadiach choroby, spodziewane solidne dane dotyczące wystąpienia regresji zwłóknienia wątroby (zastępczy punkt końcowy), jak i dane kliniczne dot. przeżycia bez przeszczepu oraz dekomensacji choroby, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby, ograniczenia dostępnych danych dotyczących stosowania kwasu obetycholowego w monoterapii, co jest jednak rzadkością, profil bezpieczeństwa wykazujący: <ul style="list-style-type: none"> świąd (który jest objawem choroby) jako częste działanie niepożądane, prowadzące do przerwania leczenia, zmiany w wątrobie zidentyfikowane jako istotne potencjalne ryzyko w planie zarządzania ryzykiem, <p>Komitet uważa, że Ocaliva (kwas obetycholowy) nie przynosi dodatkowej rzeczywistej korzyści (ASMR V) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych, którzy nie tolerują UDCA.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Powyższa rekomendacja stanowi ponowną ocenę produktu leczniczego Ocaliva, rekomendacja HAS wydana w 2017 r. również była pozytywna.</p>
<p>NICE 2017 (Anglia)</p>	<p>Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa Kwas obetycholowy jest rekomendowany wyłącznie przy wprowadzeniu zaproponowanych ustaleń handlowych (Patient Access Scheme, PAS) – rabatu cenowego.</p> <p>Po 12 miesiącach należy ocenić odpowiedź na leczenie OCA i stosować tyko w przypadku dowodów jego skuteczności klinicznej. Dawka początkowa wynosi 5 mg dziennie, po 6 miesiącach leczenia i po ocenie tolerancji na lek, dawka powinna być zwiększona do 10 mg na dzień celem uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Kwas obetycholowy jest klinicznie skuteczny u osób z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), które nie tolerują lub nie reagują na kwas ursodeoksycholowy. Większa liczba osób przyjmujących kwas obetycholowy z kwasem ursodeoksycholowym uzyskała pierwszorzędowy punkt końcowy tj. normalizację stężenia fosfatazy alicycznej i całkowitej bilirubiny niż osób leczonych samym kwasem ursodeoksycholowym. Komitet wziął pod uwagę innowacyjny charakter kwasu obetycholowego i niezaspokojone potrzeby pacjentów, dla których nie było skutecznego leczenia. Komitet zauważył, że w modelu nie uwzględniono korzyści wynikających z braku konieczności przeszczepu wątroby u osób, których chorobę leczono kwasem obetycholowym. Kwas obetycholowy można uznać za efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p><u>Komparatory</u> W ocenie NICE fibraty nie są często stosowane w praktyce klinicznej, ponadto nie są to leki modyfikujące przebieg choroby, dlatego też nie są odpowiednim lekiem porównawczym. Dlatego też u pacjentów, którzy nie tolerują kwasu ursodeoksycholowego lub nie odpowiadają na leczenie UDCA, przeszczep wątroby jest jedyną dostępną skuteczną metodą leczenia.</p> <p>NICE stwierdził, że monoterapia kwasem ursodeoksycholowym jest najbardziej odpowiednim lekiem porównawczym dla kwasu obetycholowego i kwasu ursodeoksycholowego u osób z PBC, które nie reagują odpowiednio na kwas ursodeoksycholowy. Brak leczenia jest najbardziej odpowiednim komparatorem dla osób, które nie tolerują kwasu ursodeoksycholowego.</p>
<p>NCPE 2017 (Irlandia)</p>	<p>Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.</p>	<p>Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie</u> Kwas obetycholowy (Ocaliva) został uznany za nieefektywny kosztowo w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (znanego również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby) w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA, wobec czego nie jest rekomendowany do objęcia refundacją po zaproponowanej cenie.</p>
<p>PBAC 2021 [PBAC 2020, PBAC 2019] (Australia)</p>	<p>Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> PBAC był usatysfakcjonowany, że OCA zapewnia u niektórych pacjentów poprawę skuteczności w porównaniu z monoterapią UDCA u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA i placebo u pacjentów z nietolerancją UDCA. PBAC uznał, że oszacowany ICER jest akceptowalny w połączeniu z oszacowanym wpływem finansowym i proponowanym rozwiązaniem dotyczącym podziału ryzyka.</p> <p>Poprzednie rekomendacje PBAC 2019 oraz 2020 były negatywne z uwagi na niepewny i wysoki ICER oraz wysoki wpływ finansowy.</p>
<p>SMC 2017 (Szkocja)</p>	<p>Kwas obetycholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa <u>Uzasadnienie</u> W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy obejmującym pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych we wczesnym stadium i niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na kwas ursodeoksycholowy, leczenie kwasem obetycholowym (+/-jednoczesnym kwasem ursodeoksycholowym) wiązało się z większym odsetkiem odpowiedzi biochemicznych po 12 miesiącach w porównaniu z placebo. Niniejsza rada SMC uwzględniła korzyści płynące z zaproponowanych ustaleń handlowych (PAS), która zwiększa efektywność kosztową kwasu obetycholowego.</p> <p>Rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny leku, która jest równoważna lub niższa. Stanowisko uwzględniło opinie pacjentów i klinicystów uzyskane w ramach spotkania PACE (ang. Patient and Clinician Engagement).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2018 (Królestwo Niderlandów)	Kwas obeticholowy wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W opinii Zorginstituut Nederland nie wykazano dodatkowej korzyści kwasu obeticholowego ze względu na następujące powody:</p> <ul style="list-style-type: none"> – istnieją bardziej znaczące punkty końcowe niż te uwzględnione w badaniach klinicznych. Nie jest jasne, w jakim stopniu leczenie kwasem obeticholowym ma wpływ na śmiertelność i zachorowalność, – opublikowane badanie kliniczne (POISE) obejmowało głównie pacjentów z dobrym rokowaniem, – badanie POISE miało krótki okres obserwacji, – niewystarczająca jakość dwóch nowych, doraźnych (ad-hoc) zastępczych punktów końcowych przedstawionych przez producenta. <p>Z uwagi na powyższe Zorginstituut Nederland nie zaleca włączenia leku do koszyka świadczeń gwarantowanych ze względu na niewystraszające dowody dotyczące skuteczności klinicznej w codziennej praktyce. Dostępne dane, choć wystarczające do warunkowej rejestracji, nie pozwalają na pozytywną ocenę i refundację.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; OCA – Ocaliva; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; ZIN – Zorginstituut Nederland.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28 marca 2022 r., znak: PLR.4500.226.2020.PTO oraz PLR.4500.227.2020.PTO (data wpływu do AOTMiT 28.03.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001063,
- Ocaliva, acidum obeticholicum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 00369516001070

