



## Rekomendacja nr 95/2022

z dnia 29 września 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063,
- Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie na proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie z randomizacją (RCT) porównujące stosowanie kwasu obetycholowego (OCA) w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), względem placebo (PLC) + BSC (POISE; Hirschfield 2015) oraz OCA vs PLC (Kowdley 2018), a także trzy badania obserwacyjne (D'Amato 2021, Gomez 2021 i Roberts 2020) i pięć przeglądów systematycznych (Saffioti 2017, Suraweera 2017, Gao 2021, Kulkarni 2021 oraz Li 2020).

Wyniki badania POISE wskazują na brak różnic istotnych statystycznie (IS) dla punktu końcowego: jakość życia wg kwestionariusza PBC-40, a także ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie do 10 lat. Przedstawiono wyniki IS wskazujące na przewagę OCA+BSC vs PLC+BSC w okresie obserwacji 6 i 12 miesięcy dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego: fosfataza alkaliczna (ang. alkaline phosphatase, ALP)  $<1,67$  x górna granica normy (GGN),  $\geq 15\%$  redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq$ GGN (populacja ITT - okres obserwacji 6 miesięcy grupa: OCA 5-10 mg OR=7,10 [95% CI: 2,52; 19,95], OCA 10 mg OR=13,98 [95% CI: 5,05; 38,67]; okres obserwacji 12 miesięcy grupa: OCA 5-10 mg OR=7,94 [95% CI: 3,20; 19,73], OCA 10 mg OR=8,22 [95% CI: 3,33; 20,31]). 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. Ww. punkt końcowy jest surogatowym punktem końcowym.

W badaniach efektywności praktycznej w 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów osiągających punkt końcowy tożsamy ze złożonym pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu 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%, po 19 miesiącach obserwacji wyniósł 43% (Roberts 2020).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu POISE wykazała, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd (56% pacjentów w grupie OCA 5-10 mg i u 69% 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 POISE nie odnotowano takiego zdarzenia, jednak należy zwrócić uwagę, że populacja w badaniu eksperymentalnym mogła być mniej obciążona (jednym z kryteriów wykluczenia było występowanie powikłań klinicznych PBC lub istotnej klinicznie dekompensacji czynności wątroby).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (PL przewiduje stosowanie Ocaliva [redacted]).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla perspektywy NFZ (wyniki dla wspólne są zbliżone) stosowanie OCA [redacted] niż przyjętego komparatora, a oszacowany ICUR wyniósł w wariacie z RSS 518 367 PLN/QALY, a bez RSS 641 050 PLN/QALY. OCA zatem jest technologią nieefektywną kosztowo. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej dotyczy w szczególności braku długoterminowych wyników skuteczności OCA i przyjęcie jako horyzontu dożywnotniego okresu 45 lat. Należy zwrócić uwagę, że 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) zgodnie z wynikami analizy wrażliwości [redacted].

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ocaliva, z perspektywy NFZ (wyniki dla wspólnej są zbliżone) [redacted]. Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania populacji.

W wytycznych klinicznych [redacted]

Opublikowano dotychczas 7 rekomendacji dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (w tym 2 negatywnych: NCPE, ZIN; 3 pozytywnych warunkowo: NICE, CADTH SMC; oraz 2 pozytywnych: HAS, PBAC). W rekomendacjach negatywnych wskazywano, że Ocaliva jest nieefektywna kosztowo (NCPE 2017), na argument braku wystarczających dowodów

skuteczności OCA w codziennej praktyce (ZIN 2018) oraz na fakt, że istnieją bardziej znaczące punkty końcowe niż te uwzględnione w badaniach klinicznych. Rekomendacje pozytywne głównie wskazują na korzyść OCA w zakresie parametrów biochemicznych uzyskane w badaniu POISE, a jako warunki podawano: obniżenie ceny o co najmniej 60% (CADTH), wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (NICE, SMC).

