



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Proursan® (kwas ursodeoksycholowy)**  
**we wskazaniu:**  
zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych  
związane z mukowiscydozą  
oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby  
w początkowym stadium choroby

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4350-22/2015

Data ukończenia: 11.09.2015

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (PRO.MED.CS Praha a.s.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem PRO.MED.CS Praha a.s. o 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** PRO.MED.CS Praha a.s.

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 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AASLD</b>	American Association for the Study of Liver Diseases
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT/ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna
<b>AMA</b>	przeciwciała antymitochondrialne (ang. antimitochondrial antibodies)
<b>ANA</b>	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. anti-nuclear antibodies)
<b>AspAT/AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CFALD</b>	pierwotna żółciowa marskość wątroby (primary biliary cirrhosis)
<b>CFT</b>	Cystic Fibrosis Trust
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CLF</b>	Canadian Liver Foundation
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>ECFS</b>	European Cystic Fibrosis Society
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EVL</b>	opaskowania żyłaków przetyku (Endoscopic Variceal Ligation)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GGTP</b>	gamma-glutamylotransferaza
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HDL</b>	lipoproteiny wysokiej gęstości (high-density lipoprotein)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICG</b>	angiografia indocyjaninowa (indocyanine green angiography)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>Ig</b>	immunoglobuliny
<b>IHDSG</b>	Intractable Hepatobiliary Disease Study Group
<b>ITT</b>	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteina niskiej gęstości (low-density lipoprotein)

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>N<sub>i</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>N<sub>k</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>ns</b>	nieistotne statystycznie
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>PBC</b>	choroba wątroby związana z mukowiscydozą (cystic fibrosis-associated liver disease)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLA</b>	placebo
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Gastrologiczne
<b>PTM</b>	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RBHT</b>	Royal Brompton & Harefield NHS
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SKS</b>	skala Shwachmana i Kulczyckiego (Shwachman-Kulczycki score)
<b>SMA</b>	przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (anti-smooth muscle antibodies)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TAU</b>	tauryna

<b>Technologia</b>	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
<b>TIV</b>	czas przejścia znacznika do jelit (time of intestinal visualization)
<b>UDCA</b>	kwas ursodeoksycholowy (ursodeoxycholic acid)
<b>ULN</b>	górną granicą normy (upper limit normal)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW B, WZW C</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B,C
<b>y-GT</b>	gamma - glutamylotranspepsydazy

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
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 .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	47
5.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	57
6.4.	Komentarz Agencji .....	58
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>61</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>63</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	63
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	63
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>64</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>67</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>71</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.07.2015  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2156.1.2015.MS

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Proursan (kwas ursodeoksycholowy), 250 mg, kapsułki, 90 sztuk (9 blistrów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924
  - Wnioskowane wskazanie:  
zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby
- 

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

---

Wnioskodawca

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.07.2015, znak PLR.4600.2156.1.2015.MS (data wpływu do AOTMiT 22.07.2015), 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 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Proursan (kwas ursodeoksycholowy), 250 mg, kapsułki, 90 sztuk (9 blistrów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.08.2015, znak AOTMiT-OT-4350-22/TG/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.08.2015 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2156.2.2015.MS z dnia 27.08.2015.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDAKTOWANE] 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDAKTOWANE] Warszawa, 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Proursan zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2156.1.2015.MS

Ostatecznie 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 niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

**Tab. 1. Zestawienie zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi**

Niespełnione wymaganie z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych	Czy uzupełniono (TAK/NIE)?
<b>Aktualność analiz</b>	
-	-
<b>W ramach analiza klinicznej</b>	
<b>§ 4. ust.3 pkt 2 rozporządzenia</b>	TAK, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy

§ 4. ust. 2 pkt 1 rozporządzenia	TAK, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy
§ 4. ust. 2 pkt 2 rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 3 pkt 6 rozporządzenia	NIE
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>	
§ 5. ust. 6 rozporządzenia	TAK
§ 8. pkt 2 rozporządzenia	TAK
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>	
-	-

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tab. 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Proursan, kapsułki 250 mg, 90 kapsułek (9 blisterów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924																																																
Kod ATC	A05AA02																																																
Substancja czynna	Kwas ursodeoksycholowy																																																
Wnioskowane wskazanie	zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby																																																
Dawkowanie *	<p>W PBC w początkowym stadium choroby stosuje się <math>14 \pm 2</math> mg/kg mc. Przez pierwsze 3 m-ce leczenia, produkt Proursan należy przyjmować w dawkach podzielonych na dobę. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem. Zalecane jest następujące dawkowanie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Masa ciała (kg)</th> <th rowspan="3">Dawka dobową (mg/kg mc.)</th> <th colspan="4">Kapsułki</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Pierwsze 3 miesiące</th> <th>Późniejsza terapia</th> </tr> <tr> <th>rano</th> <th>w południe</th> <th>wieczorem</th> <th>wieczorem (1 x na dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>47 – 62</td> <td>12 – 16</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>63 – 78</td> <td>13 – 16</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>79 – 93</td> <td>13 – 16</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>94 – 109</td> <td>14 – 16</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Ponad 110</td> <td></td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie ma ograniczeń czasowych przyjmowania produktu Proursan w PBC wątroby. W rzadkich przypadkach, u pacjentów z PBC wątroby, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (zwiększając dawkę co tydzień o jedną kapsułkę), aż do uzyskania zalecanej dawki.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> U dzieci &gt; 2 lat dawkę ustala się indywidualnie. Zalecana dawka wynosi 10-20 mg/kg mc na dobę. <b>Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z mukowiscydozą:</b> 20 mg/kg mc. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę.</p>					Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg/kg mc.)	Kapsułki				Pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia	rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)	47 – 62	12 – 16	1	1	1	3	63 – 78	13 – 16	1	1	2	4	79 – 93	13 – 16	1	2	2	5	94 – 109	14 – 16	2	2	2	6	Ponad 110		2	2	3	7
Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg/kg mc.)	Kapsułki																																															
		Pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia																																												
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)																																												
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3																																												
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4																																												
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5																																												
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6																																												
Ponad 110		2	2	3	7																																												
Droga podania	doustnie																																																
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci. Po doustnym podaniu UDCA wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów.</p> <p>W świetle najnowszej wiedzy działanie UDCA w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.</p> <p><b>Dzieci i młodzież, Mukowiscydoza</b> Istnieją dowody, że leczenie UDCA może powodować zmniejszenie proliferacji przewodu żółciowego, zatrzymanie progresji histologicznego uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych, a nawet wpływać na odwrócenie zmian w przypadku podania we wczesnym stadium CFAHD. Leczenie UDCA należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, związanych z mukowiscydozą, w celu optymalizacji skuteczności leczenia.</p>																																																

\* podano dawkowanie dla wskazań wnioskowanych

Dostępne są również inne opakowania leku Proursan: 10 kaps., 5909990732593, 40 kaps., 5909991203917, 50 kaps., 5909991045715, 90 kaps., 5909991203924, 100 kaps., 5909990760480

Źródło: ChPL Proursan

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.04.2004, URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</li> <li>- Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.</li> <li>- Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci.</li> </ul> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.</li> </ul>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Wnioskowane wskazanie jest inne niż zarejestrowane i brzmi następująco: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby

Źródło: ChPL Proursan

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Proursan nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Produkt leczniczy Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) zawierający tą samą substancję czynną był przedmiotem oceny Agencji w innym wskazaniu.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tab. 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tab. 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest inne niż wskazanie rejestracyjne, nie obejmuje chorych z kamieniami żółciowymi przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, ani z zapaleniem błony śluzowej żołądka spowodowanej

zarzucaniem żółci. Wskazanie obejmuje natomiast chorych na pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium choroby i chorych na mukowiscydozę z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych bez ograniczeń wiekowych.

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją, znajduje się w rozdziale 6.1.1 *Opis modelu wnioskodawcy* analizy wpływu na budżet.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

PBC – z ang. *primary biliary cirrhosis* - pierwotna żółciowa marskość wątroby

Pierwotna żółciowa marskość wątroby jest przewlekłą chorobą wątroby o podłożu autoimmunologicznym. PBC przebiega z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. Choroba charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA) we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby. U niektórych chorych PBC może prowadzić do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego (Szczeklik 2014).

CFALD – z ang. *cystic fibrosis-associated liver disease* – choroba wątroby związana z mukowiscydozą

Mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną, w której zaburzone jest wydzielanie przez gruczoły wewnątrzwydzielnicze. Dotyczy to głównie układu oddechowego i pokarmowego. W mukowiscydozie zawsze dochodzi do postępującego uszkodzenia płuc. Postępy w leczeniu choroby doprowadziły do znacznego wzrostu przeżywalności i obecnie pracuje się nad leczeniem i zatrzymywaniem postępu choroby również w innych zajętych organach. Uważa się, że zmiany jakie powstają w wątrobie u osób chorych na mukowiscydozę są związane z uszkodzeniem kanału chlorkowego. Uszkodzenie to wiąże się z nieprawidłowym wydzielaniem żółci, które prowadzi do pogrubienia woreczka żółciowego i zatykania się przewodów żółciowych. Niedrożność przewodów żółciowych i nieprawidłowy przepływ żółci ostatecznie prowadzi do marskości jednej lub kilku części wątroby. W związku z tym, celem terapii jest poprawa wydzielania żółci i normalizacja jej składu (Szczeklik 2014, Cheng 2014).

### Klasyfikacja

Wg klasyfikacji ICD-10:

K74.3 Pierwotna marskość żółciowa

Przewlekłe nieropijące uszkadzające zapalenie dróg żółciowych

E84 Zwłóknienie wielotorbielowate

Obejmuje: mukowiscydoza

E84.0 Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami płucnymi

E84.1 Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami jelitowymi

E84.8 Zwłóknienie wielotorbielowate z innymi objawami

Zwłóknienie wielotorbielowate z objawami mieszanymi

E84.9 Zwłóknienie wielotorbielowate, nieokreślone

### Obraz kliniczny

#### PBC

Nawet 60% chorych nie ma istotnych klinicznie objawów choroby. U pozostałych pacjentów głównymi objawami choroby są przewlekłe zmęczenie, suchość jamy ustnej i świąd skóry.

Objawy:

- przewlekłe zmęczenie – często jedyny, najbardziej dokuczliwy objaw choroby. Na poziom zmęczenia nie wpływa ani zwiększona aktywność fizyczna ani przedłużony wypoczynek.
- świąd skóry – może pojawić się na wiele miesięcy lub lat przed innymi objawami. Rozpoczyna się od dłoni i stóp, może z czasem objąć skórę całego ciała i towarzyszą mu przeczasy.
- Inne:
  - suchość jamy ustnej i spojówek
  - stały lub okresowy ból o niewielkim nasileniu w okolicy podżebrowej

- hepatomegalia
- żółtaki
- zwiększona pigmentacja skóry
- w zaawansowanym stadium choroby żółtaczką oraz inne objawy związane z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym (żylaki przełyku i żołądka, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, zaniki mięśni)
- objawy chorób towarzyszących (zespół Sjorgena, autoimmunologiczne choroby tarczycy, RZS, twardzina układowa, niedokrwistość złośliwa, celiakia, toczeń rumieniowaty układowy) (Szczeklik 2014).

### CFALD

Objawy mukowiscydozy:

- kaszel występujący codziennie
- krwioplucie
- duszność i przyspieszony oddech
- ograniczenie drożności i przewlekły ropny nieżyt nosa
- oddawanie obfitych i cuchnących stolców
- wzdęcia i ból brzucha z epizodami zatrzymania pasażu jelitowego
- utrata masy ciała

Pacjenci z CFALD mają najczęściej bezobjawowy (bez żółtaczką i świądu) przebieg choroby nawet kiedy dochodzi do wielopłatowej marskości. U dużej części pacjentów objawy pojawiają się dopiero wtedy, kiedy zmiany w wątrobie mają bardzo zaawansowany charakter. Najczęstszym objawem choroby wątroby jest hepatomegalia, której często ale nie zawsze towarzyszą nieprawidłowe parametry laboratoryjne. W późniejszych fazach choroby pojawiają się objawy przewlekłej choroby wątroby: rumień dłoni, palce pałeczkowate, żółtaczką, obrzęk, rozszerzenie naczyń żylnych ściany brzucha i wodobrzusze (Szczeklik 2014).

## **Epidemiologia**

### PBC

Porównanie badań epidemiologicznych z lat 70. i 90. XX w. wykazuje znaczne zwiększenie częstości występowania PBC. Np. w Szkocji w latach 70. wynosiła ona 40 na mln, a w latach 90. już 379 na mln. Choroba najczęściej występuje u kobiet w 5. i 6. dekadzie życia. PBC nie występuje u dzieci (Szczeklik 2014).

### Mukowiscydoza, CFALD

Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie wśród osób rasy białej. W Europie częstość występowania wynosi od 1/1800 urodzeń do 1/25 000 urodzeń (Finlandia); w Polsce około 1/5000. Bezobjawowi nosiciele 1 allela zmutowanego genu stanowią 2-5% białej populacji. W Polsce żyje około 1500 chorych na mukowiscydozę, w tym około 500 dorosłych. Ogniska marskości żółciowej występują u 10-15% chorych (Szczeklik 2014).

## **Rokowanie**

### PBC

Przebieg choroby jest niespecyficzny. U wielu chorych PBC rozwija się bardzo powoli, z minimalną progresją w ciągu 10 a nawet 20 lat. U niektórych chorych jednak w ciągu kilku lat dochodzi do powstania marskości wątroby. Choroba coraz częściej jest wykrywana u pacjentów bez objawów klinicznych choroby, na podstawie badań laboratoryjnych enzymów wątrobowych. U 20-60% nie obserwuje się istotnych objawów klinicznych choroby, czas trwania fazy objawowej jest trudny do oceny. Średni okres przeżycia dla pacjentów bez objawów klinicznych jest taki jak w populacji ogólnej, u pacjentów z klinicznie obecną postacią choroby okres przeżycia jest znacznie krótszy (Szczeklik 2014).

### Mukowiscydoza, CFALD

Mukowiscydoza ma różne rokowanie – od zgonu w pierwszych dniach życia do pojawienia się pierwszych objawów po 10-20 roku życia i przeżywalnością zbliżoną do populacji ogólnej. Najczęściej występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem miększu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby wykonuje się przeszczep wątroby. Choroba wątroby i dróg

żółciowych jest najczęstszą przyczyną śmierci oprócz przyczyn płucnych (trzecią po chorobach płuc i powikłaniach po przeszczepie). Według danych wnioskodawcy w przypadku transplantacji wątroby w mukowiscydozie rok po przeszczepie przeżywa około 75% do 80% pacjentów (Szczeklik 2014, Cheng 2014).