w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego: lek Ocaliva jest wskazany w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC) (znanego również jako pierwotna marskość żółciowa wątroby) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA) u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Projekt programu lekowego przewiduje stosowanie Ocaliva

Problem zdrowotny

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych ICD-10: K74.3 (primary biliary cholangitis – PBC), dawniej pierwotna marskość żółciowa wątroby, jest przewlekłą chorobą cholestatyczną wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Typowymi cechami PBC są: przewlekła cholestaza, obecność AMA lub swoistych dla tej choroby ANA (...) oraz typowe zmiany histopatologiczne w wątrobie, do których zalicza się zapalenie drobnych przewodów żółciowych o charakterze nieropnym, z naciekiem głównie z limfocytów, formujących ziarniniaki nieserowaciejące. Choroba ma charakter przewlekły, często postępuje do marskości wątroby i schyłkowej niewydolności narządu. Istotą choroby jest uszkodzenie immunologiczne.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ocaliva we wnioskowanym wskazaniu wskazał najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają jako trapię pierwszego rzutu w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (PBC) kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 13-15 mg/kg na dobę (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019). UDCA powinien być stosowany dożywotnio (EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018). Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu – kwas obetycholowy (PTG-E 2018, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019) lub zastosować go w monoterapii u osób, które nie tolerują kwasu ursodeoksycholowego (EASL 2017, ACG-CLDF 2019). Wytyczne zalecają też w terapii drugiego rzutu leki stosowane off-label – fibraty (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2021), budezonid (EASL 2017) czy też udział w badaniu klinicznym (EASL 2017, Konsensus 2021, ACG-CLDF 2019).