Prezes Agencji po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz a także ich niepewności i ograniczenia, rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001063, proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDACTED];
- Ocaliva, kwas obetycholowy, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., GTIN: 00369516001070, proponowana CZN: [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

*Pierwotne zapalenie dróg żółciowych* (ICD-10: K74.3, ang. primary biliary cholangitis, PBC) to przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Typowymi cechami PBC są m.in.: przewlekła cholestaza, obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA) lub swoistych dla tej choroby przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz typowe zmiany histopatologiczne w wątrobie. Wczesnymi objawami PBC są m.in.: zespół przewlekłego zmęczenia, uporczywy i nawracający świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, bóle stawów, dyskomfort w nadbrzuszu. Choroba często postępuje do marskości wątroby i schyłkowej niewydolności narządu.

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. Przebieg kliniczny schorzenia u mężczyzn jest obciążony większym ryzykiem rozwoju marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC).

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 rokowanie jest gorsze i trudne do przewidzenia. Średni czas przeżycia pacjenta z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat, a odsetek 5-letnich przeżyć po przeszczepieniu wątroby wynosi ~85%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla kwasu obetycholowego (OCA) uznał: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu.

Mając na względzie wytyczne kliniczne, polską praktyką kliniczną, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że 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. Podkreślenia wymaga jednak, że OCA jest to terapią dodaną, bowiem u części pacjentów nadal będzie stosowane UDCA.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kwas obetycholowy (OCA) jest selektywnym i silnym agonistą receptora farnezoidowego X (FXR), receptora jądrowego ulegającego znacznej ekspresji w wątrobie i jelitach. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ocaliva (kwas obetycholowy, OCA) jest wskazany w leczeniu PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Wnioskowane wskazanie produkt leczniczy Ocaliva jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym tj. leczenie 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

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania:

- POISE (publikacja Nevens 2016), wieloośrodkowe, międzynarodowe (59 ośrodków, w tym w Polsce), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA względem placebo (PLC). W obu grupach chorzy mogli kontynuować stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), tj. UDCA jak również stosować leki przeciwświądowe. Liczba uczestników badania N=216 [OCA n=143 (w tym 73 OCA – dawka 10 mg raz na dobę i 70 początkowa dawka 5 mg raz na dobę, ze zwiększeniem po 6 miesiącach do 10 mg); PLC=73]. Okres obserwacji: 12 miesięcy – główny etap badania; 60 miesięcy (5 lat) – założony czas trwania przedłużenia badania;
- Hirschfield 2015 - wieloośrodkowe, międzynarodowe (41 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność OCA stosowanego w dawce 10, 25 lub 50 mg vs PLC. W badaniu wszyscy chorzy stosowali BSC tj. UDCA w różnych dawkach jak również

otrzymywali leki przeciwświądowe. W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. Liczba uczestników badania N=76 (OCA n=38; PLC n=38). Okres obserwacji w głównym etapie badania (podwójnie zaślepiiony) - 3 miesiące (85 dni).

- Kowdley 2018 – wieloośrodkowe, międzynarodowe (18 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepiione badanie kliniczne II fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OCA w monoterapii vs PLC (po ukończeniu etapu zaślepiionego badania 42,9% chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie UDCA, zgodnie z opinią badacza). Chorzy mogli dodatkowo stosować leki przeciwświądowe. W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. Liczba uczestników badania N=43 (OCA n=20; PLC n=24). Okres obserwacji etap główny: 3 miesiące.

Ponadto ujęto badania dotyczące efektywności praktycznej wnioskowanej technologii, tj. badania obserwacyjne: D'Amato 2021, Gomez 2021 i Roberts 2020, a także przeglądy systematyczne: Saffioti 2017, Suraweera 2017, Gao 2021, Kulkarni 2021 oraz Li 2020.

Szczegółowy opis wszystkich publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono za pomocą narzędzia RoB-2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Badania POISE, Hirschfield 2015 i Kowdley 2018, charakteryzowały się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w większości ocenianych domen. W POISE i Hirschfield 2015 wysokie ryzyko błędu odnotowano w domenie Inne źródła błędów. W Hirschfield 2015 i Kowdley 2018 odnotowano niejasne ryzyko błędu systematycznego wynikające z selekcji.

Badania obserwacyjne D'Amato 2021, Gomez 2021 i Roberts 2020 cechowały się wysoką wiarygodnością.

Spośród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej jedynie 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.