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z danych NFZ wynika, iż w 2014 roku rozpoznano 1 879 pacjentów ze zwłóknieniem wielotorbielowatym (ICD10 E84) oraz 1 699 pacjentów z pierwotną marskością żółciową (PBC) (ICD10 K74.3), przy czym w przypadku PBC liczba rozpoznań ma tendencję wzrostową (dane od 2007 r.). Należy mieć na uwadze, że w mukowiscydozie powikłania ze strony wątroby występują u ok. 0,5-8% pacjentów (opinia eksperta Agencji). Wg opinii eksperta Agencji, lek Proursan po wprowadzeniu na listę leków refundowanych byłby stosowany u 1 000 pacjentów z mukowiscydozą.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Pubmed - <http://www.pubmed.gov>
- Embase - <http://www.ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- The Cochrane Library - <http://www.thecochranelibrary.com>
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) - <http://www.sign.ac.uk/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) - <http://www.nice.org.uk/>
- NGC (National Guideline Clearinghouse) - <http://www.guidelines.gov>
- AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) - <http://www.ahrq.gov/>
- NZGG (New Zealand Guidelines Group) - <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- NHMRC (National Health and Medical Research Council) - <http://www.nhmrc.gov.au>
- Mayo Clinic - [www.mayoclinic.org/](http://www.mayoclinic.org/)
- PTM (Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy) - <http://www.pcfs.pl/>
- PTG (Polskie Towarzystwo Gastrologiczne) - <http://www.ptg-e.org.pl/>
- RBHT (Royal Brompton & Harefield NHS) - <http://www.rbht.nhs.uk>
- CFT (Cystic Fibrosis Trust) - [www.cysticfibrosis.org.uk/](http://www.cysticfibrosis.org.uk/)
- CLF (Canadian Liver Foundation) - [www.liver.ca](http://www.liver.ca)
- AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) - [www.aasld.org/](http://www.aasld.org/)
- EASL (European Association for the Study of the Liver) - [www.easl.eu/](http://www.easl.eu/)
- ECFS (European Cystic Fibrosis Society) - <https://www.ecfs.eu/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-9 września 2015 r. Ograniczono się do wytycznych z okresu ostatnich pięciu lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG, Sekcja Hepatologiczna 2013 (Polska)	<p><b>ZALECENIA – PBC</b></p> <p>1. Pacjenci z PBC (także z bezobjawową postacią choroby) powinni być leczeni UDCA w dawce 13-15 mg/kg/d. Leczenie należy kontynuować bezterminowo.</p> <p>2. Korzystny długoterminowy efekt stosowania UDCA występuje u pacjentów we wczesnym stadium choroby oraz tych z pełną odpowiedzią biochemiczną na lek ocenioną po roku terapii. Pełna odpowiedź na UDCA jest definiowana jako: stężenie bilirubiny <math>\leq 1</math> mg/dl (17 <math>\mu</math>mol/l), aktywność ALP <math>\leq 3 \times</math> GGN i AST <math>\leq 2 \times</math> GGN (kryteria paryskie) lub jako: normalizacja bądź obniżenie o przynajmniej 40% aktywności ALP (kryteria barcelońskie).</p> <p>3. Nie ma konsensusu na temat sposobu leczenia chorych z suboptymalną odpowiedzią biochemiczną na leczenie UDCA. Jedną z sugerowanych możliwości u chorych bez marskości wątroby jest połączenie UDCA z budezonidem w dawce 6-9 mg/dobę.</p> <p>4. Przeszczepienie wątroby należy rozważyć u chorych z zaawansowaną chorobą, na co wskazywać może stężenie bilirubiny powyżej 6 mg/dl (103 <math>\mu</math>mol/l). Wskazaniem jest również niewyrównana marskość wątroby z przewidywanym zgonem w ciągu roku z powodu opornego na leczenie wodobrzusza, spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, nawrotowego krwawienia z żylaków przełyku, encefalopatii lub raka wątrobowokomórkowego.</p> <p><b>ZALECENIA – CFLAD</b></p> <p>UDCA (20-30 mg/kg/d) poprawia wyniki wątrobowych badań laboratoryjnych i wskaźniki histopatologiczne. Nie ma terapii o jednoznacznie udokumentowanej skuteczności długoterminowej w wątrobowej mukowiscydozie. Przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w schyłkowej niewydolności wątroby.</p>
PTM 2009 (Polska)	<p><b>ZALECENIA – CFLAD</b></p> <p>W leczeniu pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych, a także u wszystkich po przebytej cholestazie w okresie noworodkowym, należy podawać preparaty kwasu ursodeoksycholowego w dawce 10–40 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na możliwość wystąpienia biegunki, dawkę należy zwiększać stopniowo. U niemowląt dawka początkowa powinna wynosić 7,5 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na niejasną etiopatogenezę stłuszczenia wątroby nie można obecnie zaproponować standardowego postępowania w tym powikłaniu, poza poprawą stanu odżywienia.</p> <p>U pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego (powiększenie śledziony, w USG dopplerowskim zwolnienie przepływu wrotnego <math>&lt;15</math> cm/sek.) należy wykonać gastroskopię. W razie pojawienia się żylaków przełyku należy rozważyć zabiegi endoskopowego opaskowania żylaków przełyku (EVL). Zabiegi EVL stosujemy w prewencji pierwotnej krwotoków z żylaków przełyku (u pacjentów, którzy nie krwawili z żylaków – w razie stwierdzenia dużych żylaków zagrażających krwotokiem) i w prewencji wtórnej (u chorych po przebytych krwotoku, w celu zapobieżenia nawrotom krwotoku). U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć transplantację wątroby – chorzy powinni być kierowani do specjalistycznego ośrodka hepatologicznego.</p>
RBHT 2014 (Wielka Brytania)	<p><b>ZALECENIA – CFLAD (populacja dzieci)</b></p> <p>Standardowe leczenie:</p> <p>U dzieci z hepatomegalią, istotnie podwyższonymi parametrami czynności wątroby, zaburzeniami krzepnięcia lub zmianami świadczącymi o marskości wątroby zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kwas ursodeoksycholowy (zwiększa przepływ żółci) - 10-15 mg/kg mc. Lek jest dobrze tolerowany, głównym skutkiem ubocznym są biegunki, w przypadku ich wystąpienia zmniejsza się dawkę leku. Leczenie to poprawia parametry świadczące o chorobie wątroby, ale nie jest do końca jasne czy leczenie UDCA opóźnia lub cofa włóknienie. W przypadku zaawansowanej choroby wątroby można zalecić stosowanie UDCA w dawce 5-15 mg/kg 3 razy dziennie.</li> <li>– Podawanie witaminy K (jeśli czas protrombinowy jest wydłużony)</li> <li>– Leczenie kwasem fusydowym, minocyklina, ryfampicyną i azytromycyną</li> <li>– Należy unikać aspiryny i niesterydowych leków przeciwzapalnych u osób z udokumentowaną marskością.</li> </ul>
Mayo Clinic 2014 (USA)	<p><b>ZALECENIA – PBC</b></p> <p>Leczenie nacelowane na spowolnienie rozwoju choroby i wydłużenie życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– UDCA – jest często uznawany za terapię pierwszej linii. Nie wszyscy pacjenci odpowiadają na leczenie UDCA, w porównaniu z pacjentami z zaawansowaną fazą choroby, lepsza reakcja jest obserwowana u pacjentów w początkowej fazie choroby.</li> <li>– Przeszczep wątroby – w momencie kiedy w wyniku dotychczasowego leczenia nie uzyskuje się kontroli choroby, zaleca się przeszczep wątroby.</li> <li>– Nowe terapie (metotreksat, kolchicina, fenofibrat, bezafibrat) – w fazie badań</li> </ul>
IHDSG 2014 (Japonia)	<p><b>ZALECENIA – PBC</b></p> <p>1. Terapia UDCA powinna być rozpoczęta natychmiast gdy poziom ALP w surowicy wzrasta do <math>1,5 \times</math> UNL. U pacjentów z ALP <math>&lt;1,5 \times</math> UNL, enzymy wątrobowe powinny być mierzone co 3-4 miesiące.</p> <p>2. Ponieważ podwyższenie AST i/lub ALT sugeruje zapalenie wątroby w przebiegu PBC i prawdopodobny rozwój choroby, w tych przypadkach należy stosować UDCA.</p>
CFT 2011 (Wielka Brytania)	<p><b>ZALECENIA – CFLAD</b></p> <p>Coroczny skrining w kierunku chorób wątroby (badanie wątroby i śledziony, testy funkcji wątroby i krzepnięcia krwi oraz USG wątroby i u dzieci śledziony) powinien być wykonywany u każdego pacjenta z CF po 5 r.ż. Rutynowe coroczne badania scriningowe nie są konieczne u pacjentów z dobrymi wynikami w poprzednich badaniach. Lekarze prowadzący leczenie chorych na mukowiscydozę powinni być przeszkoleni w leczeniu wczesnych faz choroby wątroby i rozpoczęciu leczenia kwasem ursodeoksycholowym. Przeszczep wątroby jest opcją w schyłkowej postaci choroby wątroby.</p>
AASLD 2009 (USA)	<p><b>ZALECENIA – PBC</b></p> <p>UDCA w dawce 13-15 mg / kg / dzień doustnie jest zalecane dla pacjentów z PBC, którzy mają nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, niezależnie od zaawansowania histologicznego choroby.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EASL_2009</b> (Europa)</p>	<p><b>ZALECENIA – CFLAD</b> UDCA (20-30 mg/kg/d) poprawia testy wątrobowe w surowicy i parametry histologiczne. Przeszczep wątroby jest leczeniem z wyboru w schyłkowych fazach CFALD.</p> <p><b>ZALECENIA – PBC</b> 1. Pacjenci z PBC, w tym osoby z bezobjawową postacią choroby, powinny być długoterminowo leczone UDCA (13-15 mg / kg / d.) 2. Korzystne długoterminowe skutki UDCA są obserwowane w u pacjentów w początkowej fazie choroby oraz u tych, z dobrą odpowiedzią biochemiczną która powinna być oceniana po roku. Dobra odpowiedź biochemiczna po roku leczenia UDCA jest obecnie definiowana jako stężenie bilirubiny w osoczu ≤1 mg/dL (17 μmol/L), AP ≤3 x ULN i AST ≤2 x ULN lub przez spadek o 40% lub normalizację AP w surowicy. 3. Nie ma konsensu dotyczącego leczenia pacjentów, u których biochemiczna odpowiedź na leczenie jest niezadawalająca. Jednym z proponowanych podejść jest połączenie UDCA z budezonidem (6-9 mg / d), u pacjentów bez marskości. 4. Transplantacja wątroby powinna być brana pod uwagę u pacjentów z zaawansowaną chorobą: stężenie bilirubiny w surowicy &gt; 6 mg / dl (103 μmol/L) lub niewyrównana marskość wątroby z nieakceptowalną jakością życia lub przewidywanym zgonem w ciągu roku z powodu opornego na leczenie wodobrzusza i spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, nawracającego krwawienia z żyłaków, encefalopatii lub raka wątrobowokomórkowego.</p>
<p><b>ECFS 2009*</b> (Europa)</p>	<p><b>ZALECENIA – CFLAD</b> Początkowo wskazana jest dawka UDCA 20 mg/kg. Plan terapeutyczny oparty na dzieleniu dziennej dawki leku na kilka podań wydaje się być bardziej skuteczny ze względu na niepełną absorpcję jelitową UDCA. Ocena wskaźników cholestazy i cytolizy powinna być przeprowadzana 3 i 6 m-cy od rozpoczęcia terapii w celu sprawdzenia skuteczności terapii. W razie potrzeby powinno się zwiększyć dawkę leku.</p>
<p><b>CLF</b></p>	<p><b>ZALECENIA – PBC</b> Obecnie nie jest znane specyficzne leczenie PBC. Witaminy A, D i K mogą być zalecane gdy występuje żółtaczką; cholestyramina i leki przeciwhistaminowe mogą skutecznie łagodzić świąd. Gdy UDCA podaje się osobom w początkowej fazie choroby przeżycie jest takie samo, jak w populacji osób zdrowych. W zapobieganiu pogorszenia choroby wątroby zaleca się m.in dietę z ograniczoną ilością soli. Przeszczep wątroby jest obecnie powszechną opcją leczenia dla osób z zaawansowaną PBC.</p>

\* W rekomendacji autorzy odnoszą się do publikacji Debray 2011

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia PBC i 6 rekomendacji dotyczących leczenia CFALD. We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazywano na UDCA jako metodę leczenia PBC i CFALD. W zaawansowanych postaciach choroby zaleca się wykonanie przeszczepu wątroby. Mayo Clinic wskazuje na nowe, eksperymentalne metody leczenia, oprócz UDCA. W rekomendacjach opisywane są również leki są również leki stosowane w zwalczaniu objawów choroby.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi i jedną odpowiedź w której wskazywano na innego eksperta, odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	[REDAKTOWANE]	Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	produkty lecznicze zawierające substancje czynną kwas ursodeoksycholowy	Zastosowanie w wymienionych wskazaniach mają tylko preparaty zawierające Acidum ursodeoxycholicum.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	produkty lecznicze zawierające substancje czynną kwas ursodeoksycholowy	----
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Proursan	----
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Według obserwacji klinicznych skuteczność stosowanych w Polsce technologii jest podobna. Brak publikacji porównujących skuteczność technologii obecnych na polskim rynku.	Obecne rekomendacje obejmujące wskazania do stosowania Acidum ursodeoxycholicum obejmują jedyny obecnie skuteczny lek.

Ekspert	[REDACTED]	<b>Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</b> <b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwonka-Szaflarska</b>
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	Według „Zasad rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy” w leczeniu pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych, a także u wszystkich po przebyciu cholestazę w okresie noworodkowym, należy podawać preparaty UDCA w dawce 10-40 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na możliwość wystąpienia biegunki dawkę należy zwiększać stopniowo. U niemowląt dawka początkowa powinna wynosić 7,5 mg/kg m.c./dobę.	Rekomendowany jest preparat zawierający Acidum ursodeoxycholicum. Journal of Cystic Fibrosis 2005; 4/1:7-26 – zalecenia europejskie Standardy medyczne/pediatra 2009; 6, 352-378.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zarówno Proursan jak i inne produkty lecznicze zawierające UDCA nie figurują na liście leków refundowanych określonej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2015.42).

Jednocześnie zgodnie z art. 46 ust. 1 Ustawy o świadczeniach produkt leczniczy Proursan może być wydawany bezpłatnie Inwalidom wojennym oraz osobom represjonowanym, ich małżonkom pozostającym na ich wyłącznym utrzymaniu oraz wdowom i wdowcom po poległych żołnierzach i zmarłych inwalidach wojennych oraz osobach represjonowanych, uprawnionym do renty rodzinnej, a także cywilnym niewidomym ofiarom działań wojennych.

Z danych uzyskanych z NFZ wynika, iż w roku 2015 zrefundowano zakup przez pacjentów 11 produktów leczniczych zawierających UDCA na łączną kwotę 238 086,35 PLN, w tym 105 176,28 PLN na inne niż wnioskowana prezentacje Proursanu.

Aktualne ceny detaliczne produktów leczniczych zawierających UDCA są przedstawione w *Tab. 15 AWB wnioskodawcy: Preparaty stosowane obecnie w analizowanych wskazaniach z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący)*.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tab. 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo	Brak refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i brak innych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą	Komparator prawidłowy

Według wytycznych klinicznych UDCA jest jedyną dostępną technologią stosowaną we wnioskowanym wskazaniu oprócz terapii o działaniu objawowym. Tym samym, Agencja przychyliła się do opinii wnioskodawcy.

## 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

Tab. 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby; - chorzy z mukowiscydozą	Nie podano	Kryterium włączenia jest szersze niż kryterium wnioskowane, które brzmi: „Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.”
Interwencja	kwas ursodeoksycholowy niezależnie od dawkowania i od postaci leku	Nie podano	Brak uwag
Komparatory	placebo lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego	Nie podano	Wybór zgodny z wytycznymi klinicznymi.
Punkty końcowe	analiza przeżycia chorych, przeszczep wątroby, objawy choroby i schorzenia współistniejące, analiza histologiczna, ocena parametrów laboratoryjnych, analiza kwasów żółciowych, zdarzenia niepożądane	Nie podano	Brak uwag
Typ badań	pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, opisy przypadków oraz opinie ekspertów, brak publikacji pełnotekstowej.	Brak uwag
Inne kryteria	angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. W kolejnym etapie analizy, ze względu na małą liczbę badań klinicznych dla mukowiscydozy, stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych oraz przewlekły i postępujący charakter choroby, rozszerzono kryteria włączenia i uwzględniono także 2 dodatkowe badania randomizowane o niższej wiarygodności (1 badanie nieopublikowane i 1 badanie pierwotnie wykluczone z analizy ze względu na ograniczenia danych) oraz 9 długofalowych badań obserwacyjnych z horyzontem obserwacji powyżej 1 roku	Nie podano	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę odcięcia wyszukiwania podano 29 czerwca 2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystania haseł, sposobu ich łączenia, poprawności pisowni. Strategia wyszukiwania była odpowiednio czuła, nie przyjęto ograniczeń czasowych dotyczących daty publikacji wyników badań. Wyszukiwanie zostało wykonane niezależnie przez 2 osoby. Ograniczono się do publikacji klinicznych badań pierwotnych

z randomizacją, a w przypadku chorych mukowiscydozą, ze względu na małą ilość badań randomizowanych dotyczących populacji chorych z mukowiscydozą zdecydowano się na włączenie również badań o niższej jakości.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach w MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library z wykorzystaniem strategii wyszukiwania przygotowanej przez wnioskodawcę. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.08.2015.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Odnaleziono co prawda nieopublikowane doniesienia naukowe, ale ten typ publikacji był wyłączony z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 13 randomizowanych badań klinicznych (Battezzatti 1993, Combes 1995, Eriksson 1997, Heathcote 1994, Hwang 1993, Leuschner 1989, Lindor 1994, Oka 1990, Papatheodoridis 2002, Pares 2000, Poupon 1991, Turner 1994, Vuoristo 1995) dotyczących pierwotnej żółciowej marskości wątroby oraz 3 randomizowane badania kliniczne (Colombo 1996, Merli 1994, O'Brien 1992) dotyczące mukowiscydozy. W badaniach porównywano UDCA z placebo lub naturalnym przebiegiem choroby.**

Dodatkowo, mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter mukowiscydozy i stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych, do analizy włączono także 2 dodatkowe badania randomizowane (1 badanie nieopublikowane<sup>1</sup> i 1 badanie pierwotnie wykluczone) w których porównywano UDCA z placebo, 9 długofalowych badań obserwacyjnych (8 publikacji [Feigelson 1993, Lindblad 1998, Colombo 1999, Nousia-Arvanitakis 2001, Desmond 2007, Nash 2008, Siano 2010, Kappler 2012] i 1 badanie nieopublikowane<sup>1</sup>).

---

<sup>1</sup> Badania nieopublikowane zidentyfikowano na podstawie Publicznego Sprawozdania Oceniającego (PAR, ang. *Public Assessment Report*).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej zaprezentowano charakterystykę pierwotnych kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Bardziej szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca do analiz dla CFALD włączył również dodatkowe dowody naukowe o niższej wiarygodności, które opisano w rozdziale 6.2.2. AKL wnioskodawcy.