Jednocześnie w wytycznych zwrócono uwagę, iż obecność i nasilenie objawów choroby (świąd, zmęczenie) nie ma związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2018, BSG 2018) i powinny być leczone niezależnie od stosowania leków przyczynowych (AASLD 2018, BSG 2018, ACG-CLDF 2019).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono trzy badania randomizowane, podwójnie zaślepiene:

- badanie POISE porównujące skuteczność i bezpieczeństwo kwasu obetycholowego (OCA) stosowanego w dawce 10 mg lub z dostosowywaniem dawki (5 mg zwiększane do 10 mg w 6. miesiącu w zależności od odpowiedzi terapeutycznej/tolerancji) względem placebo (PLC). W obu grupach chorzy mogli

kontynuować stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), tj. kwasu ursodeoksycholowego jak również stosować leki przeciwświądowe;

- badanie Hirschfield 2015, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA stosowanego w dawce 10, 25 lub 50 mg względem PLC. W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. W badaniu wszyscy chorzy stosowali BSC tj. kwas ursodeoksycholowy w różnych dawkach, jak również mogli stosować leki przeciwświądowi.
- badanie Kowdley 2018, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OCA w monoterapii względem PLC (po ukończeniu etapu zaślepionego badania 42,9% chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z opinią badacza). W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. Chorzy mogli dodatkowo stosować leki przeciwświądowe.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej analizowanej interwencji, tj. badania obserwacyjne D'Amato 2021, Gomez 2021 i Roberts 2020. Badania D'Amato 2021 i Roberts 2020 były badaniami retrospektywnymi, natomiast badanie Gomez 2021 było badaniem prospektywnym.

W badaniu POISE, porównującym produkt leczniczy Ocaliva stosowany w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (OCA+BSC) z placebo stosowanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (PLC+BSC), w okresie obserwacji 6 miesięcy i 12 miesięcy dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego: ALP $<1,67 \times$ GGN, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji. Ocena aktywności ALP i stężenia bilirubiny to surogatowe punkty końcowe, które stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia przeszczepu wątroby czy zgonu i wg AKL wnioskodawcy uznaje się, że ten złożony punkt końcowy jest zwalidowany i odpowiedni do zastosowania w badaniach klinicznych u chorych na PBC (CADTH 2017, Lammers 2014).

W fazie zaślepionej badania POISE w populacji ogólnej (analiza ITT) wskazany wyżej złożony punkt końcowy wystąpił u blisko połowy pacjentów z grupy OCA (w grupie PLC u niecałych 10% pacjentów) w 12-miesięcznym okresie obserwacji. W fazie przedłużonej badania POISE odsetek ten był wyższy i wynosił 55% i 74% odpowiednio dla okresu 12 miesięcy i 18 miesięcy u pacjentów przyjmujących OCA od początku badania.

W fazie zaślepionej badania POISE odpowiedź na leczenie wg kryteriów paryskich I w 12 miesięcznym okresie obserwacji uzyskano u około 60% pacjentów przyjmujących OCA, a wg kryteriów paryskich II – u niecałych 30% pacjentów.

Należy jednak zwrócić uwagę, że redukcja oszacowanego w badaniu POISE ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby względem wartości wyjściowych nie osiągnęła istotności statystycznej. W chwili rozpoczęcia terapii OCA+BSC ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat oceniono na 20% w skali GLOBE (19,76% z korektą pod kątem wieku) oraz 5,99% w skali UK-PBC. W fazie przedłużonej badania POISE po maksymalnie 48 miesiącach terapii OCA+BSC ryzyko wyniosło 18,95% w skali GLOBE (16,14% z korektą pod kątem wieku) oraz 4,45% w skali UK-PBC.