### Skuteczność

#### Porównanie OCA+BSC vs PLC+BSC (POISE)

Istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść OCA+BSC vs PLC+BSC wykazano dla punktów końcowych:

- ALP  $<1,67 \times$  GGN,  $\geq 15\%$  redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq$  GGN
  - okres obserwacji 6 miesięcy (populacja analizy zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis, ITT))
    - 34,3 (24/70) OCA+BSC vs 6,8 (5/73); OR=7,10 [95% CI: 2,52; 19,95]; RD=0,27 [95% CI: 0,15; 0,40]; NNT=4 [95% CI: 3;7] – OCA 5-10 mg;
    - 50,7 (37/73) OCA+BSC vs 6,8 (5/73); OR=13,98 [95% CI: 5,05; 38,67]; RD=0,44 [95% CI: 0,31; 0,57]; NNT=3 [95% CI: 2; 4] – OCA 10 mg;
  - okres obserwacji 12 miesięcy (populacja ITT):
    - 45,7 (32/70) OCA+BSC vs 9,6 (7/73); OR=7,94 [95% CI: 3,20; 19,73]; RD=0,36 [95% CI: 0,23; 0,50]; NNT=3 [95% CI: 2; 5] – OCA 5-10 mg;
    - 46,6 (34/73) OCA+BSC vs 9,6 (7/73); OR=8,22 [95% CI: 3,33; 20,31]; RD=0,37 [95% CI: 0,24; 0,50]; NNT=3 [95% CI: 2; 5] – OCA 10 mg;

IS różnice odnotowano także dla podgrup pacjentów z 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 – szczegółowe wyniki zawiera Analiza Weryfikacyjna Agencji (AWA).

- odpowiedź na leczenie (chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania)
  - kryteria paryskie I – rozumiane jako aktywność ALP  $\leq 3 \times$  GGN, aktywność AspAT  $\leq 2 \times$  GGN i stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq$ GGN
    - okres obserwacji 6 miesięcy

OCA 5-10 mg: 55,6 (20/36) OCA+BSC vs 17,6% (6/34); OR=5,83 [95% CI: 1,94; 17,52]; RD=0,38 [95% CI: 0,17; 0,59]; NNT=3 [95% CI: 2; 6];

OCA 10 mg: 51,4 (18/35) OCA+BSC vs 17,6% (6/34); OR=4,94 [95% CI: 1,64; 14,89]; RD=0,34 [95% CI: 0,13; 0,55]; NNT=3 [95% CI: 2; 8];
    - okres obserwacji 12 miesięcy

OCA 5-10 mg: 63,8% (23/36) OCA+BSC vs 17,6% (6/34); OR=8,26 [95% CI: 2,71; 25,14]; RD=0,46 [95% CI: 0,26; 0,66]; NNT=3 [95% CI: 2; 4];

OCA 10 mg: 57,1% (20/35) OCA+BSC vs 17,6% (6/34); OR=6,22 [95% CI: 2,06; 18,83]; RD=0,39 [95% CI: 0,19; 0,60]; NNT=3 [95% CI: 2; 6];
  - kryteria paryskie II – rozumiane jako aktywność ALP  $\leq 1,5 \times$  GGN, aktywność AspAT  $\leq 1,5 \times$  GGN i stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq$ GGN
    - okres obserwacji 6 miesięcy

OCA 5-10 mg: 18,6 (13/70) OCA+BSC vs 4,1% (3/73); OR=5,32 [95% CI: 1,45; 19,59]; RD=0,14 [95% CI: 0,04; 0,25]; NNT=8 [95% CI: 4; 25];

OCA 10 mg: 26 (19/73) OCA+BSC vs 4,1% (3/73); OR=5,32 [95% CI: 1,45; 19,59]; RD=0,14 [95% CI: 0,04; 0,25]; NNT=5 [95% CI: 4; 10];
    - okres obserwacji 12 miesięcy

OCA 5-10 mg: 27,1 (19/70) OCA+BSC vs 4,1% (3/73); OR=8,69 [95% CI: 2,44; 30,95]; RD=0,23 [95% CI: 0,12; 0,34]; NNT=5 [95% CI: 3; 9];

OCA 10 mg: 26 (19/73) OCA+BSC vs 4,1% (3/73); OR=8,21 [95% CI: 2,31; 29,19]; RD=0,22 [95% CI: 0,11; 0,33]; NNT=5 [95% CI: 4; 10].