**Tab. 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>PBC</b>			
<b>Battezzati 1993</b> <u>Źródło finansowania:</u> leki dostarczone przez ABC Farmaceutici, Torino, Włochy	Wieloośrodkowe (7 ośrodków we Włoszech), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Hipoteza: bd Okres obserwacji: 6 m-cy Interwencja: UDCA 500 mg/d (8,7 mg/kg m.c.) vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z objawową pierwotną żółciową marskością wątroby (świad w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub stężenie bilirubiny &gt;2 mg/dl w dwóch testach w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania);</li> <li>dotądnie przeciwciała przeciwmitchondrialne i potwierdzona histologicznie choroba, lub spełnienie 3 spośród kryteriów: poziom fosfatazy alkalicznej &gt;2 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M ≥280 mg/dl, świąd lub stężenie bilirubiny &gt;2 mg/dl, pozytywny wyn k testu Schirmera;</li> <li>brak niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych potwierdzony radiologicznie lub ultrasonograficznie.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=44 PLA: N=44	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgon;</li> <li>stężenie bilirubiny;</li> <li>ocena intensywności świądu;</li> <li>ocena aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (fosfataza a kaliczna, aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza);</li> <li>ocena parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, standardowe testy czynności wątroby, ocena przeciwciał przeciwmitchondrialnych, stężenie lipidów, albumin, globuliny i immunoglobulin w osoczu, czas protrombinowy, stężenie kreatyniny, mocznika, prealbuminy, kwasów żółciowych i peptydu prokolagenu typu III w osoczu).</li> </ul>
<b>Combes 1995<sup>@</sup></b> <u>Źródło finansowania:</u> częściowo z grantu Ciba-Geigy	Wieloośrodkowe (6 ośrodków w USA), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Hipoteza: bd Okres obserwacji: 2 lata Interwencja: UDCA 10-12 mg/kg m.c. vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z potwierdzoną histologicznie objawową pierwotną żółciową marskością wątroby trwającą ≥6 mies.;</li> <li>poziom fosfatazy a kalicznej &gt;1,5 razy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>dotądnie przeciwciała przeciwmitchondrialne (w przypadku ujemnego wyniku testu chorzy mogli zostać włączeni, jeśli inne kryteria diagnostyczne zostały spełnione);</li> <li>brak niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej lub endoskopowej cholangiografii.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=77 PLA: N=74	<ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie leczenia: zgon przed przeszczepem; przeszczep wątroby; krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa (kiedy nie występowała w momencie włączenia do badania); rozwój żyłaków przełyku; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania);</li> <li>poziom markerów cholestazy (stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferaza w surowicy) i aminotransferaz;</li> <li>analiza histologiczna wątroby;</li> <li>stężenie kwasów żółciowych.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Eriksson 1997</b> <u>Źródło finansowania:</u> Meda AB, Searle AB, Swedish Medical Research Council	Wieloośrodkowe (6 ośrodków w Szwecji), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 2 lata <i>Interwencja:</i> UDCA 0,5 g/d vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym i trwającą &gt;6 mies.;</li> <li>• wiek &gt;19 lat;</li> <li>• co najmniej 2 spośród wymienionych kryteriów: dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne, poziom fosfatazy a kalicznej &gt;1,5 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M &gt;1,5 razy powyżej górnej granicy normy.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=60 PLA: N=56	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon;</li> <li>• przeżycie bez przeszczepu wątroby;</li> <li>• parametry biochemiczne (bilirubina całkowita, aminotransferazy, fosfataza a kaliczna, <math>\gamma</math>-glutamylotransferaza, albumina, immunoglobuliny, czynnik krzepnięcia, cholesterol, trójglicerydy, kreatynina, <math>\alpha</math>-fetoproteina, kwasy żółciowe);</li> <li>• analiza histologiczna wątroby;</li> <li>• ocena nasilenia objawów choroby (świąd, zmęczenie, wodobrzusze, żółtaczką).</li> </ul>
<b>Heathcote 1994<sup>@</sup></b> <u>Źródło finansowania:</u> grant The Medical Research Council of Canada	Wieloośrodkowe (11 ośrodków w Kanadzie), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 2 lata <i>Interwencja:</i> UDCA 14 mg/kg m.c./d vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym;</li> <li>• dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;</li> <li>• poziom fosfatazy a kalicznej powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• wiek &gt;18 lat;</li> <li>• brak stosowania kolchicyny przez 3 mies. przed włączeniem do badania.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=111 PLA: N=111	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon lub konieczność przeszczepu wątroby;</li> <li>• parametry biochemiczne (poziom bilirubiny);</li> <li>• poziom markerów cholestazy w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, cholesterol);</li> <li>• poziom immunoglobulin;</li> <li>• analiza kwasów żółciowych;</li> <li>• objawy choroby i analiza histologiczna wątroby.</li> </ul>
<b>Hwang 1993</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant National Institute of Health, Taiwan, Republic of China	Jednośrodkowe (1 ośrodek w Chinach), kontrolowane badanie kliniczne typu crossover, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 3 m-cy*** <i>Interwencja:</i> UDCA 600 mg/d# vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym (typowe zmiany histologiczne dla choroby stopnia I-IV);</li> <li>• poziom fosfatazy a kalicznej i <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• brak zaburzeń w przewodach żółciowych stwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego lub endoskopowej cholangiografii;</li> <li>• dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;</li> <li>• podwyższony poziom IgM, IgG lub IgA.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=6 PLA: N=6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon;</li> <li>• przeszczep wątroby;</li> <li>• objawy kliniczne choroby;</li> <li>• parametry biochemiczne (poziom albuminy, bilirubiny, cholesterolu, fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz).</li> </ul>
<b>Leuschner 1989</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 9 m-cy <i>Interwencja:</i> UDCA 10 mg/kg m.c./d vs. PLA##	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym (stopień zawansowania I-III);</li> <li>• co najmniej 3 spośród wymienionych kryteriów: poziom fosfatazy alkalicznej <math>\geq 1,7</math> razy powyżej górnej granicy normy, poziom <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy <math>\geq 5</math> razy powyżej górnej granicy normy; poziom immunoglobulin M <math>\geq 2</math> razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;</li> <li>• brak innych chorób potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, lub endoskopowej cholangiografii.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=10 PLA: N=10##	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon;</li> <li>• analiza histologiczna wątroby;</li> <li>• ocena objawów choroby;</li> <li>• parametry laboratoryjne (w tym: poziom białych i czerwonych krwinek, aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, enzymów trzustkowych, cholesterolu, ocena czynników krzepnięcia, poziom immunoglobulin)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Lindor 1994<sup>®</sup></b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Fa k Pharma i Interfalk</p>	<p>wiełośrodkowe, badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  <i>Hipoteza:</i> bd  <i>Okres obserwacji:</i> średnio: 2 lata (zakres: 1-48 m-cy)  <i>Interwencja:</i> UDCA 13-15 mg/kg m.c./d vs. PLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby trwającą co najmniej 6 mies., potwierdzoną badaniem histologicznym;</li> <li>• poziom fosfatazy a kalicznej &gt;1,5 razy powyżej górnej granicy normy;</li> <li>• dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;</li> <li>• brak niedrożności dróg żółciowych potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej lub endoskopowej cholangiografii</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            UDCA: N=89            PLA: N=91</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do niepowodzenia leczenia (zgon; przeszczep wątroby; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; rozwój żylaków przelyku, wodobrzusza lub encefalopatii; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania);</li> <li>• objawy choroby;</li> <li>• ocena objawów choroby (w tym zmęczenia i świądu);</li> <li>• ocena stanu histologicznego;</li> <li>• parametry laboratoryjne (w tym stężenie bilirubiny, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy);</li> <li>• schorzenia współistniejące.</li> </ul>
<p><b>Oka 1990</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            grant Japanese Ministry of Public Health and Welfare</p>	<p>wiełośrodkowe, badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  <i>Hipoteza:</i> bd  <i>Okres obserwacji:</i> 24 tyg.  <i>Interwencja:</i> UDCA 600 mg/d# vs. PLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            UDCA: N=22            PLA, N=23</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon;</li> <li>• parametry laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie bilirubiny w surowicy, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgM i przeciwciał przeciwmitochondrialnych);</li> <li>• objawy choroby;</li> <li>• stężenie kwasów żółciowych w surowicy.</li> </ul>
<p><b>Papatheodoridis 2002</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            grant Galenica Hellas oraz przez Greek Ministry of Health and Welfare</p>	<p>Jednośrodkowe (1 ośrodek w Grecji), badanie RCT*  <i>Hipoteza:</i> bd  <i>Okres obserwacji:</i> mediana 7,3 roku w gr UDCA i 8,1 roku w grupie kontrolnej  <i>Interwencja:</i> UDCA 12-15 mg/kg m.c. vs. brak stosowania UDCA**</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z objawową pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym;</li> <li>• dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;</li> <li>• poziom fosfatazy a kalicznej &gt;2 razy powyżej górnej granicy normy.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            UDCA: N=43            brak stosowania UDCA: N=43**</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwój dekompensacji marskości wątroby (rozwój wodobrzusza, krwawienia z żylaków przelyku, encefalopatii wątrobowej lub zwiększenie stężenia bilirubiny do &gt;10 mg/dl);</li> <li>• przeszczep wątroby;</li> <li>• zgon związany z chorobami wątroby i zgon z pozostałych przyczyn;</li> <li>• przeżycie bez przeszczepu wątroby;</li> <li>• parametry laboratoryjne (badania czynności wątroby, czas protrombinowy, pełna morfologia krwi);</li> <li>• analiza histologiczna wątroby.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Pares 2000</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  częściowo sfinansowane z grantu the Fondo de Investigación Sanitaria, kapsułki UDCA i placebo zostały dostarczone przez Zambon S. A., Laboratorio Farmaceutico</p>	<p>Wieloośrodkowe (16 ośrodków w Hiszpanii), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  <i>Hipoteza:</i> bd  <i>Okres obserwacji:</i> mediana obserwacji 3,4 lata (0,3-6,1 roku)  <i>Interwencja:</i> UDCA 14-16 mg/kg m.c./d vs. PLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby spełniającą następujące kryteria: potwierdzono w biopsji wątroby w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania, poziomami fosfatazy alkalicznej &gt; 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitchondrialne (w przypadku negatywnych wyników badań chorzy byli włączeni do badania jeżeli spełniali pozostałe kryteria diagnozy choroby bez dowodów niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  UDCA: N=99  PLA: N=93</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do zgonu lub przeszczepu wątroby</li> <li>parametry kliniczne i biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek występowania: wodobrzusza, encefalopatii, UGB, hepatomegalii i splenomegalii;</li> <li>ciężkość świądu, zmęczenia, przebarwień i kępek żółtych (żółtaków);</li> <li>stężenie bilirubiny, AspAT, AIAT, fosfatazy alkalicznej, <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, ANA, SMA, hemoglobiny, płytek krwi;</li> <li>wskaźn k protrombinowy;</li> </ul> </li> <li>parametry histologiczne wątroby;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Poupon 1991@</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  częściowo sponsorowane przez Synthelabo-Recherche, Jouveinal, Interfalk, Canadian Medical Research</p>	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki we Francji), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  <i>Hipoteza:</i> bd  <i>Okres obserwacji:</i> 2 lata  <i>Interwencja:</i> UDCA 13-15 mg/kg m.c./d vs. PLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność cech klinicznych i histologicznych zgodnych z diagnozą pierwotnej żółciowej marskości wątroby, aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy &gt; 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitchondrialne.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów  UDCA: N=73  PLA: N=73</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie leczenia (podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 <math>\mu\text{mol/l}</math> lub stężenie &gt;200 <math>\mu\text{mol/l}</math> w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 m-cy; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie zdarzeń niepożądanych;</li> <li>parametry kliniczne i biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie bilirubiny, AspAT, AIAT, fosfatazy alkalicznej, <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, gamma-globulin;</li> <li>wskaźn k protrombinowy;</li> <li>ocena ryzyka w skali Mayo;</li> <li>objawy choroby;</li> </ul> </li> <li>parametry histologiczne wątroby;</li> <li>przestrzeganie leczenia (ang. compliance).</li> <li>schorzenia współistniejące.</li> </ul>
<p><b>Turner 1994</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  leki dostarczone przez Thames Laboratories, Wrexham, Walia.</p>	<p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  <i>Hipoteza:</i> bd  <i>Okres obserwacji:</i> 2 lata  <i>Interwencja:</i> UDCA ok. 10 mg/kg m.c./d vs. PLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym;</li> <li>dodatnie przeciwciała przeciwmitchondrialne;</li> <li>nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby;</li> <li>brak stosowania leków, które mogłyby wpłynąć na przebieg choroby w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  UDCA: n=22  PLA: n=24</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgon;</li> <li>przeszczep wątroby;</li> <li>ocena intensywności świądu;</li> <li>objawy choroby;</li> <li>parametry histologiczne wątroby;</li> <li>niepowodzenie leczenia (konieczność przeszczepu wątroby, zgon);</li> <li>parametry biochemiczne: poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny, albumin, immunoglobulin).</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Vuoristo 1995@</b> <u>Źródło finansowania:</u> badanie finansowane z grantu Finnish Foundation for Gastroenterological Research i the Mary and Georg C. Ehrnrooth Foundation, leki dostarczone przez Leiras Oy.	wieloośrodkowe, badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 2 lata <i>Interwencja:</i> UDCA 12-15 mg/kg m.c./d vs. kolchicyna 1 mg/d vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym;</li> <li>podwyższona aktywność fosfatazy a kalicznej w surowicy;</li> <li>dotądnie przeciwciała przeciwmitochondrialne (w przypadku ujemnego wyniku testu chorzy mogli zostać włączeni jeśli inne kryteria były spełnione oraz zostały wykluczone inne przyczyny choroby wątroby, a drożność dróg żółciowych została oceniona przy pomocy endoskopowej cholangiografii);</li> <li>ujemny wynik badania na WZW B i WZW C.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: n=30 Kolchicyna: N=29 PLA: n=31	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgon;</li> <li>przeszczep wątroby;</li> <li>parametry laboratoryjne: badania czynności wątroby (stężenie albuminy, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, fosfatazy a kalicznej, bilirubiny, czas trombinowy), stężenie immunoglobulin, cholesterolu, trójglicerydów;</li> <li>parametry histologiczne wątroby;</li> <li>ocena świądu, zmęczenia, anoreksji i zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
<b>CFALD</b>			
<b>Colombo 1996</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	Wieloośrodkowe (12 ośrodków we Włoszech), badanie RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby†† (badanie czynnikowe) <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 1 rok <i>Interwencja:</i> UDCA 10-20 mg/kg m.c. + TAU††† vs. UDCA 10-20 mg/kg m.c. vs. PLA + TAU††† vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mukowiscydozą i przewlekłą chorobą wątroby z utrzymującymi się zmianami aktywności enzymów wątrobowych w surowicy;</li> <li>przewlekła choroba wątroby zdefiniowana jako: hepatomegalia potwierdzona badaniem ultrasonograficznym (powiększenie wątroby, niejednorodna echogeniczność, nieregularna powierzchnia), nieprawidłowe wyniki biochemiczne (aktywność aminotransferaz i γ-glutamylotransferazy w surowicy), utrzymujące się co najmniej 1 rok;</li> <li>aktywność aminotransferaz i γ-glutamylotransferazy &gt;1,5 razy powyżej górnej granicy normy w co najmniej 3 pomiarach w ciągu roku.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA + TAU†††: N=15 UDCA: N=15 PLA + TAU†††, n=12 PLA, N=13	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry klinicznie istotne i stan odżywienia (ocena wg skali Shwachmana-Kulczyckiego, wydalanie tłuszczu w kale, poziom prealbuminy w surowicy, stężenie lipidów, czas protrombinowy, poziom kreatyniny w moczu);</li> <li>aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna).</li> </ul>
<b>Merli 1994</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	Jednoośrodkowe (1 ośrodek we Włoszech), kontrolowane badanie kliniczne typu crossover, z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby††† <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 6 miesięcy† <i>Interwencja:</i> UDCA 12 mg/kg m.c. vs. UDCA 12 mg/kg m.c. + TAU, vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mukowiscydozą;</li> <li>objawy niedożywienia – ≤90 percentyla dla wagi;</li> <li>wiek &gt;6 lat;</li> <li>przestrzeganie zaleceń w ramach wcześniej stosowanej terapii</li> <li>brak leczenia UDCA w wywiadzie.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=19 UDCA + TAU: N=23 PLA=19/23††	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby;</li> <li>ocena stanu odżywienia – BMI, ocena fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia, ocena obwodu mięśni ramienia;</li> <li>ocena składu kwasów żółciowych w żółci z dwunastnicy.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>O'Brien 1992<sup>@</sup></b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Irlandii), badanie RCT przeprowadzone bez zaślepienia <i>Hipoteza:</i> bd <i>Okres obserwacji:</i> 6 m-cy <i>Interwencja:</i> UDCA 20 mg/kg m.c. vs. PLA	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z mukowiscydozą i przewlekłą chorobą wątroby</li> <li>• przewlekła choroba wątroby zdefiniowana jako: powiększenie wątroby – 12 cm w badaniu palpacyjnym; i/lub powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym lub USG; i/lub nieprawidłowe wyniki enzymów wątrobowych utrzymujące się przez 6 mies. (<math>\gamma</math>-glutamylotransferazy &gt;50 IU/l, 5-nukleotydaza &gt;15 IU/l).</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> UDCA: N=6 PLA: N=6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby (aminotransferazy, <math>\gamma</math>-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna);</li> <li>• ocena funkcji badaniem scyntygraficznym (4.99mTc-DISIDA) i badaniem angiografii indocyjaninowej (ICG);</li> <li>• cena stan odżywienia – masa ciała, ocena fałdów skórnych.</li> </ul>

<sup>@</sup>badania opublikowano w więcej niż jednej publikacji, źródła bibliograficzne podano w rozdziale 13. Źródła; \* brak danych dotyczących zaślepienia; \*\* 14 chorych z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie UDCA po medianie 3,5 (zakres: 2-8) roku po randomizacji na własne życzenie; \*\*\* 3 mies. stosowania jednej terapii, następnie po zmianie leczenia (crossover) 3 mies. stosowania drugiej terapii; # 10 mg/kg m.c. przy założeniu masy ciała na poziomie 60 kg; ## 2 chorych z gr. placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie; ++ metoda podwójnie ślepej próby dotyczy etapu przypisania do analizowanych grup (UDCA i placebo) tauryny lub placebo w celu zbadania efektów suplementacji tauryną; +++ 30 mg/kg m.c. (1 do 3 kapsułek po 500 mg); ‡ 6 mies. stosowania jednej terapii, następnie po zmianie leczenia (crossover) 6 mies. stosowania drugiej terapii; †† grupa naprzemienna z liczebnością odpowiednio dla grupy UDCA i UDCA+TAU; ††† w publikacji nie podano bezpośrednio informacji o zaślepieniu (chorzy otrzymywali tabletki z glukoza)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została oceniona za pomocą skali Jadad.

##### Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Badania dotyczące pierwotnej żółciowej marskości wątroby włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Po weryfikacji przez analityków Agencji jakość badań oceniono średnio na 3,9 pkt w skali Jadad. Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji (7 badań), braku szczegółowego opisu zaślepienia (2 badania), braku informacji o zaślepieniu (1 badanie) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (1 badanie).

##### CFALD

Badania dotyczące mukowiscydozy włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badań po weryfikacji przez analityków Agencji oceniono średnio na 2,3 pkt w skali Jadad. Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu randomizacji (2 badania), braku opisu zaślepienia (2 badania, w publikacji Merli 1994 nie podano bezpośrednio informacji o zaślepieniu – chorzy otrzymywali tabletki z glukozą) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (Merli 1994).

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Komentarz Agencji
Battezzati 1993	2*	2	1	5	-
Combes 1995	2**	2	1	5	-
Eriksson 1997	1&	1&	1	3	-
Heathcote 1994	2**	2	1	5	-
Hwang 1993	1&	2#	1##	3	Punktacja sumaryczna wynosi 4 punkty.
Leuschner 1989	1&	2#	1	4	-
Lindor 1994	2**	2	0###	5	Zdaniem analityków Agencji punkt dotyczący opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania powinien zostać przyznany co daje sumaryczną ocenę 5. Wnioskodawca w swojej analizie nie przyznał punktu w tej kategorii, jednak sumarycznie ocenił badanie na 5 punktów. Należy to uznać za błąd.
Oka 1990	1†	2#	0††	3	Zdaniem analityków Agencji punkt dotyczący opisu pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania powinien zostać przyznany co daje sumaryczną ocenę 4.
Papatheodori dis 2002	2***	0@	0	2	-
Pares 2000	1&‡	2	1	4	-
Poupon 1991	1&	1&	1	3	Zdaniem analityków Agencji powinno się przyznać dodatkowy punkt za opis podwójnego zaślepienia, jako że w publikacji Poupon 1994 znajduje się opis placebo jako identycznego z UDCA. Zatem sumaryczna punktacja będzie wynosić 4 punkty.
Turner 1994	1&	2	1	4	-
Vuoristo 1995	1&‡‡	1&	1	3	-
Colombo 1996	2^	1&	1	4	-

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, który wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Komentarz Agencji
Merli 1994	1 <sup>§</sup>	0	0	1	-
O'Brien 1992	2	0	1	3	Zdaniem analityków Agencji w punkcie dotyczącym randomizacji powinno przyznać się 1 punkt ze względu na brak opisu randomizacji. W związku z tym sumaryczna punktacja powinna wynosić 2 punkty.

<sup>§</sup> brak szczegółowego opisu; <sup>©</sup> brak danych dotyczących zaślepienia; \* przydział do grup generowany komputerowo; \*\*randomizacja blokowa ze stratyfikacją; \*\*\* zamknięte koperty zawierające liczby losowe; # UDCA i placebo podawane były jako identyczne kapsułki; ## wszyscy chorzy ukończyli randomizowaną część badania; ### opisano jedynie liczby chorych, którzy dobrowolnie wycofali się z badania; † chorzy przydzielani do grup w oparciu o schemat randomizacji; †† brak opasu pacjentów z podziałem na gr. UDCA i gr. placebo; ‡ randomizacja przy pomocy kolejno ponumerowanych kopert (brak informacji o losowości); ‡‡ brak informacji o losowości liczb; ^ listy generowane komputerowo (randomizacja dotyczyła zarówno przypisania do grupy leczonych UDCA lub otrzymujących placebo, jak również przypisania następnie do grup leczenia tauryną lub placebo).

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 7 AKL wnioskodawcy):

#### PBC

- W większości badań analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). W badaniu Leuschner 1989 2 chorych z grupy placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie. W badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994 i Oka 1990 nie podano informacji o liczebności populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

#### Mukowiscydoza

- Ograniczeniem badań randomizowanych włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UDCA w mukowiscydozie jest mała liczebność populacji docelowej – łącznie 40 chorych było aktywnie leczonych. Ze względu na niepewność oszacowań związaną z małą liczebnością ocena punktów końcowych i wykazanie istotnych statystycznych zależności jest ograniczone. Ograniczenie to należy interpretować w kontekście specyfiki schorzenia jakim jest mukowiscydoza, które ma cechy choroby rzadkiej.
- W żadnym z badań nie oceniano twardych punktów końcowych co wynika z przewlekłego charakteru schorzenia i stosunkowo krótkich okresów obserwacji (6 i 12 miesięcy).
- Prezentacja wyników i braki w raportowaniu części ocenianych punktów końcowych nie daje pełnych możliwości przeprowadzenia metaanaliz dla wszystkich punktów końcowych.
- Specyficznym w badaniu O'Brien 1992 analizowano dawkę wprost zgodną z ChPL (20 mg/kg), w pozostałych badaniach średnia dawka była mniejsza i wyniosła 10-12 mg/kg i 15 mg/kg. Średni wiek był największy w badaniu O'Brien 1992 z zakresem w grupie placebo do 25 lat. W badaniu Colombo 1996 mediana wyniosła 13,8 lat (zakres od 4 do 22 lat), tym samym badanie obejmuje populację szerszą niż uwzględniona we wskazaniu rejestracyjnym (przedział wieku: 6-18 lat), co jest zgodnie z wnioskowanym rozszerzonym wskazaniem refundacyjnym.
- W badaniu Merli 1994 zaburzenia czynności wątroby nie były formalnym kryterium włączenia chorych do badania (2 z 19 chorych miało biochemiczne wykładniki uszkodzenia wątroby), ale ze względu na ograniczenia w liczbie dostępnych danych klinicznych badanie zostało włączone do części właściwej opracowania. Dodatkowo w publikacji z badania Merli 1994 prezentowano dane połączone z pierwszego i drugiego okresu crossover, ale ze względu na zachowanie 1 miesięcznego okresu wymywania, taka prezentacja nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.
- W badaniu Merli 1994 brak jest informacji o zdarzeniach niepożądanych. Przy również ograniczonych danych z pozostałych publikacji, szerszy kontekst bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o dyskusję kliniczną przedstawioną w Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (PAR, ang. *Public Assessment Report*) i dodatkowe dowody naukowe. Mając na uwadze doświadczenia leku, w tym w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, oraz dane z charakterystyki produktu leczniczego, można wnioskować, że brak zwrócenia szczególnej uwagi na aspekty bezpieczeństwa wynikają z ugruntowanej pozycji leku jako terapii bezpiecznej – blisko 20 lat doświadczeń (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatów zawierających UDCA: 27.11.1996 r.).

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. W większości badań nie przyjmowano hipotezy badawczej. Ze względu na fakt, że jakość badań włączonych do analizy nie była najwyższa, można zakładać, że skuteczność terapii była zawyżana. W niektórych badaniach włączonych do analizy, grupy pacjentów były mało liczne. W związku z tym, wykazanie istotności statystycznej

dla małych różnic było mało prawdopodobne. Długość obserwacji w badaniach jest nieadekwatna w stosunku do średniego czasu przeżycia pacjentów. Uwagi te dotyczą zarówno badań dotyczących PBC jak i CFALD.

Należy również zaznaczyć, że w badaniach RCT włączonych do przeglądu dla wskazania CFALD nie raportowano istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak np. liczba zgonów, hepatomegalia, przeszczep wątroby czy jakość życia.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy** (na podstawie rozdziału 7 AKL wnioskodawcy):

##### **PBC**

- Do niniejszej analizy włączono 13 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych. W 11 badaniach chorych randomizowano do grup kwasu ursodeoksycholowego i placebo. W badaniu Papatheodoridis 2002 chorych randomizowano do grup UDCA i kontrolnej (brak stosowania UDCA). W badaniu Vuoristo 1995 chorych randomizowano do grup UDCA, kolchicyny i placebo (w analizie uwzględniono jedynie grupy UDCA i placebo). W badaniu Papatheodoridis 2002 14 chorych (33%) z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie UDCA po medianie 3,5 (zakres: 2-8) roku po randomizacji (*crossover*) na własne życzenie.
- Stosowana w badaniach dawka kwasu ursodeoksycholowego wynosiła od 8,7 do 16 mg/kg m.c. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka dobową kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu objawowym pierwotnej żółciowej marskości wątroby wynosi 12-16 mg/kg m.c. W rzadkich przypadkach, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej kwasu ursodeoksycholowego, a następnie stopniowo zwiększać dawkę aż do uzyskania dawki zalecanej. Ze względu na elastyczność dawkowania oraz możliwość zmniejszenia dawki, do analizy włączono wszystkie badania, niezależnie od stosowanej dawki leku. Takie podejście pozwala na szerszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego. Dodatkowo, z uwagi na przedstawienie dawkowania kwasu ursodeoksycholowego jedynie w postaci mg/d w niektórych publikacjach (Eriksson 1997, Hwang 1993 i Oka 1990), precyzyjne określenie dawki w postaci mg/kg m.c. wymagałoby przyjęcia założeń dotyczących średniej masy ciała chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach, co stanowiłoby dodatkowe ograniczenie analizy.
- Włączone badania analizowano niezależnie od okresu obserwacji chorych. Okres obserwacji chorych w badaniach wynosił od 24 tygodni w badaniu Oka 1990 do 7 lat w badaniu Papatheodoridis 2002 (mediana okresu obserwacji w grupie UDCA). W 7 badaniach okres obserwacji wynosił 2 lata. W analizie uwzględniono jedynie randomizowane fazy badań. Dla badań Combes 1995, Hwang 1993 i Lindor 1994 nie uwzględniono przedłużonych obserwacji (odpowiednio: 2-4 lata, mediana 20 mies. i do 8 dodatkowych lat) ze względu na brak randomizacji i grupy kontrolnej (wszyscy chorzy otrzymywali kwas ursodeoksycholowy). W badaniu Hwang 1993 chorzy otrzymywali UDCA lub placebo przez 3 miesiące. Następnie następowała zmiana stosowanego leczenia (*crossover*) na odpowiednio placebo i UDCA. W analizie uwzględniono wyniki z pierwszego okresu badania (3 miesiące, przed *crossover*).
- W analizie przyjęto liczebność populacji ITT. Liczebność populacji w badaniu Hwang 1993 przyjęto po 6 chorych w grupie UDCA i placebo. W badaniu podano łączną liczbę chorych (12), których randomizowano albo do grupy UDCA (a następnie placebo), albo do grupy placebo (a następnie UDCA). W przypadku braku danych na temat liczebności populacji, w której oceniono dany punkt końcowy obliczano ją w miarę możliwości z innych danych (liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie) lub przyjmowano jak dla innych punktów końcowych.
- W analizowanych badaniach stosowano różne definicje niepowodzenia leczenia oraz korzystano z różnych metod oceny stanu histologicznego.
- Ze względu na brak podanych wartości liczbowych dotyczących w szczególności parametrów laboratoryjnych w badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Leuschner 1989 i Oka 1990, dane te odczytano z wykresów przy pomocy programu GetData Graph Digitizer. W badaniu Eriksson 1997 dla parametrów laboratoryjnych (stężenie bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej,  $\gamma$ -glutamylotransferazy) wykorzystano uśrednione dane dla subpopulacji chorych objawowych i bezobjawowych ze względu na brak danych dla populacji całkowitej (dane odczytane z wykresu).
- W przypadku prezentacji wyników dotyczących parametrów laboratoryjnych jedynie w postaci iloczynu górnej granicy normy, wartości obliczano z uwzględnieniem podanej w danej publikacji wartości górnej granicy normy lub, w przypadku braku danych, średniej wartości górnej granicy normy ze wszystkich



publikacji, w których je prezentowano (publikacje Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994, Oka 1990, Pares 2000 i Vuoristo 1995).

- Brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości błędu standardowego lub 95% przedziału ufności. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej.
- W przypadku braku przedstawienia w publikacji zmiany parametru ciągłego z odchyleniem standardowym (błędem standardowym lub 95% przedziałem ufności) w analizie uwzględniono wartość końcową parametru ciągłego z odchyleniem standardowym (błędem standardowym lub 95% przedziałem ufności). Zastosowane podejście jest spójne z prezentowanym w opracowaniu wtórnym Cochrane, w którym analizowano głównie wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania.
- W niniejszej analizie nie uwzględniono danych oraz randomizowanych badań klinicznych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, gdyż ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ich wiarygodność może być obniżona.
- W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

### **Mukowiscydoza**

- Mając na uwadze ograniczenia badań analizę uzupełniono o zidentyfikowane badania długofalowe, dane pierwotnie wykluczone z raportu (badanie Lepage 1997 – badanie typu *crossover* z ograniczeniami w prezentacji danych) oraz dane z zidentyfikowanych badań nieopublikowanych.
- Do niniejszej analizy włączono 3 opublikowane randomizowane badania kliniczne, które spełniły kryteria włączenia (część główna opracowania) oraz dowody naukowe o niższej wiarygodności z badań pierwotnie wykluczonych, nieopublikowanych i badań obserwacyjnych z horyzontem obserwacji powyżej 1 roku.
- Mając na uwadze powyższe ograniczenie analizę uzupełniono o zidentyfikowane badania długofalowe, dane pierwotnie wykluczone z raportu (badanie Lepage 1997 – badanie typu *crossover* z ograniczeniami w prezentacji danych) oraz dane z zidentyfikowanych badań nieopublikowanych. W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Wnioskodawca przeprowadził ilościową syntezę wyników badań. Przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Występującą heterogeniczność metodologiczną i kliniczną wnioskodawca przedstawił w ograniczeniach analizy. Nie pominięto istotnych różnic pomiędzy badaniami, które mogłyby wypaczyć wyniki metaanalizy. Nie przeprowadzono ilościowej analizy wrażliwości dla wykonanej syntezy.

W analizie odnaleziono również braki danych (np. nie włączono do metaanalizy danych dotyczących liczby zgonów z badania Poupon 1991 i dotyczących zmęczenia z badania Vuoristo 1995). Nie wpłynęło to jednak na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

AKL wnioskodawcy zawiera również liczne błędy stylistyczne i literowe.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki metaanaliz przedstawionych przez wnioskodawcę. Wyniki poszczególnych badań znajdują się w rozdziale 5, 6 i 11.1 AKL wnioskodawcy.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie: PBC

Tab. 12. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zgon	12*	610/597	0,96 [0,65; 1,42]	ns	-0,003 [-0,03; 0,03]	ns
Przeszczep wątroby	9	534/522	0,86 [0,56; 1,32]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns
Zgon lub przeszczep wątroby	9	534/522	0,91 [0,69; 1,20]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns
Zgon związany z chorobami wątroby	11**	533/523	1,08 [0,65; 1,80]	ns	0,003 [-0,02; 0,03]	ns
Zgon niezwiązany z chorobami wątroby	11**	533/523	0,76 [0,38; 1,53]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns
Zgon związany z chorobami lub przeszczep wątroby	8	457/448	0,93 [0,66; 1,31]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns
Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby	1	43/43	0,81 [0,50; 1,31]	ns	-0,09 [-0,30; 0,12]	ns

\* w badaniu: Poupon 1991 nie podano informacji o liczbie zgonów w analizowanych grupach w ciągu 2-letniego okresu obserwacji; \*\* poza badaniami Poupon 1991 i Combes 1995.

Tab. 13. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Przeżycie bez przeszczepu wątroby.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby	2	142/136	4,25 [-7,24; 15,73]	ns
10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby	1	44/44	-9,00 [-40,14; 22,14]	ns

\*wartości w %.