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic między grupą OCA+BSC a grupą OCA+PLC w ocenie jakości życia wg kwestionariusza PBC-40.

W badaniach efektywności praktycznej w 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów osiągających punkt końcowy tożsamy ze złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu RCT POISE (ALP $<1,67 \times$ GGN, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN) wynosił w większości podgrup 40-50%, należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku zawężenia populacji do chorych spełniający kryteria włączenia do badania POISE, odsetek ten po 12 miesiącach nie osiągnął 20%, po 19 miesiącach obserwacji wyniósł 43% (Roberts 2020).

Głównym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Projekt programu lekowego przewiduje stosowanie Ocaliva

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu POISE najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd, który wystąpił u 56% pacjentów w grupie OCA 5-10 mg i u 69% pacjentów w grupie OCA 10 mg. W badaniach efektywności praktycznej świąd raportowano u niższego odsetka pacjentów: 20-30%.

W badaniu efektywności praktycznej Gomez 2021 podczas 12-miesięcznego leczenia OCA u blisko 7% pacjentów (8 pacjentów) wystąpiła dekompensacja wątroby, w wyniku której 3 pacjentów przerwało leczenie i przeszło przeszczep wątroby. W badaniu RCT POISE nie odnotowano takiego zdarzenia niepożądanego, należy jednak zwrócić uwagę, że populacja w badaniu eksperymentalnym mogła być mniej obciążona, a jednym z kryteriów wykluczenia z badania było występowanie powikłań klinicznych PBC lub istotnej klinicznie dekompensacji czynności wątroby.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza użyteczności kosztów wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED] wartość progową kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (166 758 zł/QALY). Oszacowane wartości progowe ceny zbytu netto leku Ocaliva, [REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, [REDACTED]

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak długoterminowych wyników skuteczności wnioskowanej technologii, co wiąże się z potrzebą modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniono w badaniach, horyzont czasowy. Dodatkowo w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), u których kwas obetycholowy (OCA) jest stosowany w monoterapii, a wg zapisów proponowanego PL taka subpopulacja również może być leczona wnioskowaną technologią. [REDACTED]

[REDACTED] co wynika z zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ocaliva spowoduje [REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost wydatków miało uwzględnienie [REDACTED]

Liczebność populacji przyjęta w oszacowaniach analizy wpływu na budżet jest [REDACTED] oszacowań dwóch ekspertów klinicznych, którzy możliwą liczebność populacji docelowej określili na 100-150 pacjentów. Należy przy

tym zaznaczyć, że zgodnie z oszacowaniami trzeciego eksperta opartymi na danych epidemiologicznych możliwa liczebność populacji leczonej OCA wyniesie ok. 7,2 tys. pacjentów.

Oszacowania wnioskodawcy dot. liczebności docelowej wiążą się ze znaczną niepewnością. SDo oszacowań wykorzystano [REDAKTOWANE]

Liczba pacjentów stosująca kwas ursodeoksycholowy wg danych NFZ mogłaby wskazywać na znacznie wyższą populację, jednak należy wskazać, że wnioskowane wskazanie dotyczy kolejnych linii leczenia, a brak jest danych o liczebności pacjentów, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż substancje czynne zalecane w drugiej linii leczenia tj. fibraty oraz budezonid, nie są refundowane przez płatnika publicznego w ocenianym wskazaniu.

Z uwagi na brak adekwatnych alternatywnych wiarygodnych danych wynikającą z ograniczeń danych NFZ i pewną spójność oszacowań wnioskodawcy [REDAKTOWANE] analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 pozytywne warunkowo) i 2 rekomendacje negatywne. Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2017 r., według której istnieje dodatkowa korzyść dla leku Ocaliva względem komparatorów, jednak jest ona niewymierna. W uzasadnieniu wskazano na różnice na korzyść kwasu obetycholowego w zakresie parametrów laboratoryjnych tj. stężenia ALP i stężenia bilirubiny, jednak nie odnotowano istotnych różnic dla istotnych punktów końcowych takich jak śmiertelność, zachorowalność i jakość życia. Wyników dla znaczących punktów końcowych istotnych dla pacjenta można oczekiwać dopiero po długim okresie obserwacji ze względu na długi przebieg pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki na korzyść OCA w zakresie parametrów biochemicznych uzyskane w kontrolowanym placebo randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu POISE. W rekomendacji kanadyjskiego CADTH warunkiem refundacji jest obniżenie ceny o co najmniej 60%, natomiast w rekomendacjach angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