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (w obu okresach obserwacji) dla punktu końcowego: jakości życia wg kwestionariusza PBC-40; jakość życia wg kwestionariusza PBC-40 - zmiana w ocenie świadku, a także ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat.

#### Faza przedłużona (POISE)

Odsetek pacjentów u których odnotowano ALP  $< 1,67 \times$  GGN,  $\geq 15\%$  redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq$ GGN:

- 55% (33/60) po 12 miesiącach i 74% (37/50) po 18 miesiącach, (OCA 5-10 mg);
- 57% (34/59) po 12 miesiącach i 70% (38/54) po 18 miesiącach (OCA 10 mg);
- 41% (24/59) po 12 miesiącach i 55% (28/51) po 18 miesiącach (PLC => OCA 5mg);
- 51% (65/127) po 48 miesiącach (OCA oraz PLC => OCA).

#### Porównanie OCA+BSC vs PLC+BSC (Hirschfield 2015)

IS różnice na korzyść OCA+BSC vs PLC+BSC wykazano dla punktu końcowego odpowiedz na leczenie:

- kryteria paryskie I dla populacji chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania: 36,4 (4/11) OCA+BSC vs 0% (0/5); OR=6,16 [95% CI: 0,58; 65,50]; RD=0,36 [95% CI: 0,01; 0,72]; NNT=3 [95% CI: 2; 100];

- kryteria paryskie II dla populacji:
  - ogółem: 42,1 (16/38) OCA+BSC vs 21,1% (8/38); OR=2,73 [95% CI: 0,99; 7,50]; RD=-0,215 [95% CI: 0,01; 0,41]; NNT=5 [95% CI: 3; 100];
  - chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania: 35,3 (12/34) OCA+BSC vs 11,8% (4/34); OR=4,09 [95% CI: 1,16; 14,40]; RD=-0,24 [95% CI: 0,04; 0,43]; NNT=5 [95% CI: 3; 25].

Nie odnotowano różnic IS w populacji ogólnej dla punktu końcowego odpowiedz na leczenie wg kryteriów paryskich I.

#### Porównanie OCA vs PLC (Kowdley 2018)

W okresie obserwacji wynoszącym 3-3,5 miesiąca w grupie OCA vs PLC zaobserwowano statystycznie istotną zmianę aktywności ALP względem wartości początkowych na korzyść ocenianej interwencji.

Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%] różnica median -53,1, p<0,0001 (3 miesiące).

Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l] różnica median -160 p<0,0001 (3 miesiące); p<0,01 (3,5 miesiąca; wnioskodawca odstąpiło od odczytywania wyników, ze względu na dużą skalę przedstawiono jedynie informacje na temat istotności statystycznej dla różnicy między grupami).

Szczegółowe wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie OCA+BSC vs PLC+BSC (POISE)

Istotne statystycznie różnice wykazano w 12-miesięcznym okresie obserwacji na niekorzyść OCA+BSC vs PLC+BSC dla:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SEAE) w grupie OCA 5-10 mg: 15,7% (11/70) OCA+BSC vs 4,1% (3/73); OR=4,35 (95% CI: 1,16; 16,33); RD=0,12 (95% CI: 0,02; 0,21); NNT=8 (95% CI: 4; 50).
- zdarzeń niepożądanych - świąd:
  - OCA 5-10 mg: 55,7% (39/70) OCA+BSC vs 38,4% (28/73); OR=2,02 (95% CI: 1,04; 3,94); RD=0,17 (95% CI: 0,01; 0,33); NNT=5 (95% CI: 3; 100);
  - OCA 10 mg: 68,5% (50/73) OCA+BSC vs 38,4% (28/73); OR=3,49 (95% CI: 1,76; 6,92); RD=0,30 (95% CI: 0,15; 0,46); NNT=3 (95% CI: 2; 6).

W 12-miesięcznym okresie obserwacji w grupie OCA+BSC odnotowano jeden zgon natomiast w grupie PLC+BSC nie raportowano zgonów.