Tab. 14. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Stopień przestrzegania zaleceń	1	99/93	1,02 [0,94; 1,10]	ns	0,01 [-0,06; 0,09]	ns

Tab. 15. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Niepowodzenie leczenia	5	325/311	0,72 [0,58; 0,88]	0,002	-0,09 [-0,22; 0,03]*	ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 16. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie oceny objawów choroby	1	60/56	0,78 [0,25; 2,41]	ns	-0,02 [-0,13; 0,08]	ns	na
Brak zmian oceny objawów choroby	1	60/56	0,55 [0,38; 0,79]	0,001	-0,31 [-0,49; -0,14]	0,0004	4 [3; 8]
Poprawa oceny objawów choroby	1	60/56	2,72 [1,52; 4,85]	0,0007	0,34 [0,17; 0,50]	<0,0001	3 [2; 6]

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 mies. po przerwaniu	1	10/8	1,60 [0,75; 3,42]	ns	0,30 [-0,13; 0,73]	ns	na

# NNH.

Tab. 17. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Świąd	4	343/333	0,96 [0,79; 1,17]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Pogorszenie stopnia świądu	2	115/102	0,72 [0,39; 1,35]	ns	-0,05 [-0,15; 0,05]	ns	na
Brak zmian stopnia świądu	1	71/58	1,06 [0,79; 1,43]	ns	0,04 [-0,13; 0,21]	ns	na
Poprawa stopnia świądu	3	96/83	1,43 [0,80; 2,56]	ns	0,07 [-0,04; 0,19]	ns	na
Zmęczenie	2	184/184	0,83 [0,50; 1,36]*	ns	-0,08 [-0,26; 0,11]*	ns	na
Pogorszenie stopnia zmęczenia	1	71/58	0,88 [0,46; 1,66]	ns	-0,03 [-0,18; 0,12]	ns	na
Brak zmian stopnia zmęczenia	1	71/58	0,99 [0,69; 1,45]	ns	-0,00 [-0,17; 0,17]	ns	na
Poprawa stopnia zmęczenia	1	71/58	1,06 [0,62; 1,79]	ns	0,02 [-0,14; 0,18]	ns	na
Znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu	1	60/50	0,83 [0,12; 5,71]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
Silne zmęczenie lub świąd	1	77/74	0,50 [0,26; 0,97]	0,04	-0,14 [-0,27; -0,01]	0,03	8 [4; 85]

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. random effects model).

Tab. 18. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena świądu i zmęczenia.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Ocena świądu na koniec badania	2	143/137	-0,14 [-0,39; 0,12]	ns
Ocena zmęczenia na koniec badania	1	99/93	-0,20 [-0,48; 0,08]	ns

\*wartości w pkt.

Tab. 19. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Postać jawna choroby	1	73/73	0,84 [0,63; 1,13]	ns	-0,10 [-0,26; 0,06]	ns	na
Rozwinięcie marskości wątroby	1	7/14	0,25 [0,04; 1,62]	ns	-0,43 [-0,80; -0,06]	0,02	3 [2; 17]
Dekompensacja marskości wątroby	1	43/43	1,16 [0,74; 1,81]	ns	0,07 [-0,14; 0,28]	ns	na
Hepatomegalia	2	172/166	0,89 [0,65; 1,22]	ns	-0,04 [-0,13; 0,06]	ns	na
Splenomegalia	2	172/166	0,77 [0,49; 1,21]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
Przebarwienia skóry	1	63/65	0,95 [0,47; 1,93]	ns	-0,01 [-0,15; 0,13]	ns	na
Żółtaki	1	67/62	0,23 [0,05; 1,05]	ns	-0,10 [-0,19; -0,01]	0,04	11 [6; 159]
Wodobrzusze	2	82/73	0,50 [0,11; 2,21]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
Encefalopatia	2	159/143	0,39 [0,06; 2,56]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1	99/93	0,63 [0,18; 2,15]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
Obecność żylaków przełyku	1	25/24	0,27 [0,11; 0,72]	0,008	-0,42 [-0,67; -0,18]	0,0007	3 [2; 6]
Rozwój żylaków	1	60/50	0,56 [0,21; 1,45]	ns	-0,08 [-0,21; 0,05]	ns	na
Krwawienia z żylaków, wodobrzusze, encefalopatia	1	77/74	1,80 [0,81; 4,00]	ns	0,09 [-0,03; 0,20]	ns	na



Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Eskalacja żylaków	1	77/74	1,92 [0,50; 7,40]	ns	0,04 [-0,04; 0,11]	ns	na
Pęknięcie żyłaków przetyku	1	22/23	1,05 [0,07; 15,70]	ns	0,002 [-0,12; 0,12]	ns	na
Uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego	1	55/60	0,84 [0,40; 1,76]	ns	-0,03 [-0,18; 0,11]	ns	na
Żółtaczka	2	95/96	<b>0,36 [0,14; 0,91]</b>	<b>0,03</b>	-0,05 [-0,26; 0,16]*	ns	na

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 20. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena pozostałych objawów choroby.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Ocena przebarwień na koniec badania	1	99/93	<b>-0,30 [-0,58; -0,02]</b>	<b>0,04</b>
Ocena żółtaków na koniec badania	1	99/93	-0,20 [-0,48; 0,08]	ns
Zmiana oceny samopoczucia wg VAS od wartości początkowych	1	22/24	-11,00 [-43,25; 21,25]	ns

\*wartości w pkt.

Tab. 21. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące.

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zapalenie stawów	1	63/62	1,48 [0,65; 3,36]	ns	0,06 [-0,07; 0,19]	ns	na
Zespół Sjögrena	1	63/65	0,62 [0,33; 1,16]	ns	-0,12 [-0,27; 0,03]	ns	na
Zespół Raynauda	1	64/67	1,57 [0,59; 4,16]	ns	0,05 [-0,06; 0,16]	ns	na
Zespół CRST	1	60/60	1,00 [0,21; 4,76]	ns	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
<b>Zdarzenia wyleczone</b>							
Zespół Sicca	1	31/27	1,74 [0,48; 6,30]	ns	0,08 [-0,10; 0,27]	ns	na
Zespół Raynauda	1	5/12	2,40 [0,46; 12,61]	ns	0,23 [-0,25; 0,71]	ns	na
Zapalenie stawów	1	7/9	1,29 [0,37; 4,53]	ns	0,10 [-0,38; 0,57]	ns	na
Zapalenie tarczycy	1	8/4	-	-	0,00 [-0,30; 0,30]	ns	na
<b>Zdarzenia nabycie</b>							
Zespół Sicca	1	79/70	1,11 [0,56; 2,20]	ns	0,02 [-0,11; 0,14]	ns	na
Zespół Raynauda	1	79/70	0,89 [0,18; 4,25]	ns	-0,005 [-0,07; 0,06]	ns	na
Zapalenie stawów	1	79/70	1,55 [0,47; 5,07]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Zapalenie tarczycy	1	79/70	0,15 [0,02; 1,20]	ns	<b>-0,07 [-0,14; -0,003]</b>	<b>0,04</b>	<b>14 [7; 334]</b>

Tab. 22. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie stanu histologicznego w skali I-IV	4	91/78	0,94 [0,72; 1,22]	ns	-0,03 [-0,16; 0,09]	ns	na
Pogorszenie stanu histologicznego w skali 0-18	1	50/45	<b>0,41 [0,22; 0,77]</b>	<b>0,005</b>	<b>-0,29 [-0,47; -0,11]</b>	<b>0,02</b>	<b>4 [3; 10]</b>
Brak zmian stanu histologicznego	2	109/91	0,95 [0,68; 1,32]	ns	-0,02 [-0,15; 0,11]	ns	na
Poprawa stanu histologicznego w skali I-IV	2	69/54	2,02 [0,91; 4,48]	ns	0,23 [-0,15; 0,62]*	ns	na
Poprawa stanu histologicznego w skali 0-18	1	50/45	<b>1,94 [1,15; 3,26]</b>	<b>0,01</b>	<b>0,27 [0,08; 0,46]</b>	<b>0,005</b>	<b>4 [3; 13]</b>
Progresja histologiczna o 2 stopnie	1	60/50	1,00 [0,32; 3,08]	ns	0,00 [-0,11; 0,11]	ns	na

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Osiągnięcie IV stopnia zaawansowania	1	22/24	1,16 [0,81; 1,67]	ns	0,11 [-0,15; 0,36]	ns	na

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. random effects model)

Tab. 23. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Ocena stopnia zaawansowania histologicznego na koniec badania w skali I-IV	2	71/74	-0,27 [-0,80; 0,26]	ns
Ocena histologiczna na koniec badania w skali 0-18	1	50/45	-1,90 [-3,55; -0,25]	0,02

\*wartości w pkt.

Tab. 24. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Podwojenie stężenia bilirubiny	2	137/124	0,26 [0,14; 0,51]	<0,0001	-0,21 [-0,30; -0,12]	<0,00001	5 [4; 9]
Poziom fosfatazy alkalicznej w normie	1	22/23	-	na	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
Poziom ALT i/lub AST w normie	1	22/23	24,00 [1,50; 384,18]	0,02	0,50 [0,29; 0,71]	<0,00001	2 [2; 4]
Poziom γ-glutamylotransferazy w normie	1	22/23	11,48 [0,67; 196,07]	ns	0,23 [0,04; 0,41]	0,02	5 [3; 23]
Stężenie bilirubiny <20 μmol/l	1	30/31	1,25 [0,89; 1,76]	ns	0,15 [-0,07; 0,38]	ns	na
Wzrost lub brak zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej	1	30/31	0,46 [0,25; 0,86]	0,01	-0,35 [-0,61; -0,10]	0,007	3 [2; 11]
Zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowej	1	30/31	2,01 [1,10; 3,69]	0,02	0,35 [0,10; 0,61]	0,007	3 [2; 11]
Dodatnie przeciwciała mitochondrialne (AMA)	1	99/93	0,93 [0,81; 1,06]	ns	-0,06 [-0,17; 0,05]	ns	na
Dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	1	99/93	0,84 [0,58; 1,21]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Dodatnie przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (SMA)	1	99/93	0,94 [0,31; 2,81]	ns	-0,004 [-0,07; 0,06]	ns	na

Tab. 25. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Stężenie bilirubiny, μmol/l	6	281/272	-8,95 [-14,93; -2,98]	0,003
Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l	7	269/259	-342,00 [-424,89; -259,10]	<0,00001
Aktywność ALT, IU/l	6	240/234	-28,59 [-49,21; -7,97]*	0,007
Aktywność AST, IU/l	6	259/251	-35,40 [-44,42; -26,37]	<0,00001
Aktywność γ-glutamylotransferazy, IU/l	5	230/226	-287,98 [-349,44; -226,51]	<0,00001
Aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, IU/l	1	10/8	-1,00 [-7,68; 5,68]	ns
Stężenie cholesterolu, mmol/l	6	274/270	-0,54 [-0,85; -0,23]	0,0006
Stężenie cholesterolu HDL, mmol/l	2	75/76	-0,02 [-0,31; 0,28]	ns
Stężenie cholesterolu LDL, mmol/l	1	30/31	-0,40 [-1,40; 0,60]	ns

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Stężenie trójglicerydów, mmol/l	1	30/31	0,00 [-0,35; 0,35]	ns
Stężenie albumin, g/l	4	246/241	0,32 [-0,51; 1,15]	ns
Stężenie prealbumin, g/l	1	24/27	0,00 [-0,05; 0,05]	ns
Stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano	1	<b>73/73</b>	<b>-970,00 [-1618,87; -321,13]</b>	<b>0,003</b>
Wskaźnik protrombinowy, %	2	172/166	1,17 [-1,16; 3,51]	ns
Wskaźnik trombinowy, %	1	30/31	-10,00 [-26,32; 6,32]	ns
Stężenie IgG, g/l	4	246/241	-1,15 [-2,51; 0,20]	ns
Stężenie IgA, g/l	4	246/241	0,11 [-0,31; 0,52]	ns
Stężenie IgM, g/l	6	<b>263/259</b>	<b>-1,65 [-2,37; -0,93]</b>	<b>&lt;0,00001</b>
Stężenie gamma globulin, g/l	2	117/117	-11,32 [-31,41; 8,77]*	ns
Stężenie hemoglobiny, g/dl	1	99/93	0,20 [-0,08; 0,48]	ns
Płytki krwi, n x10 <sup>9</sup> /l	1	99/93	14,00 [-9,60; 37,60]	ns
Stężenie karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I w surowicy, mmol/l	1	23/22	-0,10 [-1,27; 1,07]	ns
Stężenie karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I w surowicy, mmol/l	1	23/22	-2,00 [-37,07; 33,07]	ns
Stężenie aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III w surowicy, mmol/l	1	23/22	-1,10 [-4,50; 2,30]	ns
Stężenie peptydu prokolagenu typu III, ng/ml	1	<b>26/27</b>	<b>-4,50 [-8,65; -0,35]</b>	<b>0,03</b>
Złożony indeks biochemiczny	1	<b>44/44</b>	<b>-0,20 [-0,31; -0,09]</b>	<b>0,0002</b>

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

Tab. 26. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej.

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Zmiana stężenia bilirubiny, µmol/l	3	<b>96/93</b>	<b>-4,21 [-5,82; -2,61]</b>	<b>&lt;0,00001</b>
Zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej, IU/l	2	<b>66/62</b>	<b>-383,13 [-515,26; -251,00]</b>	<b>&lt;0,00001</b>
Zmiana aktywności ALAT, IU/l	2	<b>66/62</b>	<b>-27,53 [-49,10; -5,96]</b>	<b>0,01</b>
Zmiana aktywności AspAT, IU/l	1	<b>6/6</b>	<b>-61,88 [-121,69; -2,07]</b>	<b>0,04</b>
Zmiana aktywności γ-glutamylotransferazy, IU/l	2	<b>66/62</b>	<b>-335,80 [-439,72; -231,87]</b>	<b>&lt;0,00001</b>
Zmiana stężenia cholesterolu, mmol/l	2	<b>46/44</b>	<b>-1,55 [-2,17; -0,93]</b>	<b>&lt;0,00001</b>
Zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l	1	39/36	0,02 [-0,24; 0,28]	ns
Zmiana stężenia trójglicerydów, mg/dl	1	39/36	12,41 [-12,88; 37,70]	ns
Zmiana stężenia albumin, g/l	1	6/6	-1,52 [-6,33; 3,29]	ns
Zmiana wskaźnika protrombinowego, %	1	22/24	0,00 [-6,94; 6,94]	ns
Zmiana stężenia IgG, g/l	1	22/24	-0,70 [-4,06; 2,66]	ns
Zmiana stężenia IgM, g/l	1	22/24	0,30 [-0,84; 1,44]	ns

Tab. 27. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena ryzyka w skali Mayo.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Ocena ryzyka w skali Mayo na koniec badania	2	<b>103/104</b>	<b>-0,25 [-0,48; -0,02]</b>	<b>0,03</b>
Ocena ryzyka w skali Mayo – zmiana od wart. początkowych	1	<b>60/50</b>	<b>-0,63 [-0,87; -0,39]</b>	<b>&lt;0,00001</b>

\* wartości w pkt.

Tab. 28. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
Pogorszenie zwłóknienia	1	111/111	0,90 [0,64; 1,29]	ns	-0,04 [-0,16; 0,09]	ns	na
Pogorszenie zapalenia żyły wrotnej	1	111/111	0,96 [0,61; 1,53]	ns	-0,01 [-0,12; 0,10]	ns	na
Pogorszenie zapalenia zrazików	1	111/111	1,00 [0,70; 1,43]	ns	0,00 [-0,13; 0,13]	ns	na
Pogorszenie zwyrodnienia balonowatego	1	111/111	<b>0,50 [0,31; 0,81]</b>	<b>0,005</b>	<b>-0,17 [-0,28; -0,06]</b>	<b>0,03</b>	<b>6 [6; 18]</b>
Pogorszenie proliferacji przewodników	1	111/111	0,71 [0,44; 1,15]	ns	-0,08 [-0,19; 0,03]	ns	na
Pogorszenie deficytu dróg żółciowych	1	111/111	<b>0,65 [0,46; 0,92]</b>	<b>0,01</b>	<b>-0,16 [-0,29; -0,04]</b>	<b>0,01</b>	<b>7 [4; 28]</b>
Brak zmian zwłóknienia	1	111/111	1,06 [0,87; 1,29]	ns	0,04 [-0,09; 0,16]	ns	na
Brak zmian zapalenia żyły wrotnej	1	111/111	0,98 [0,74; 1,31]	ns	-0,01 [-0,14; 0,12]	ns	na
Brak zmian zapalenia zrazików	1	111/111	0,93 [0,70; 1,23]	ns	-0,04 [-0,17; 0,10]	ns	na
Brak zmian zwyrodnienia balonowatego	1	111/111	<b>1,25 [1,03; 1,52]</b>	<b>0,03</b>	<b>0,14 [0,02; 0,27]</b>	<b>0,02</b>	<b>7 [4; 51]</b>
Brak zmian proliferacji przewodników	1	111/111	1,20 [0,92; 1,58]	ns	0,09 [-0,04; 0,22]	ns	na
Brak zmian deficytu dróg żółciowych	1	111/111	1,25 [0,88; 1,77]	ns	0,08 [-0,05; 0,21]	ns	na
Poprawa zwłóknienia	1	111/111	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Poprawa zapalenia żyły wrotnej	1	111/111	1,03 [0,69; 1,54]	ns	0,01 [-0,11; 0,13]	ns	na
Poprawa zapalenia zrazików	1	111/111	1,22 [0,69; 2,15]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
Poprawa zwyrodnienia balonowatego	1	111/111	1,30 [0,60; 2,84]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Poprawa proliferacji przewodników	1	111/111	0,97 [0,63; 1,48]	ns	-0,01 [-0,13; 0,11]	ns	na
Poprawa deficytu dróg żółciowych	1	111/111	1,32 [0,84; 2,07]	ns	0,07 [-0,04; 0,19]	ns	na

Tab. 29. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna na koniec badania.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Ocena zapalenia żyły wrotnej	1	39/45	-0,23 [-0,61; 0,15]	ns
Ocena martwicy kęsowej	1	<b>39/45</b>	<b>-0,56 [-0,98; -0,14]</b>	<b>0,009</b>
Ocena martwicy płacikowej	1	39/45	-0,30 [-0,67; 0,07]	ns
Ocena proliferacji przewodników	1	39/45	-0,23 [-0,55; 0,09]	ns
Ocena cholestazy	1	39/45	-0,08 [-0,28; 0,12]	ns
Ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej	1	<b>39/45</b>	<b>0,23 [0,10; 0,36]</b>	<b>0,0003</b>

\*wartości w pkt.