W negatywnej irlandzkiej rekomendacji NCPE 2017 wskazano, że produkt leczniczy Ocaliva jest nieefektywny kosztowo. Natomiast, negatywne stanowisko ZIN 2018 zostało uzasadnione brakiem wystarczających dowodów dotyczących skuteczności OCA w codziennej praktyce. W opinii ZIN istnieją bardziej znaczące punkty końcowe niż te uwzględnione w badaniach klinicznych. Nie jest jasne, w jakim stopniu leczenie kwasem obetycholowym ma wpływ na śmiertelność i zachorowalność.

Uwagi do programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb zaproponował przy kryteriach kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy zauważyć, że wytyczne kliniczne (patrz rozdz. 3.4.1), w których odniesiono się do wartości parametrów laboratoryjnych, przy których zaleca się zastosowanie OCA, również wskazują na poziom bilirubiny $<2 \times$ CGN zgodnie z projektem PL.

Z kolei w przypadku określenia czasu leczenia OCA, ekspert wskazał na rozwój marskości wątroby i transplantację wątroby, natomiast zgodnie z projektem PL: [REDAKTOWANE]

Projekt programu lekowego przewiduje stosowanie Ocaliva [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Podczas pracy nad raportem zwrócono się do ankietowanych ekspertów z prośbą o odpowiedź na dodatkowe pytanie, tj. wskazanie jakie leczenie wedle rzeczywistej praktyki klinicznej będzie stosowane po niepowodzeniu lub nietolerancji UDCA, [REDAKTOWANE]

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła wskazał, że II linią leczenia PBC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce powinno być dodanie do UDCA Grofibratu (1x1, czas leczenia pół roku). Ekspert zaznacza, że z uwagi na fakt, iż Grofibrat nie ma zarejestrowanego wskazania w PBC (praktyka *off-label*), takie postępowanie potwierdzają wytyczne amerykańskie, które również zalecają stosowanie fibratów *off-label* w omawianym wskazaniu. Prof. Reguła powołuje się także na praktykę kliniczną jednego z polskich ekspertów w dziedzinie hepatologii, który stosuje fibraty w tym wskazaniu.



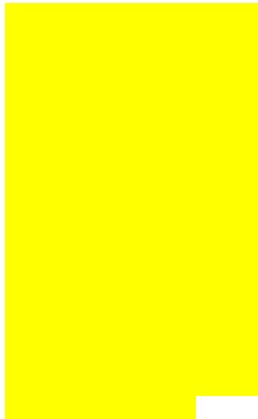
Ponadto należy zwrócić uwagę, że tytuł programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)” prawdopodobnie powstał w oparciu o polską wersję ChPL Ocaliva z 2019 r., w którym zarejestrowane wskazanie *primary biliary cholangitis* (PBC) było przetłumaczone jako pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych. W aktualnej ChPL Ocaliva (data aktualizacji 30.06.2022 r.) zarejestrowane wskazanie (PBC) w języku polskim ma brzmienie: pierwotne zapalenie dróg żółciowych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz oceniającego
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
<p>Uwaga do całości analiz:</p> <p>Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 05.03.2020 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: 18.03.2022 r.), w związku z czym nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały projektowi programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów</p>	NIE	<p>Uwaga do analiz AE i BIA:</p> <p>Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 05.03.2020 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu PL: 18.03.2022 r.), w związku z czym nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały projektowi programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów. PL po uzgodnieniach przewiduje stosowanie Ocaliva</p>	TAK/NIE	<p>W BIA uwzględniono zaktualizowane zapisy proponowanego PL,</p>
I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:				
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Nie uwzględniono następujących dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacji Bowlus 2020, - rekomendacji GBA 2017, - rekomendacji PBAC 2019, - rekomendacji ZIN 2018, <p>oraz wytycznych ACG-CLDF 2019 .</p>	TAK	-	-	-