IS różnic nie wykazano dla: ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie OCA 10 mg, zdarzeń niepożądanych ogółem; zdarzeń niepożądanych – zmęczenie.

#### Faza przedłużona (POISE)

Po 12 miesiącach odnotowano: jeden zgon, SEAEs u 14% (27/193) pacjentów, a świąd będący jednym z najczęściej występujących objawów niepożądanych u 71,5% (138/193).

#### Porównanie OCA+BSC vs PLC+BSC (Hirschfield 2015)

Nie odnotowano IS dla badanych punktów końcowych: zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE); SEAE, najczęstszych zdarzeń niepożądanych tj. świąd i zmęczenie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

#### Badania dotyczące efektywności praktycznej (D'Amato 2021; Gomez 2021; Roberts 2020)

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

Zaobserwowano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby względem wartości wyjściowych wg skali GLOBE ( $p < 0,05$ ), wynik w skali UK-PBC nie osiągnął IS (Gomez 2021).

W badaniach efektywności praktycznej raportowano: jeden zgon w 12-miesięcznym okresie obserwacji (D'Amato 2021); zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia od 12% (Gomez 2021) do 17% pacjentów (D'Amato 2021, Roberts 2020); zdarzenia niepożądane ogółem u 35%, a ciężkie zdarzenia niepożądane u niecałych 7% (Gomez 2021); ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2% pacjentów (D'Amato 2021); świąd u 20% (Roberts 2020), 27% (D'Amato 2021), 32% pacjentów (Gomez 2021); zmęczenie u 3% pacjentów; u blisko 7% pacjentów (8 pacjentów) wystąpiła dekompensacja wątroby, w wyniku której 3 pacjentów przerwało leczenie i przeszło przeszczep wątroby (Gomez 2021).

#### Opracowania wtórne (Gao 2021, Kulkarni 2021, Li 2020, Saffioti 2017, Suraweera 2017)

- Gao 2021 – analiza wykazała, że u chorych z PBC OCA istotnie zmniejszała poziom cholesterolu całkowitego oraz HDL, natomiast nie wpływała na poziom LDL i trójglicerydów. Autorzy wnioskuje, że leczenie za pomocą OCA jest skuteczne jako dodatkowe leczenie chorych z PBC i może obniżyć poziom cholesterolu w surowicy;
- Kulkarni 2021 – zgodnie z wynikami u chorych z PBC stwierdzono IS lepszą odpowiedź na leczenie OCA vs PLC. Większa szansa na przerwanie leczenia w wyniku świądu występuje przy dawkach 10 mg i 50 mg OCA niż przy 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 – wskazano, że skojarzona terapia UDCA i OCA IS redukowała poziom parametrów biochemicznych takich jak ASP, ALT, CRP oraz GGT w porównaniu do monoterapii UDCA. Nie wykazano istotnego związku między zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych przypadku chorych leczonych OCA z UDCA vs UDCA;
- Saffioti 2017 – w analizie wskazano, że nie istnieją dowody wskazujące, iż jakkolwiek terapia stosowana u chorych na PBC wiąże się z wystąpieniem u nich korzyści z leczenia. Jednakże, okresy obserwacji w analizowanych badaniach były krótkie i istnieje w tym względzie znacząca niepewność. Wg autorów nie odnaleziono wiarygodnych dowodów wskazujących na zmniejszenie liczby zgonów w wyniku zastosowanych terapii względem jej braku, a także wskazujących na zmniejszenie liczby ciężkich powikłań lub powikłań o dowolnym stopniu nasilenia pomiędzy zastosowaniem leczenia a jego brakiem;
- Suraweera 2017 – autorzy konkludują, że u chorych na PBC opornych na terapię UDCA rozsądny wybór stanowi zastosowanie OCA lub fibratów.

#### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: bóle brzucha i dyskomfort, świąd, zmęczenie.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,*



Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

- URPL/EMA – odnaleziono komunikat z 2022 r. „Ocaliva (kwas obetycholowy): Nowe przeciwwskazanie w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby lub dekompenacją wątroby w wywiadzie.” w którym zaznaczono, że stosowanie OCA jest przeciwwskazane u pacjentów z PBC ze zdekompensowaną marskością wątroby (w tym z klasą B lub C w skali Childa-Pugha) lub epizodem dekompenacji w wywiadzie;
- FDA – odnaleziono komunikat bezpieczeństwa z 2017 r. (FDA DSC 2017) zawierający ostrzeżenie dotyczące nieprawidłowego dawkowania Ocaliva u niektórych chorych z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wskazano m.in. że nieprawidłowe dawkowanie może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz zgonu. W dokumencie tym znalazły się także wyniki raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych: 19 zgonów (7 chorych charakteryzujących się zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymywało Ocaliva w dawce 5 mg/dobę zamiast zalecanej z takim stopniem zaburzeń tj. nie większej niż 10 mg 2 razy na tydzień), 11 przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby (6 chorych z zaburzenia czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przyjmowało dawkę 5 mg/dobę, zamiast zalecanej).

Komunikat bezpieczeństwa FDA DSC 2018 (aktualizacja FDA DSC 2017) zawiera ostrzeżenie o nieprawidłowym dawkowaniu (dobowym zamiast tygodniowego) Ocaliva u chorych na PBC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co zwiększa ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Komunikat FDA DSC 2021 wskazuje natomiast, że Ocaliva nie należy stosować u chorych z zaawansowanym stadium marskości wątroby, objawiającym się dekompenacją wątroby (encefalopatia, koagulopatia) oraz nadciśnieniem wrotnym (wodobrzusze, żylaki żołądkowo-przełykowe, utrzymująca się małopłytkowość).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (PL przewiduje bowiem stosowanie Ocaliva [redacted]). Należy także podkreślić, że większość badań włączonych do analizy opierała się na surogatowych punktach końcowych (m.in. aktywność ALP, stężenie bilirubiny). Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa również niewielka populacja chorych przyjmująca OCA w monoterapii (Kowdley 2018), stosowanie różnych dawek UDCA razem z OCA (POISE, Hirschfield 2015), a także dość ograniczone dane długoterminowej terapii OCA.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Ocaliva (kwas obetycholowy, OCA) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: dożywotni (45-lat);
- kategorie kosztowe: 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.
- dyskontowanie: roczna stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii OCA w miejsce przyjętego komparatora jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł w wariancie [redacted]

natomiast progowa cena zbytu netto [redacted]

Wyniki dla perspektywy wspólnej [redacted].

W analizie wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- jednokierunkową analizę wrażliwości – testowano łącznie 58 scenariuszy alternatywnych wartości. Dla żadnego scenariusza nie odnotowano zmiany wnioskowania, natomiast największe różnice w zakresie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności [redacted] stwierdzono w przypadku uwzględnienia:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) – w ramach której wykonano 1 000 symulacji metodą Monte Carlo. PSA przeprowadzona dla perspektywy NFZ (wyniki zbieżne z perspektywą wspólną) wykazała, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej OCA dla każdego z rozważanych wariantów

#### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa brak długoterminowych wyników skuteczności OCA, 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 UDCA, u których OCA jest stosowany w monoterapii (wg zapisów PL taka subpopulacja może być leczona OCA). co wynika z zapisów wnioskowanego PL. Ograniczeniem jest także przyjęcie 45 lat jako horyzontu dożywoźniowego, podczas gdy średnie przeżycie od rozpoznania do zgonu wśród bezobjawowych chorych z PBC wynosi 16 lat,

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizowanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – wnioskodawca uwzględnił badanie RCT porównujące stosowanie OCA vs BTC stosowanym we wnioskowanym wskazaniu, w którym wykazano wyższość OCA nad komparatorem.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ocaliva (kwas obetycholowy, OCA) w leczeniu PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).
- horyzont czasowy: 2-letni;
- liczebność populacji w:
  - I roku [REDACTED]
  - II roku [REDACTED].
- udział w rynku: [REDACTED] (chorych, którzy zaczną stosować OCA spośród wszystkich chorych kwalifikujących się do PL).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Ocaliva, z perspektywy NFZ [REDACTED]

Wyniki dla perspektywy wspólnej [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 51 alternatywnych wariantów zakładających zmienność parametrów m.in.: populacyjnych, udziału wnioskowanej technologii w rynku. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [REDACTED]  
Największy wpływ na wzrost wydatków miało uwzględnienie [REDACTED]

#### Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy związana jest w szczególności z oszacowaniami liczebności populacji docelowej bowiem wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED] W tym miejscu należy podkreślić, wg danych NFZ liczba pacjentów stosująca UDCA mogłaby wskazywać na znacznie wyższą populację, jednak wnioskowane wskazanie dotyczy kolejnych linii leczenia, a brak jest danych o liczebności pacjentów, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca. Jako ograniczenie należy także wskazać, że substancje czynne zalecane w drugiej linii leczenia tj. fibraty oraz budezonid, nie są refundowane w ocenianym wskazaniu.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

### Uwagi do programu lekowego

Jeden z trzech ankietowanych ekspertów zgłosił uwagi do propozycji programu lekowego (PL). Zaproponował przy kryteriach kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie [REDAKTOWANE]. W projekcie PL odwołano się natomiast do [REDAKTOWANE] co jest zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w których odniesiono się do wartości parametrów laboratoryjnych, przy których zaleca się zastosowanie OCA [REDAKTOWANE]. W przypadku określenia czasu leczenia OCA, ekspert wskazał na rozwój marskości wątroby i transplantację wątroby, zgodnie z projektem PL: [REDAKTOWANE].

Pozostali dwaj eksperci nie zgłosili uwag do przedłożonego projektu PL.

Należy rozważyć ewentualną korektę tytułu PL „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD 10: K74.3)” ponieważ w ChPL Ocaliva (aktualizacja z 30.06.2022 r.) zarejestrowane wskazanie (PBC) to: pierwotne zapalenie dróg żółciowych, a nie jak w poprzedniej wersji ChPL z 2019 r. pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zastosowanie zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) przez wnioskodawcę rozwiązania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] pozwoli w jego ocenie na [REDAKTOWANE]

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

#### Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne:

- Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2018, Polska);
- Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTG-E – PTMR 2017, Polska);
- European Association for the Study of the Liver (EASL 2017, ogólnoeuropejskie);
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2018 r. i AASLD 021 r., amerykańskie);
- British Society of Gastroenterology (BSG 2018, Wielka Brytania);
- panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF) z 2019 r.;
- konsensus ekspertów z Europy i Kanady, oparty o wytyczne EASL z 2021 r.

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają UDCA w dawce 13-15 mg/kg na dobę jako trapię pierwszego rzutu w PBC (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 – OCA (PTG-E 2018, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019) lub zastosować go w monoterapii u osób, które nie tolerują UDCA (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), budesonid (EASL 2017) czy też udział w badaniu klinicznym (EASL 2017, Konsensus 2021, ACG-CLDF 2019).

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).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 7 agencji HTA w tym 2 pozytywne [francuska HAS 2020, 2017 (Haute Autorité de Santé), australijska PBAC 2021 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)], 3 pozytywne warunkowo [brytyjska NICE 2017 (The National Institute for Health and Care Excellence), kanadyjska CADTH 2017 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) oraz szkocka SMC 2017 (Scottish Medicines Consortium)], i 2 negatywne [irlandzka NCPE 2017 (National Centre for Pharmacoeconomics) oraz Królestwa Niderlandów (ZIN 2018 (Zorginstituut Nederland)]. Wszystkie dokumenty odnosiły się do wskazania rejestracyjnego.

Rekomendacje pozytywne zwracają głównie uwagę na korzyść OCA w zakresie parametrów biochemicznych uzyskane w badaniu POISE. Warunkami refundacyjnymi były: obniżenie ceny o co najmniej 60% (CADTH), wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (NICE, SMC).

W rekomendacjach negatywnych wskazano, że Ocaliva jest nieefektywna kosztowo (NCPE 2017), oraz na brak wystarczających dowodów skuteczności OCA w codziennej praktyce (ZIN 2018). Dodatkowo w opinii ZIN podkreślono m.in.: że istnieją bardziej znaczące punkty końcowe niż te uwzględnione w badaniach klinicznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ocaliva jest finansowany w

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.03.2022 r. (znak: PLR.4500.226.2020.PTO, PLR.4500.227.2020.PTO) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2022 z dnia 26 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 92/2022 z dnia 26 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.20.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”;  
Data ukończenia: 15.09.2022 r.