Tab. 30. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD* [95%CI]	p
Zmiana oceny zapalenia żyły wrotnej	1	60/56	-0,11 [-0,26; 0,04]	ns
Zmiana oceny rozlania (ang. <i>spillover</i> ; liczba komórek zapalnych na granicy żyły wrotnej)	1	60/56	-0,06 [-0,20; 0,08]	ns
Zmiana oceny martwicy kęsowej	1	60/56	-0,04 [-0,13; 0,05]	ns
Zmiana oceny proliferacji dróg żółciowych	1	60/56	-0,04 [-0,20; 0,12]	ns
Zmiana oceny zwłóknienia żyły wrotnej	1	60/56	0,06 [-0,19; 0,31]	ns

\*wartości w pkt.

Tab. 31. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych.

Punkt końcowy	L. badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
Stężenie UDCA w surowicy, µmol/l	3	95/91	15,10 [10,48; 19,72]	<0,00001
Stężenie kwasu cholowego w surowicy, µmol/l	4	121/117	-4,02 [-7,00; -1,04]	0,008
Stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy, µmol/l	4	121/118	-2,95 [-5,74; -0,15]	0,04
Stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy, µmol/l	3	95/91	0,06 [-0,46; 0,57]	ns
Stężenie kwasu lithocholowego w surowicy, µmol/l	3	95/91	0,16 [-0,20; 0,52]*	ns
Stężenie kwasów żółciowych w surowicy, µmol/l	3	95/90	4,71 [-4,97; 14,40]	ns
Stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA, µmol/l	1	10/8	-10,24 [-24,05; 3,57]	ns
Udział kwasu cholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	-25,70 [-30,15; -21,26]	<0,00001
Udział kwasu chenodeoksycholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	-10,16 [-13,10; -7,23]	<0,00001
Udział kwasu dezoksycholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	-0,49 [-2,61; 1,63]	ns
Udział UDCA w kw. żółciowych, %	4	182/169	40,61 [32,24; 48,97]*	<0,00001
Udział kwasu lithocholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	0,22 [-0,02; 0,46]	ns
Udział kwasu sulfolithocholowego w kw. żółciowych, %	1	55/51	0,30 [-0,08; 0,68]	ns
Udział niezidentyfikowanych substancji w kw. żółciowych, %	1	55/51	-1,80 [-2,92; -0,68]	0,02
% sprzężenia kwasu cholowego z glicyną	1	55/51	17,00 [12,99; 21,01]	<0,00001
% sprzężenia kwasu chenodeoksycholowego z glicyną	1	55/51	17,00 [12,40; 21,60]	<0,00001
% sprzężenia kwasu lithocholowego z glicyną	1	55/51	15,00 [8,84; 21,16]	<0,00001

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

W żadnym z badań przedstawionych przez wnioskodawcę nie było różnic między grupami w liczbie zgonów oraz transplantacji. Jedynie w badaniu Vouristo 1995 łączna liczba zgonów lub transplantacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie UDCA jednak w metaanalizie wykonanej na podstawie 9 badań nie potwierdzono przewagi UDCA w tym punkcie końcowym.

W żadnym z włączonych do przeglądu badań nie badano jakości życia. W punktach końcowych dotyczących braku zmian oceny objawów choroby i poprawy oceny objawów choroby obserwowano przewagę UDCA w porównaniu z placebo. Jednak nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w punktach końcowych: pogorszenia oceny objawów choroby oraz subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 mies. po przerwaniu leczenia.

W badaniu Lindor 1994 w punkcie końcowym dotyczącym obecności żylaków przełyku obserwowano przewagę na korzyść UDCA. Jednak w punkcie końcowym dotyczącym rozwoju, krwawienia, eskalacji i pęknięcia żylaków przełyku nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W punkcie końcowym dotyczącym rozwinięcia marskości wątroby obserwowano istotną statystycznie przewagę na korzyść UDCA jedynie w parametrze RD, różnica nie była istotna statystycznie dla parametru RR. Dodatkowo, nie obserwowano różnic między grupami w punkcie końcowym dotyczącym dekompensacji marskości wątroby.

UDCA wykazuje przewagę w porównaniu z placebo w szeregu punktów końcowych dotyczących parametrów laboratoryjnych, w tym dotyczących stężenia bilirubiny.

Wyniki badań Poupon 1991, Vouristo 1995 i Lindor 1994 wskazują na istotną statystycznie przewagę UDCA w porównaniu z PLC w punktach końcowych dotyczących oceny ryzyka w skali Mayo<sup>2</sup>.

## Wskazanie: CFALD

Tab. 32. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry nielaboratoryjne.

Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	UDCA (N)	PLA* (N)	WMD [95% CI], p
Zmiana oceny SKS - względem wartości początkowej, punkty	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	3,00 [0,32; 5,68] p=0,0371
Masa ciała na koniec okresu obserwacji, kg	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	0,00 [-6,68; 6,68]

<sup>2</sup> Model Mayo jest matematycznym modelem pozwalającym oszacować przeżycie pacjenta na podstawie wieku pacjenta, stężenia bilirubiny w surowicy, stężenia albumin w surowicy, czasu protrombinowego w sekundach, obecności obrzęków obwodowych.

				p=ns
% wzrost masy ciała	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-4,20 [-13,48; 5,08] p=ns
Percentyl masy ciała na koniec okresu obserwacji	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	0,90 [-3,25; 5,05] p=ns
Grubość fałdu podłopatkowego na koniec okresu obserwacji, mm	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-0,50 [-4,72; 3,72] p=ns
Grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia na koniec okresu obserwacji, mm	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	-0,38 [-1,75; 0,99] p=ns
	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	
Obwód mięśni ramienia na koniec okresu obserwacji, mm	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	-0,53 [-2,28; 1,23] p=ns
	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	

\* w badaniu O'Brien 1992 zwyczajowe leczenie

Tab. 33. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.

Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	UDCA (N)	PLA** (N)	WMD [95% CI], p
Zmiana stężenia GGTP, mU/ml – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	-11,00 [-36,21; 14,21] p=ns
Stężenie GGTP na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-5,23 [-13,47; 3,02] p=ns
	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	
Zmiana stężenia 5-nukleotyduzy UI/I – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	-65,00 [-136,42; 6,42]
Stężenie 5-nukleotyduzy na koniec okresu obserwacji, UI/I – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-17,50 [-48,77; 13,77] p=ns
Zmiana stężenia AST, mU/ml – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	-14,00 [-39,16; 11,16] p=ns
Stężenie AST na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	3,29 [-5,34; 11,92] p=ns
	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	
Stężenie ALP na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-1,76 [-10,06; 6,54] p=ns
	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	
Zmiana stężenia ALT, mU/ml – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	-13,00 [-40,55; 14,55] p=ns
Stężenie ALT na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	19,34 [-66,56; 105,23] p=ns
	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	
Stężenie bilirubiny na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	4,10 [-3,60; 11,80] p=ns
Stężenie albumin na koniec okresu obserwacji, mg/dl – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-0,10 [-0,33; 0,12] p=ns
	Merli 1994, 6 m-cy	19	19	
Zmiana stężenia prealbumin, mg/dl – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	<b>-19,00 [-34,81; -3,19] p=0,0263</b>
Wskaźnik INR na koniec okresu obserwacji - średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	0,07 [-0,16; 0,30] p=ns
Zmiana dobowego wydalania tłuszczu, g – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	6,00 [-3,75; 15,75] p=ns
Liczba dostarczanych kcal/24h na koniec okresu obserwacji	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-244,00 [-1086,78; 598,78] p=ns
Białko dostarczane na koniec okresu obserwacji, g/24h	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	8,90 [-26,88; 44,68] p=ns
E45 na koniec okresu obserwacji, % – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-2,60 [-28,57; 23,37] p=ns
E60 na koniec okresu obserwacji, % – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-6,20 [-30,81; 18,41] p=ns
Wskaźnik eliminacji z osocza ICG na koniec okresu obserwacji, %/min – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	3,90 [-6,62; 14,42] p=ns
Wskaźnik retencji ICG po 20 min na koniec okresu obserwacji, %/min – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-1,00 [-12,26; 10,26] p=ns
Zmiana stężenia UDCA, μmol/l – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	<b>5,30 [1,90; 8,70] p=0,0051</b>
Stężenie UDCA na koniec okresu obserwacji, μmol/l – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	<b>1,00 [0,94; 1,06]* p&lt;0,0001</b>
Zmiana stężenia CA, μmol/l – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	3,40 [-2,20; 9,00] p=ns
Stężenie CA na koniec okresu obserwacji, μmol/l –	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-0,10 [-0,66; 0,46]



Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	UDCA (N)	PLA** (N)	WMD [95% CI], p
średnia (SD)				p=ns
Zmiana stężenia CDCA, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	15	13	-1,30 [-5,58; 2,98] p=ns
Stężeni CDCA na koniec okresu obserwacji, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	6	6	-0,10 [-0,33; 0,13] p=ns

\* do celów obliczeniowych założono SD na poziomie 0,05 (raportowane SEM =0,0); \*\* w badaniu O'Brien 1992 zwyczajowe leczenie

W 3 badaniach RCT włączonych do przeglądu nie raportowano wyników dotyczących śmiertelności i jakości życia. W badaniu Colombo 1996 w rocznym horyzoncie obserwacji raportowano istotnie różnice w zmianie oceny klinicznej w skali wg Shwachmana i Kulczyckiego. Należy przy tym zaznaczyć, że skala ta zawiera się w przedziale od 0 do 100 punktów. W grupie leczonej UDCA nie obserwowano pogorszenia stanu chorych, w grupie kontrolnej ocena na koniec badania była niższa o 3 punkty. Wyniki pojedynczych badań oraz metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla innych parametrów antropometrycznych.

Zmiana stężenia prealbumin była istotnie statycznie mniejsza w grupie chorych leczonych UDCA niż w grupie placebo. Wyniki pojedynczych badań oraz metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla innych parametrów laboratoryjnych.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań niepublikowanych i obserwacyjnych. W 2 badaniach (2-letnich) w których oceniano budowę histologiczną wątroby wykazano poprawę obrazu histologicznego, z wnioskami wskazującymi na większe korzyści ze stosowania UDCA u chorych i których leczenie zastosowano we wstępnej fazie choroby. We wszystkich długofalowych badaniach obserwacyjnych obserwowano normalizację lub istotny statystycznie spadek aktywności enzymów wątrobowych.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Wskazanie: PBC

Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA, PBC – zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ciężkie ZN, n (odsetek)	Inne niż ciężkie ZN, n (odsetek)
<b>Pares 2000</b>			
UDCA	99	0 (0)	9 (0,09)
PLA	93	0 (0)	6 (0,06)
<b>Poupon 1991</b>			
UDCA	73	0 (0)	1 (0,01) *
PLA	73	0 (0)	1 (0,01) *
<b>Battezzati 1993</b>			
UDCA	44	bd**	bd***
PLA	44	bd	bd
<b>Eriksson 1997</b>			
UDCA	60	4 (0,07) <sup>#</sup>	bd
PLA	56	0 (0)	bd
<b>Turner 1994</b>			
UDCA	22	0 (0)	bd
PLA	24	bd	bd
<b>Heathcote 1994</b>			
UDCA	111	bd	bd
PLA	111	bd	bd
<b>Lindor 1994</b>			
UDCA	89	bd	0 (0)
PLA	91	bd	0 (0)

brak wyników dla analizowanych punktów końcowych w badaniach: Hwang 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Combes 1995, Oka 1990 i Vouristo 1995; \* wykluczeni z badania z powodu mniejszych ZN; \*\* 1 chory przerwał leczenie z powodu wysypki skórnej; \*\*\*

biegunka u 4 pacjentów oraz mniejsze i przejściowe dolegliwości brzuszne; # przyczyny przerwania leczenia: biegunka, cholestaza, problemy ze snem i krwawienia z żyłaków; nie uwzględniam a kholowego zapalenia wątroby (1 chory).

**Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN	3	232/222	8,41 [0,46; 152,74]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
ZN inne niż ciężkie	4	372/368	1,04 [0,50; 2,17]	ns	0,002 [-0,03; 0,03]	ns	na

Metaanaliza wyników badań wykazała, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach UDCA i kontrolnej.

#### **Wskazanie: CFALD**

W badaniu Colombo 1996 nie raportowana ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie 12 miesięcznej obserwacji. Biegunkę i/lub przejściowy ból brzucha raportowano u 2 chorych leczonych UDCA i placebo. U 1 chorego w grupie UDCA raportowano gorączkę i ból brzucha, które nie wymagały leczenia ani zmiany schematu leczenia. W badaniu O'Brien 1992 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w trakcie obserwacji. W publikacji badania Merli 1994 nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa UDCA. W ramach analizy wszystkich dodatkowych dowodów naukowych włączonych do analizy (tj. badaniach z randomizacją oraz badaniach długofalowych) nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych, które mogłyby wpływać na ryzyko stosowania UDCA – zgodnie z wnioskami autorów publikacji leczenie było dobrze tolerowane.

#### **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

##### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Analitycy Agencji nie włączyli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego.

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

Informacje z ChPL dla leku Proursan:

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Proursan należy stosować pod nadzorem lekarza.

Parametry czynności wątroby - AspAT, A1AT i  $\gamma$ -GT należy kontrolować co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnej żółciowej marskości wątroby to monitorowanie umożliwi również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną żółciową marskością wątroby.

Produktu Proursan nie należy stosować, jeśli: pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złożów, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa.

#### Stosowanie w leczeniu zaawansowanej pierwotnej żółciowej marskości wątroby:

Bardzo rzadko obserwowano dekompensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać.



***Działania niepożądane***

W badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego. Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha. W trakcie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych. W trakcie leczenia ciężkiej pierwotnej marskości żółciowej wątroby obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku. Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka.

**EMA, FDA, URPL**

W dniu 10.09.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach EMA, FDA i URPL. Nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania kwasu ursodeoksycholowego.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wyniki 2 najnowszych przeglądów systematycznych dotyczących porównania UDCA z placebo lub z brakiem leczenia zarówno w populacji chorych na PBC jak i CFALD są zbieżne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

W przeglądzie Rudic 2012 który dotyczył zastosowania UDCA u chorych na PBC włączono badania włączono przez wnioskodawcę jak również niepublikowane wyniki z publikowanych i niepublikowanych badań randomizowanych. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla punktów końcowych dotyczących liczby zgonów oraz liczby zgonów lub transplantacji. Wśród wniosków z przeglądu wskazuje się na słabość metodologiczną części badań włączonych do analizy, brak wpływu na śmiertelność i śmiertelność lub przeszczep wątroby oraz poprawę parametrów laboratoryjnych i histologicznych wątroby u pacjentów przyjmujących UDCA.

Wg przeglądu Cochrane 2014, skuteczność UDCA w populacji chorych na CFALD pozostaje nierozstrzygnięta. Do przeglądu włączono 3 badania RCT (badania Colombo 1996, Merli 1994, O'Brien 1992), uwzględniono zarówno publikowane jak i niepublikowane wyniki tych badań. Autorzy przeglądu wskazują na słabość metodologiczną włączonych badań. Wśród wniosków przeglądu autorzy wskazują na brak znaczącego wpływu leczenia UDCA na pacjentów z mukowiscydozą. Wykazano jedynie wpływ UDCA na normalizację podwyższonych parametrów dotyczących enzymów wątrobowych w porównaniu z placebo.

Należy mieć na uwadze ograniczenia niektórych badań włączonych do przeglądu (m. in: niska ocena w skali Jadad, mało liczne grupy pacjentów, nieadekwatny czas obserwacji, brak raportowania istotnych klinicznie punktów końcowych), które mogą wpływać na wiarygodność wyników analizy.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

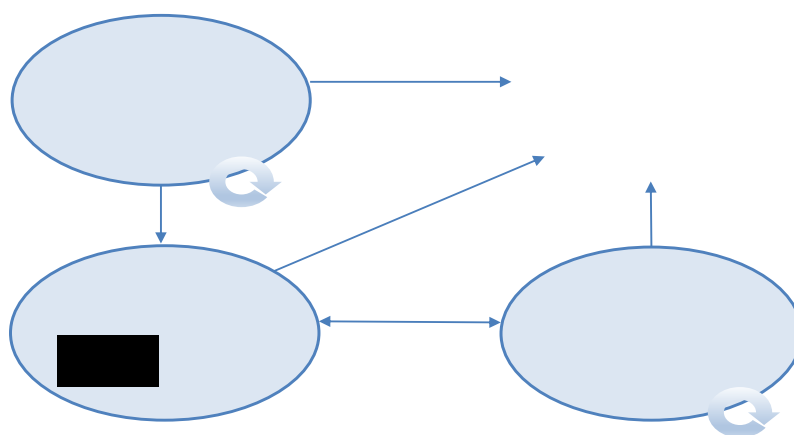
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania kwasu ursodeoksycholowego (lek Proursan) w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie (CFALD).