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz oceniającego
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
II. W ramach analizy klinicznej (AKL):				
2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono wybrane produkty lecznicze stosowane we wnioskowanym wskazaniu (rozdz. 5 APD). Nie omówiono szczegółowo pozostałych technologii opcjonalnych, wymienianych m.in. w wytycznych klinicznych.	TAK	-	-	-
III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):				
3. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). 3a. 	NIE	1. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). 1a. 	TAK	Dostosowano model.
3b. W modelu nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), u których kwas obetycholowy (OCA) jest stosowany w monoterapii; uwzględniono jedynie dane dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na UCDA uzyskane z badania POISE, w którym zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy odsetek pacjentów z nietolerancją UCDA wynosi 7%. Należy ponadto zaznaczyć, że w przedłożonych analizach nie wskazano czy ww. odsetek odpowiada polskiej populacji.	NIE	1b. W modelu nie uwzględniono danych dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z nietolerancją kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), u których kwas obetycholowy (OCA) jest stosowany w monoterapii; uwzględniono jedynie dane dot. skuteczności klinicznej u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na UCDA uzyskane z badania POISE, w którym zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy odsetek pacjentów nietolerancją UCDA wynosi 7%. Należy ponadto zaznaczyć, że w przedłożonych analizach nie wskazano czy ww. odsetek odpowiada polskiej populacji.	NIE	

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz oceniającego
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
<p>4. Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W wariantcie analizy dla perspektywy wspólnej uwzględniono koszt pochodnych kwasu fibrynowego, ale nie uwzględniono danych klinicznych dot. skuteczności dla ww. związków. [redacted]</p> <p>[redacted] Należy dostosować model AE do aktualnych zapisów projektu PL</p>	NIE	<p>2. Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W wariantcie analizy dla perspektywy wspólnej uwzględniono koszt pochodnych kwasu fibrynowego, ale nie uwzględniono danych klinicznych dot. skuteczności dla ww. związków. [redacted]</p> <p>[redacted] Należy dostosować model AE do aktualnych zapisów projektu PL.</p>	TAK	Dostosowano model.
IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):				
<p>5. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia), populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Populacja przedstawiona w BIA obejmuje pacjentów chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na terapię UDCA oraz z nietolerancją UDCA. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W związku z aktualizacją projektu programu lekowego, należy dostosować oszacowania przedstawione w BIA do jego zapisów.</p>	NIE	<p>3. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia), populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Populacja przedstawiona w BIA obejmuje pacjentów chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na terapię UDCA oraz z nietolerancją UDCA. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W związku z aktualizacją projektu programu lekowego, należy dostosować oszacowania przedstawione w BIA do jego zapisów.</p>	TAK	-

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz oceniającego
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
<p>6. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Populację dorosłych pacjentów leczonych kwasem ursodeoksycholowym w BIA w analizie podstawowej oszacowano przy uwzględnieniu danych sprzedażowych NFZ, a następnie zawężono ją do populacji docelowej przy uwzględnieniu średniego odsetka chorych na PBC z niedostateczną odpowiedzią [redacted]. Przedmiotowe oszacowania należy zaś przeprowadzić w wariantcie podstawowym w oparciu o dane epidemiologiczne; natomiast wariant oparty o dane sprzedażowe może stanowić wariant dodatkowy.</p>	NIE	<p>4. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Populację dorosłych pacjentów leczonych kwasem ursodeoksycholowym w BIA w analizie podstawowej oszacowano przy uwzględnieniu danych sprzedażowych NFZ, a następnie zawężono ją do populacji docelowej przy uwzględnieniu średniego odsetka chorych na PBC z niedostateczną odpowiedzią [redacted]. Przedmiotowe oszacowania należy zaś przeprowadzić w wariantcie podstawowym w oparciu o dane epidemiologiczne; natomiast wariant oparty o dane sprzedażowe może stanowić wariant dodatkowy.</p>	TAK	-
V. Wskazanie źródeł danych:				
<p>7. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznacznie identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W AE nie przedstawiono danych bibliograficznych dla publikacji Samur 2017.</p>	TAK	-	-	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: Model AE nie został w pełni dostosowany do zapisów wnioskowanego programu lekowego ([REDACTED]).

Analiza wpływu na budżet: Nie przeprowadzono oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bowlus 2020	Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE. i in. Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> .18(5):1170-1178.e6.
Bowlus 2021	Bowlus CL, Trauner M, Liberman A i in. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid in patients with PBC from the POISE trial grouped biochemically by risk of disease progression. <i>Digestive and Liver Disease</i> 53 (2021) S18
D'Amato 2021	D'Amato D, Vincintis AD, Malinverno F. i in. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis. <i>JHEPReport</i> ;3(2)
Gao 2021	Gao Y, Li L, Li B i in. Response Rate and Impact on Lipid Profiles of Obeticholic Acid Treatment for Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis. <i>Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> ;2021:e8829510
Gomez 2021	Gomez E, Garcia Buey L, Molina E. i in. Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicentre cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2021;53(4):519–30.
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
Kowdley 2018	Kowdley K. V., Luketic V., Chapman R. i in., A Randomized Trial of Obeticholic Acid Monotherapy in Patients With Primary Biliary Cholangitis, <i>Hepatology</i> 2018, 67: 1890-1902
Ku karni 2021	Ku karni AV, Tevethia HV, Arab JP. i in. Efficacy and safety of obeticholic acid in liver disease—A systematic review and meta-analysis. <i>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</i> . 2021;45(3):101675.
Li 2020	Li X, Liao M, Pan Q. i in. Combination therapy of obeticholic acid and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis who respond incompletely to ursodeoxycholic acid: a systematic review. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2020;32(9):1116–22.
Nevens 2016	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
Roberts 2020	Roberts SB, Ismail M, Kanagalingam G. i in. Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis. <i>Hepatology Communications</i> . 2020;4(9):1332–45.
Trauner 2019	Trauner M., Nevens F., Shiffman M.L. i in., Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study., <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019 Jun; 4(6): 445-453
Saffiotti 2017	Saffiotti F., Gurusamy K. S., Eusebi L. H. i in., Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, 3: 1-233
Suraweera 2017	Suraweera D., Rahal H., Jimenez M. i in., Treatment of Primary Cholangitis Non-responders: A systematic Review, <i>Liver International</i> 2017, 37(12): 1877-1886

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AASLD 2018	K. D. Lindor et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, <i>Hepatology</i> , Vol 69, No1, 2019, 394-419, https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.30145
AASLD 2021	K. D. Lindor et al., Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases, <i>Hepatology</i> . 2022; 75: 1012–1013, https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.32117
ACG-CLDF 2018	Z.M. Younossi et al., Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis, <i>Am J Gastroenterol</i> 2019;114:48–63, https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/01000/Diagnosis_and_Management_of_Primary_Biliary.13.aspx
AWMSG 2016	Obeticholic acid (Ocaliva®). Reference number 2135. Date of issue 24/11/2016 https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/obeticholic-acid-ocaliva/ (dostęp: 04.08.2022 r.)
BSG-2018	G. M. Hirschfield et al., The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines, <i>Gut</i> 2018;v0:v1-27, https://gut.bmj.com/content/gutjnl/67/9/1568.full.pdf