Dla PBC wykonano analizę użyteczności kosztów, porównującą stosowanie Proursanu z placebo, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta). Wnioskodawca przedstawił model Markowa, którego schemat przedstawiono na rysunku poniżej. Horyzont analizy wynosi 46 lat – do osiągnięcia przez pacjentów 100 lat (w momencie zakończenia modelu żyje ok. 0,5% pacjentów).



Rysunek 1. Struktura modelu Markowa dla PBC

Dla CFALD wnioskodawca przedstawił koszt uzyskania 1 pkt. w skali Schwachmana i Kulczyckiego.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W PBC dane na temat skuteczności klinicznej w zakresie odsetka transplantacji i śmiertelności oparto na badaniach Pares 2000, Lindor 1994 i Heathcote 1994.

W CFALD różnice w skuteczności klinicznej za badaniem Colombo 1996.

##### Uwzględnione koszty

W modelu dla PBC uwzględniono koszty Proursanu, koszty transplantacji i opieki potransplantacyjnej, koszty zdarzeń niepożądanych i monitorowania pacjentów.

W CFALD uwzględniono koszty Proursanu.

##### Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie Bondini 2007 i Younossi 2000 dla stanu stabilnego (PBC we wczesnym stadium), za Ratcliffe 2002 i Bryan 1998 dla stanów transplantacja i „po transplantacji”.

**Dyskontowanie**

3,5 % dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****Tab. 36. Wyniki analizy podstawowej – PBC**

Parametr	Proursan	placebo
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	106 988,36	104 904,64
Koszt inkrementalny [zł]	2 083,72	
Efekt [QALY]	9,14	8,83
Efekt inkrementalny [QALY]	0,31	
ICUR [zł/QALY]	6730,55	
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	97 979,09	101 899,49
Koszt inkrementalny [zł]	-3 920,39	
Efekt [QALY]	9,14	8,83
Efekt inkrementalny [QALY]	0,31	
ICUR [zł/QALY]	Proursan dominujący (tańszy i skuteczniejszy)	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Proursanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej, a tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania Proursan vs placebo wyniósł 6731 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Z perspektywy NFZ Proursan jest interwencją dominującą.

**Tab. 37. Wyniki analizy podstawowej – CFALD**

Parametr	Proursan	placebo
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	1 114,18	0
Koszt inkrementalny [zł]	1 114,18	
Efekt [pkt. skali SKS]	brak zmian	pogorszenie o 3 pkt.
Efekt inkrementalny [pkt. skali SKS]	-3	
ICER [zł/pkt. skali SKS]	371,39	
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	779,90	0
Koszt inkrementalny [zł]	779,90	
Efekt [pkt. skali SKS]	brak zmian	pogorszenie o 3 pkt.
Efekt inkrementalny [pkt. skali SKS]	-3	
ICER [zł/pkt. skali SKS]	259,97	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Proursanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICER dla porównania Proursan vs placebo wyniósł z perspektywy wspólnej 371 zł za poprawę o 1 pkt w skali SKS, a z perspektywy NFZ 260 zł za poprawę o 1 pkt w skali SKS. Wartość tej nie można porównać z progiem opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, ponieważ próg określono dla efektów wyrażonych w latach życia lub latach życia w pełnym zdrowiu.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### PBC

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 302,74 zł z perspektywy NFZ i 301,91 zł z perspektywy wspólnej<sup>4</sup>. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Powyższe ceny progowe oszacowano zgodnie z art. 35 ust. 5. pkt 4.

### CFALD

Wnioskodawca nie oszacował cen progowych. Z uwagi na charakter porównania, tj. oszacowanie kosztu uzyskania 1 pkt. w skali Schwachmana i Kulczyckiego, cena progowa nie może zostać wyznaczona na podstawie obliczonego ICER (art. 35 ust. 5. pkt 4).

### Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W opinii analityków Agencji **nie można jednoznacznie stwierdzić**, czy zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W obydwu wnioskowanych wskazaniach wnioskodawca wskazał badania RCT, w których wykazano istotną statystycznie wyższość Proursanu nad placebo. Nie jest jednak jasne czy wykazana wyższość przekłada się na klinicznie istotną przewagę Proursanu. We wskazaniu PBC Proursan nie wykazał istotnej statystycznie wyższości nad placebo w metaanalizie badań RCT, w zakresie liczby transplantacji i liczby zgonów, tj. dla parametrów skuteczności, na których opiera się analiza ekonomiczna wnioskodawcy. Natomiast we wskazaniu CFALD przewaga Proursanu ogranicza się do uniknięcia pogorszenia stanu pacjenta średnio o 3 pkt. w skali SKS (zakres oceny 20-100 pkt.).

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wykonawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości sprawdzając podstawowe parametry modelu, takie jak koszty, skuteczność, użyteczności stanów zdrowia oraz stopy dyskontowe. Zdaniem wnioskodawcy analiza wrażliwości potwierdza stabilność otrzymanych wyników. Wydaje się jednak, że analiza wrażliwości wnioskodawcy została przeprowadzona zbyt pobieżnie, co skutkuje nieuzasadnionymi wnioskami względem użyteczności kosztowej Proursanu. Alternatywne oszacowania zaprezentowano w podrozdziale 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tab. 38. 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?	TAK	-

<sup>3</sup> 119 577 zł/QALYG(LYG)

<sup>4</sup> Przy tych cenach opłatność pacjenta to ryczałt. Wg oszacowania wnioskodawcy, przy założeniu odpłatność 30% (niezgodnie z art. 14 ustawy o refundacji), cena progowa z perspektyw NFZ wynosi 442,12 zł.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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/NIE	W PBC analiza użyteczności kosztów. W CFALD analiza efektywności kosztów – oszacowano koszt uniknięcia pogorszenia o 1 pkt w skali SKS.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W analizie ekonomicznej skuteczność kliniczną Proursanu modelowano na podstawie nieistotnych statystycznie różnic w liczbie transplantacji i zgonów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W PBC horyzont dożywni, pozwalający na ocenę wszystkich kosztów i efektów zdrowotnych w rozpatrywanych populacjach. W CFALD horyzont roczny, równy długości okresu obserwacji w badaniu Colombo 1996.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Analiza jednokierunkowa.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu i technika analityczna w PBC poprawna. Mając jednak na uwadze wyniki analizy skuteczności analiza ekonomiczna powinna opierać się na modelowaniu wpływu zmiany stężenia bilirubiny na przeżycie i liczbę transplantacji, np. poprzez ocenę w skali Mayo i w skali Childa-Pugha.

Biorąc pod uwagę ograniczone dowody naukowe w CFALD, porzucenie na analizie efektywności kosztów jest prawidłowe.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Zdaniem analityków Agencji istnieją uzasadnione wątpliwości co do istotności klinicznej wykazanych różnic (patrz argumenty przywołane w podrozdziale 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*, akapit dotyczący art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji). Zachodzi konieczność przeprowadzenia obliczeń własnych.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu wprowadzono wartości zerowe do modelu oraz przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. W odnalezionych przez wnioskodawcę analizach ekonomicznych w PBC stwierdzono, że terapia UDCA jest terapią dominującą względem placebo. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

We wskazaniu PBC Prousan nie wykazał istotnej statystycznie wyższości na placebo w metaanalizie badań RCT, w zakresie liczby transplantacji i liczby zgonów, tj. dla parametrów skuteczności, na których opiera się analiza ekonomiczna wnioskodawcy. W związku z tym zdecydowano się przedstawić scenariusz podstawowy zakładający brak różnic w prawdopodobieństwie transplantacji i zgonu oraz scenariusze skrajne, zakładające skrajne różnice w skuteczności Prousanu (na podstawie 95% CI dla prawdopodobieństwa wg rozkładu beta). Parametry dotyczące bezpieczeństwa przyjęto na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej (jak w wariancie D analizy wrażliwości wnioskodawcy).

Tab. 39. Parametry skuteczności użyte w analizie AOTMiT– PBC

Nazwa parametru w modelu wnioskodawcy	Prousan	placebo	Źródło
<b>Scenariusz podstawowy - brak różnic w skuteczności</b>			
transplantacja	2,21%		średnia na podstawie wszystkich badań i grup (Prousanu i placebo)
śmiertelność w populacji PBC	2,13%		
<b>Analiza wrażliwości - maks. przewaga Prousanu</b>			
transplantacja	0,13%	7,07%	dolna granica 95% CI dla Prousanu, górna dla placebo
śmiertelność w populacji PBC	0,20%	6,50%	
<b>Analiza wrażliwości - min. przewaga Prousanu</b>			
transplantacja	6,15%	0,24%	górna granica 95% CI dla Prousanu, dolna dla placebo
śmiertelność w populacji PBC	5,43%	0,28%	

Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej wg AOTMiT, brak różnic w skuteczności – PBC

Parametr	Prousan	placebo
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	110 176,62	89 392,95
Koszt inkrementalny [zł]	20 783,68	
Efekt [QALY]	9,15	9,15
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00	
ICUR [zł/QALY]	Prousan droższy, brak różnic w efektach zdrowotnych	
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	101 129,68	86 615,27
Koszt inkrementalny [zł]	14 514,41	
Efekt [QALY]	9,15	9,15
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00	
ICUR [zł/QALY]	Prousan droższy, brak różnic w efektach zdrowotnych	

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym AOTMiT stosowanie Prousanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest droższe, przy porównywalnych efektach. Wynik jest niezależny od przyjętej perspektywy.

Przy oszacowanej różnicy kosztów maksymalna cena zbytu netto leku, przy której koszt terapii Prousanem jest nie wyższy niż koszt terapii placebo, wynosi 1,01 zł z perspektywy wspólnej i 1,20 zł z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.



Tab. 41. Wyniki analizy wrażliwości wg AOTMiT, maks. przewaga Proursanu – PBC

Parametr	Proursan	placebo
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	42 100,22	160 532,41
Koszt inkrementalny [zł]	-118 432,19	
Efekt [QALY]	11,50	6,97
Efekt inkrementalny [QALY]	4,53	
ICUR [zł/QALY]	Proursan dominujący (tańszy i skuteczniejszy)	
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	31 746,88	156 178,73
Koszt inkrementalny [zł]	-124 431,86	
Efekt [QALY]	11,50	6,97
Efekt inkrementalny [QALY]	4,53	
ICUR [zł/QALY]	Proursan dominujący (tańszy i skuteczniejszy)	

Zgodnie ze scenariuszem maksymalnym AOTMiT stosowanie Proursanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest tańsze i skuteczniejsze – Proursan jest terapią dominującą. Wynik jest niezależny od przyjętej perspektywy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w scenariuszu maksymalnym wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2663,20 zł z perspektywy NFZ i 2672,81 zł z perspektywy wspólnej<sup>6</sup>. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Powyższe ceny progowe oszacowano zgodnie z art. 35 ust. 5. pkt 4.

Tab. 42. Wyniki analizy wrażliwości wg AOTMiT, min. przewaga Proursanu – PBC

Parametr	Proursan	placebo
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	167 130,47	17 482,48
Koszt inkrementalny [zł]	149 648,00	
Efekt [QALY]	7,32	11,37
Efekt inkrementalny [QALY]	-4,05	
ICUR [zł/QALY]	Proursan zdominowany (droższy i mniej skuteczny)	
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	159 057,08	16 116,92
Koszt inkrementalny [zł]	142 940,16	
Efekt [QALY]	7,32	11,37
Efekt inkrementalny [QALY]	-4,05	
ICUR [zł/QALY]	Proursan zdominowany (droższy i mniej skuteczny)	

<sup>5</sup> 119 577 zł/QALYG(LYG)

<sup>6</sup> Przy tych cenach opłatność pacjenta to ryczałt.

Zgodnie ze scenariuszem minimalnym AOTMiT stosowanie Proursanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest droższe i mniej skuteczne – Proursan jest terapią zdominowaną. Wynik jest niezależny od przyjętej perspektywy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w scenariuszu minimalnym wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, nie istnieje, tj. cena progowa Proursanu musiałaby być mniejsza od zera.

#### 5.4. Komentarz Agencji

W odnalezionych przez wnioskodawcę analizach ekonomicznych w PBC (Boberg 2013, Pasha 1999) stwierdzono, że terapia UDCA jest terapią dominującą względem placebo. Należy zwrócić uwagę, że autorzy analizy Boberg 2013 wskazują na dyskusyjną skuteczność UDCA.

We wskazaniu PBC Proursan nie wykazał istotnej statystycznie wyższości na placebo w metaanalizie badań RCT, w zakresie liczby transplantacji i liczby zgonów, tj. dla parametrów skuteczności, na których opiera się analiza ekonomiczna wnioskodawcy. W obliczeniach własnych AOTMiT wskazują, że Proursan jest prawdopodobnie terapią droższą, o porównywalnej skuteczności, a w wariantach skrajnych dominującą lub zdominowaną.

---

<sup>7</sup> 119 577 zł/QALYG(LYG)

## 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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, UDCA) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD) oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Proursan ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Kwas ursodeoksycholowy kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej w związku z brakiem spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy, ponieważ nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do UDCA, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy nie znajduje zastosowania.

Kwas ursodeoksycholowy kwalifikuje się do kategorii odpłatności dla pacjenta: 30%.

Przy odpłatności 30% dla pacjenta [redacted] koszt dla NFZ wyniesie [redacted]

W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

W przypadku CFALD wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest szersza niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Proursan, zgodnie z którą UDCA w postaci kapsułek wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla UDCA w postaci zawiesiny doustnej).

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki finansowe dla budżetu NFZ oraz NFZ i pacjenta łącznie dla dwóch scenariuszy:

- **scenariusza istniejącego**, zakładającego brak finansowania UDCA w docelowej populacji chorych – stosowanie preparatów UDCA z odpłatnością 100%.

Kwas ursodeoksycholowy jest obecnie stosowany we wnioskowanych wskazaniach, przy czym koszt terapii w całości ponoszony jest przez pacjenta (brak refundacji UDCA przez NFZ; nie uwzględniono grup pacjentów przewidzianych w Art. 46 Ustawy o świadczeniach którzy mogą otrzymywać niektóre leki bezpłatnie).

Kwas ursodeoksycholowy może być stosowany u co najmniej 24 547 chorych, natomiast obecnie stosowany jest przez 16 861 chorych, tj. maksymalnie 69% chorych wymagających leczenia UDCA.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto, że obecnie UDCA leczonych jest 50% pacjentów z CFALD i PBC w początkowym stadium, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 30% i 70%.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania UDCA ze środków publicznych w docelowej populacji chorych – 50% chorych w ramach scenariusza istniejącego przyjmuje UDCA dostępny w aptece przy odpłatności 100%, natomiast pozostali chorzy nie przyjmują aktywnego leczenia farmakologicznego.

- **scenariusza nowego**, zakładającego finansowanie UDCA w docelowej populacji chorych – stosowanie preparatu Proursan z odpłatnością 30%.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy przyjęto, że 80% chorych w I roku i 90% chorych w II roku będzie leczonych preparatem Proursan w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej (odpłatność 30%).

W scenariuszu nowym nie uwzględniono innych preparatów UDCA (np. Ursocam, Ursofalk i Ursopol), które będą mogły wejść w przyszłości do wykazu leków refundowanych na zasadach zgodnych z warunkami dla leków generycznych. Zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej, urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika, tj. o co najmniej 25%, co jest założeniem konserwatywnym bezpiecznym z punktu widzenia płatnika publicznego.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- odsetek pacjentów z PBC w początkowym stadium;
- wysycenie rynku UDCA;
- masa ciała i dawkowanie leku.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Przeprowadzono również analizy w scenariuszach skrajnych: minimalnym, w którym przyjęto najniższe wartości populacji docelowej oszacowane na podstawie opinii ekspertów oraz maksymalnym, w którym przyjęto najwyższe.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W oszacowaniu docelowej populacji chorych oraz masy ciała pacjentów wykorzystano opinie dwóch polskich ekspertów klinicznych z doświadczeniem w leczeniu mukowiscydozy oraz chorób wątroby (szczegółowe dane w AWB).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia preparatów kwasu ursodeoksycholowego.

W celu oszacowania zużycia leku, przyjęto schematy dawkowania zgodne z ChPL z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów oszacowanej na podstawie odczytu z siatek centylowych oraz badań klinicznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Zgodnie z ChPL u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Wówczas należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (co tydzień o jedną kapsułkę) do uzyskania zalecanej dawki. W związku z tym, założenie przyjęcia przez chorych wszystkich rekomendowanych dawek UDCA (brak uwzględnienia zmniejszania dawki) oraz przyjęcia przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawki) powoduje przeszacowanie kosztów stosowania leku, a tym samym stanowi konserwatywne założenie analizy.