CADTH 2017	Obeticholic Acid. Project Number: SR0509-000 Final Recommendation: July 25, 2017 https://www.cadth.ca/obeticholic-acid (dostęp: 04.08.2022 r.)
EASL 2017	EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis, Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 145–172, https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0168827817301861?token=A73B78DF1DCA819C75B29CBA89937F0333FFE29ABB66C030E88B85C34B7F44A9AFD5FD2371B15458814EEDF94385F007&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220516093604
G-BA 2017	Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Obeticholsäure Beschlussdatum: 06.07.2017 https://www.g-ba.de/beschluesse/2995/ (dostęp: 04.08.2022 r.)
HAS 2017	Commission de la transparence Avis 7 juin 2017 acide obéticholiqu https://www.has-sante.fr/jcms/c_2773278/fr/ocaliva-acide-obeticholique-acide-biliaire (dostęp: 04.08.2022 r.)
HAS 2020	Commission de la transparence avis 27 mai 2020 acide obéticholique OCALIVA 5 mg, 10 mg, comprimé Réévaluation https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186712/fr/ocaliva-acide-obeticholique (dostęp: 04.08.2022 r.)
NICE 2017	Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis, Technology appraisal guidance, 26 April 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/resources/obeticholic-acid-for-treating-primary-biliary-cholangitis-pdf-82604782944709 (dostęp: 04.08.2022 r.)
NCPE 2017	Obeticholic acid (Ocaliva®). NCPE assessment completed: 31/10/2017 https://www.ncpe.ie/drugs/obeticholic-acid-ocaliva/ (dostęp: 04.08.2022 r.)
Panel 2021	G.M. Hirschfielda et al., 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, Vol. 15, No. 8, 929-939, https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/17474124.2021.1945919?needAccess=true
PBAC 2019	OBETICHOLIC ACID. Case ID: a033. PBAC meeting date: July 2019 https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/108.html (dostęp: 04.08.2022 r.)
PBAC 2020	OBETICHOLIC ACID. Case ID: a257. PBAC meeting date: November 2020 https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/338.html (dostęp: 04.08.2022 r.)
PBAC 2021	OBETICHOLIC ACID. Case ID: a332. PBAC meeting date: March 2021 https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/514.html (dostęp: 04.08.2022 r.)
PTG-E 2018	M. Hartleb i in., Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), Gastroenterologia Praktyczna 2/2018, https://ptg-e.org.pl/wytyczne/choroby-cholestatyczne-u-doroslych-wytyczne-postepowania-sekcji-hepatologicznej-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-2018/
PTG-E – PTMR 2017	M. Hartleb I in., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamica dróg żółciowych dla lekarzy POZ, Lekarz POZ 4/2017, http://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/LPOZ_Art_30711-10-1.pdf
SMC 2017	Obeticholic acid (Ocaliva) SMC ID: 1232/17 Date advice published: 12 June 2017 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obeticholic-acid-ocaliva-fullsubmission-123217/ (dostęp: 04.08.2022 r.)
ZIN 2018	Betreft beoordeling obeticholzuur (Ocaliva®) Onze referentie 20180333689 Datum 18 juli 2018 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/07/18/qvs-advies-obeticholzuur-ocaliva-voor-de-behandeling-van-primaire-biliaire-cholangitis-abc (dostęp: 04.08.2022 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Ocaliva	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva#product-information-section (aktualizacja 30.06.2022)
Szczeklik 2021	Interna Szczeklika 2021, Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, ISBN: 978-83-7430-653-9, (E. Wunsch, Piotr Milkiewicz, str. 1223-1226)

15. Załączniki

15.1. Analizy HTA

- Zał. 1. [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 Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 04.08.2022 r.
- Zał. 2. [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 Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 04.08.2022 r.
- Zał. 3. [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 Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 26.08.2022 r.
- Zał. 4. [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 wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 26.08.2022 r.
- Zał. 5. [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 racjonalizacyjna Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 26.08.2022 r.
- Zał. 6. Uzupelnienie analiz – odpowiedź na pismo znak: OT.4231.20.2022.ML.6, z dnia 22.04.2022 r.,
- Zał. 7. Uzupelnienie analiz – odpowiedź na pismo znak: OT.4231.20.2022.JS.20 z dnia 5.08.2022 r.