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii dwóch ekspertów (1. ekspert oszacował populację w CFALD, 2. w PBC), danych GUS oraz analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr AOTM-OT-4351-7/2013 – [ ] chorych z CFALD i [ ] chorych z PBC w początkowym stadium;
- w scenariuszu istniejącym założono stosowanie obecnie dostępnych w aptece preparatów UDCA z odpłatnością 100% - preparaty Proursan i Ursofalk w CFALD (zgodnie z ChPL Ursocam i Ursopol nie są zarejestrowane w leczeniu CFALD) oraz Proursan, Ursocam, Ursofalk i Ursopol w PBC (zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL leków);

- w scenariuszu nowym założono stosowanie wyłącznie preparatu Proursan z odpłatnością 30% - mając na uwadze prawdopodobne wprowadzenie pozostałych preparatów UDCA do wykazu leków refundowanych, jako odpowiedników leku Proursan, jest to założenie konserwatywne, bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego;
- wysycenie rynku UDCA w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie rocznej liczebności populacji, w której UDCA jest obecnie stosowany (dane Wnioskodawcy) w stosunku do rocznej liczebności populacji, w której UDCA może być zastosowany (opinie ekspertów, dane GUS i AOTMiT (AOTM-OT-4350-26/2014, AOTM-OT-4351-7/2013) na 50%;
- wysycenie rynku UDCA w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na 80% w I roku i 90% w II roku analizy;
- dawki dobowe w zależności od wskazania oszacowano przyjmując schematy dawkowania zgodne z ChPL [1] oraz masę ciała na podstawie odczytu z siatek centylowych (757 mg/d w CFALD) oraz badania Boberg 2013 (961 mg/d w PBC);
- w analizie uwzględniono koszty nabycia UDCA zgodnie z danymi Indeksu Leków Medycyny Praktycznej po uwzględnieniu w rynku poszczególnych opakowań (scenariusz istniejący: 0 PLN [CFALD] i 0 PLN [PBC] oraz 4,48 PLN [CFALD] i 5,97 PLN [PBC]) oraz danymi Wnioskodawcy [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta);
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (compliance 100%) i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 43. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.**

Parametr	Wartość	Źródło danych
Liczebność populacji docelowej, I i II rok analizy		
CFALD	[redacted]	AOTM-OT-4351-7/2013, opinia eksperta
PBC	[redacted]	GUS, opinia eksperta
Wysycenie rynku UDCA, %, I i II rok analizy		
scenariusz istniejący	[redacted]	dane Wnioskodawcy, opinia ekspertów, GUS, AOTM-OT-4350-26/2014, AOTM-OT-4351-7/2013
scenariusz nowy	[redacted]	dane Wnioskodawcy
PDD (masa ciała, kg; dawkowanie, mg/kg mc./d)		
CFALD	757 (37,9; 20)	AOTM-OT-4351-7/2013, siatki centylowe, ChPL Proursan
PBC	961 (66,3; 14,5)	Boberg 2013, ChPL Proursan
Koszty zakupu leków, scenariusz istniejący, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/PDD		
CFALD (Proursan [100 i 50 kaps.], Ursofalk)	0,00/4,48	Indeks Leków Medycyny Praktycznej, dane Wnioskodawcy
PBC (Proursan [100 i 50 kaps.], Ursocam, Ursofa k, Ursopol)	0,00/5,97	Indeks Leków Medycyny Praktycznej, dane Wnioskodawcy
Koszty zakupu leków, scenariusz nowy, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/PDD		
CFALD (Proursan [90 kaps.])	[redacted]	dane Wnioskodawcy
PBC (Proursan [90 kaps.])	[redacted]	dane Wnioskodawcy

Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 44. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy.**

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
		Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
1A	% pacjentów z PBC w początkowym stadium	■	opinia eksperta	60%	-10%, zał. arbitralne
1B				80%	+10%, zał. arbitralne
2A	wysycenie rynku UDCA w scenariuszu istniejącym	■	dane Wnioskodawcy, opinia ekspertów, GUS, AOTM-OT-4350-26/2014, AOTM-OT-4351-7/2013	■	dane Wnioskodawcy, opinia ekspertów, GUS, AOTM-OT-4350-26/2014, AOTM-OT-4351-7/2013
2B				■	
3A	wysycenie rynku UDCA w scenariuszu nowym	■	dane Wnioskodawcy	■	-10%, zał. arbitralne
3B				■	+10%, zał. arbitralne
4A	masa ciała i dawkowanie	37,9 kg i 20 mg/kg mc. (CFALD) 66,3 kg i 14,5 mg/kg mc. (PBC)	siatki centylowe, ChPL Proursan Boberg 2013, ChPL Proursan	33,4 kg i 20 mg/kg mc. (CFALD)	Colombo 1996, ChPL Proursan Boberg 2013, ChPL Proursan
4B				54,4 kg i 12 mg/kg mc. (PBC)	
				37,9 kg i 30 mg/kg mc. (CFALD)	siatki centylowe, ChPL Proursan Boberg 2013, ChPL Proursan
				78,2 kg i 16 mg/kg mc. (PBC)	

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tab. 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	CFALD: ■ PBC: ■ Łącznie: ■	CFALD: ■ PBC: ■ Łącznie: ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	10 351	10 351
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	5 184	5 832

**Tab. 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty wnioskowanego leku	CFALD: 0 PBC: 0 Łącznie: 0	CFALD: 0 PBC: 0 Łącznie: 0
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku	CFALD: 396 452 PBC: 7 260 546 Łącznie: 7 656 998	CFALD: 446 008 PBC: 8 168 115 Łącznie: 8 614 123
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	CFALD: 396 452 PBC: 7 260 546 Łącznie: 7 656 998	CFALD: 446 008 PBC: 8 168 115 Łącznie: 8 614 123

CFALD

Wprowadzenie refundacji preparatu Proursan będzie wiązać się z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 396,5 tys. PLN i 446,0 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

PBC

Wprowadzenie refundacji preparatu Proursan będzie wiązać się z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 7,3 mln PLN i 8,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

CFALD i PBC łącznie

Wprowadzenie refundacji preparatu Proursan będzie wiązać się z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 7,7 mln PLN i 8,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tab. 47. 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?	TAK	-
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	Do produktów leczniczych wnioskodawca zaliczył: Ursocam, Ursofalk, Ursopol i Proursan. Tymczasem wg Informatora o Lekach na stronie <a href="http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search">http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search</a> , dopuszczonych do obrotu jest również: 2 prezentacje Proursanu, 2 prezentacje Ursocamu, 2 prezentacje Ursofalku, 1 prezentacja Ursopolu oraz 8 prezentacji produktu leczniczego Ursodeoxycholic acid Strides. Wnioskodawca wykorzystał w analizie dane pochodzące ze strony Indeks Leków Medycyny Praktycznej, a tam nie figurują wszystkie dopuszczone do obrotu preparaty UDCA. To ograniczenie nie ma jednak wpływu na zmianę wnioskowania, bowiem koszt zakupu leków spoczywa obecnie na pacjencie i nie jest obciążeniem dla budżetu NFZ. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż następstwem pozytywnej rekomendacji dla Proursanu może być złożenie przez podmioty kolejnych wniosków refundacyjnych dla odpowiedników, co wpłynie na obniżenie ceny leków (zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej, rządowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% rządowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL wnioskodawcy wskazano placebo (lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego) jako jedyny komparator, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się inne produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy. Jest to właściwe podejście gdyż jest to jedyna substancja stosowana we wnioskowanych wskazaniach.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Ze względu na fakt, iż otrzymane dane NFZ obejmują jedynie pulę zrefundowanych opakowań leku (grupa pacjentów określona w Art. 46 Ustawy o świadczeniach) a wnioskodawca przedstawił dane liczbowe obejmujące także pacjentów, którzy nabywają lek z odpłatnością 100% nie jest możliwe wiarygodne porównanie tych danych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Omówienie w rozdziale 6.1.1 <i>Opis modelu wnioskodawcy</i> analizy wpływu na budżet.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie w rozdziale 6.1.1 <i>Opis modelu wnioskodawcy</i> analizy wpływu na budżet.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości: analizy scenariuszy skrajnych uwzględniających minimalną i maksymalną populację docelową oraz analizę wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń: odsetka pacjentów z PBC w początkowym stadium, wysycenia rynku UDCA oraz masy ciała i dawkowania leku. W opinii analityka należałoby również rozważyć przetestowanie innych wartości współczynnika compliance, gdyż wnioskodawca zastosował uproszczone założenie o compliance na poziomie 100%.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Z danych NFZ wynika, iż w 2014 r. rozpoznano 1 699 pacjentów z pierwotną marskością żółciową (PBC) (ICD10 K74.3), natomiast wnioskodawca oszacował roczną populację docelową w przypadku PBC na [ ] pacjentów w analizie podstawowej. Biorąc pod uwagę, że wskazanie wnioskowane jest ograniczone do początkowego stadium choroby, to wartość przedstawiona przez wnioskodawcę jest wyższa od tej wynikającej z danych od NFZ.

Wg jednej z opinii eksperta Agencji, lek Proursan po wprowadzeniu na listę leków refundowanych byłby stosowany u 1 000 pacjentów z mukowiscydozą, jest to wartość dwukrotnie większa od tej oszacowanej przez wnioskodawcę, tj. [ ] pacjentów. Jednocześnie wartość ta odbiega od liczby rozpoznań pochodzącej z danych NFZ (w 2014 roku rozpoznano 1 879 pacjentów ze zwłóknieniem wielotorbielowatym) i mające na uwadze, że zaburzenia wątrobowe mogą występować maksymalnie u 8% pacjentów (opinia eksperta Agencji), to oszacowanie wnioskodawcy może być zawyżone.

Do produktów leczniczych obecnie stosowanych we wnioskowanych wskazaniach wnioskodawca zaliczył: Ursocam, Ursofalk, Ursopol i Proursan, tymczasem wg Informatora o Lekach na stronie <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>, do obrotu dopuszczone są inne produkty lecznicze zawierające UDCA.

W scenariuszu nowym nie uwzględniono innych preparatów UDCA (np. Ursocam, Ursofalk i Ursopol), które będą mogły wejść w przyszłości do wykazu leków refundowanych na zasadach zgodnych z warunkami dla leków generycznych (następstwo pozytywnej rekomendacji dla Proursanu). Konsekwencją wejścia nowych produktów zawierających UDCA będzie obniżenie ceny leków. Takie założenie można uznać za bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego

Wnioskowana kategoria odpłatności tj. 30% w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla tej kategorii odpłatności w art. 14 ustawy o refundacji (szczegóły w rozdziale 6.1.1 *Opis modelu wnioskodawcy*).

Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 6.1.1 *Opis modelu wnioskodawcy*, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### **Wyniki w scenariuszu minimalnym i maksymalnym**

W scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [ ] chorych, w tym [ ] chorych z CFALD i [ ] chorych z PBC.

W scenariuszu maksymalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [redacted] chorych, w tym [redacted] chorych z CFALD i [redacted] chorych z PBC.

**Tab. 48. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku – scenariusze.**

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
CFALD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PBC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>SUMA</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 49. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny.**

	I rok – sc. podst.	I rok – sc. min.	II rok – sc. podst.	II rok – sc. min.
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>				
CFALD, PLN	0	0	0	0
PBC, PLN	0	0	0	0
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	0	0	0	0
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>				
CFALD, PLN	396 452	240 703	446 008	270 791
PBC, PLN	7 260 546	4 840 364	8 168 115	5 445 410
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	7 656 998	5 081 067	8 614 123	5 716 201
<b>RÓŻNICA</b>				
CFALD, PLN	396 452	240 703	446 008	270 791
PBC, PLN	7 260 546	4 840 364	8 168 115	5 445 410
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	7 656 998	<b>5 081 067</b>	8 614 123	<b>5 716 201</b>

**Tab. 50. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny.**

	I rok – sc. podst.	I rok – sc. maks.	II rok – sc. podst.	II rok – sc. maks.
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>				
CFALD, PLN	0	0	0	0
PBC, PLN	0	0	0	0
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	0	0	0	0
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>				
CFALD, PLN	396 452	552 201	446 008	621 226
PBC, PLN	7 260 546	9 680 729	8 168 115	10 890 820
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	7 656 998	10 232 930	8 614 123	11 512 046
<b>RÓŻNICA</b>				
CFALD, PLN	396 452	552 201	446 008	621 226
PBC, PLN	7 260 546	9 680 729	8 168 115	10 890 820
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	7 656 998	<b>10 232 930</b>	8 614 123	<b>11 512 046</b>

#### CFALD

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji Proursanu w scenariuszu minimalnym oszacowano na 240,7 tys. PLN i 270,8 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji Proursanu w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 552,2 mln PLN i 621,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### PBC

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji Proursanu w scenariuszu minimalnym oszacowano na 4,8 mln PLN i 5,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji Proursanu w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 9,7 mln PLN i 10,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### CFALD i PBC łącznie

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji Proursanu w scenariuszu minimalnym oszacowano na 5,1 mln PLN i 5,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji Proursanu w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 10,2 mln PLN i 11,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 34% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

#### **Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości**

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w *Tab. 44. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy*. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

**Tab. 51. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości.**

Scenariusz	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
<b>Podstawowy (BC)</b>	<b>7 656 998</b>	-	<b>8 614 123</b>	-
1A	6 619 777	-14%	7 447 250	-14%
1B	8 694 219	+14%	9 780 997	+14%
2A	7 656 998	0%	8 614 123	0%
2B	7 656 998	0%	8 614 123	0%
3A	6 699 874	-13%	7 656 998	-11%
3B	8 614 123	+13%	9 571 248	+11%
4A	5 279 872	-31%	5 939 856	-31%
4B	10 044 302	+31%	11 299 839	+31%

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania UDCA w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana PDD (zmiana o 31% względem scenariusza podstawowego). Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 4A, zgodnie z którym przyjęto minimalną PDD – 5,3 mln PLN i 5,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 4B, zgodnie z którym przyjęto maksymalną PDD – 10,0 mln PLN i 11,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zmniejszenie i zwiększenie odsetka chorych w początkowym stadium PBC o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 14% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmiana udziału w rynku UDCA w scenariuszu istniejącym spowodowała brak zmiany dodatkowych obciążeń budżetowych, ponieważ NFZ obecnie nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem UDCA przez pacjentów.

Zmniejszenie i zwiększenie udziału w rynku UDCA w scenariuszu nowym o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 13% w I roku i 11% w II roku w porównaniu do scenariusza podstawowego.

#### **6.3.3. 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 tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### **6.4. Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku będzie się wiązało z oszczędnościami po stronie pacjenta. Dotychczas pacjenci nabywali Proursan ze 100% odpłatnością natomiast po wprowadzeniu refundacji leku, będą go nabywać z odpłatnością 30%.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla etanerceptu (Enbrel; grupa limitowa 1050.2).

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W niniejszej analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji.

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla etanerceptu (Enbrel; grupa limitowa 1050.2). Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji (1 luty 2015 r.), w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2016 r.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała, że wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego (Proursan) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ uzyskano w wariantcie maksymalnym – 10,2 mln PLN i 11,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

**Tab. 52. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ (scenariusz maksymalny).**

Wariant	I rok	II rok
scenariusz maksymalny	10 232 930	11 512 046

Zgodnie z komunikatami Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), określającymi wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres ostatnich 12 miesięcy (kwiecień 2014-marzec 2015), łączne koszty refundacji etanerceptu wyniosły 84,8 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji ceny wyniosą 63,6 mln PLN.

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 21,2 mln PLN, jest to więc kwota znacznie przekraczająca szacowany roczny wzrost kosztów związanych z finansowaniem preparatu Proursan w docelowej populacji chorych w kolejnych latach analizy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Proursanu we wnioskowanych wskazaniach 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 – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.09.2015 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Proursan i ursodeoxycholic. W wyniku wyszukiwania **nie odnaleziono żadnych rekomendacji** dla wnioskowanej technologii.

Jednocześnie odnaleziono rekomendacje dotyczące innych produktów leczniczych zawierających UDCA:

- Szkocja (2013) – Rekomendacja pozytywna - Ursofalk 500 mg, wskazanie: m. in.: PBC  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/889\\_13\\_ursodeoxycholic\\_acid\\_Ursofalk/ursodeoxycholic\\_acid\\_Ursofalk](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/889_13_ursodeoxycholic_acid_Ursofalk/ursodeoxycholic_acid_Ursofalk)
- Francja (2012) – Rekomendacja pozytywna - Cholorso 250 mg, 500 mg, wskazanie: m. in.: PBC, CFALD  
[http://has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1221579/fr/cholorso?xtmc=&xtr=2](http://has-sante.fr/portail/jcms/c_1221579/fr/cholorso?xtmc=&xtr=2)
- Francja (2012) – Rekomendacja pozytywna - Delursan 500 mg, wskazanie: m. in.: PBC, CFALD  
[http://has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1221591/fr/delursan?xtmc=&xtr=1](http://has-sante.fr/portail/jcms/c_1221591/fr/delursan?xtmc=&xtr=1)
- Francja (2013) – Rekomendacja pozytywna - Ursolvan 200 mg, wskazanie: m. in.: PBC, CFALD  
[http://has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1517931/fr/ursolvan?xtmc=&xtr=3](http://has-sante.fr/portail/jcms/c_1517931/fr/ursolvan?xtmc=&xtr=3)
- Australia (2008) – Rekomendacja pozytywna - Ursofalk 250 mg, brak informacji o wskazaniu  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-11/positive-recommendations>




## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Proursan 250 mg / 90 kaps. **nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA** (na 31 wskazanych).

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 53. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Kwas ursodeoksycholowy jest silnie hydrofilnym, prawie nietoksycznym kwasem żółciowym. Posiada wiele właściwości niespotykanych w przypadku innych kwasów żółciowych. Między innymi wykazuje silne działanie żółciopędne. Zastój żółci jest charakterystyczny dla większości chorych na mukowiscydozę. Dlatego też, niezbędna jest podaż UDCA. W mukowiscydozie, w leczeniu pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych, a także u wszystkich po przebyciu cholestazę w okresie noworodkowym, należy podawać preparaty kwasu ursodeoksycholowego.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>WNISKOWANA TECHNOLOGIA POWINNA BYĆ FINANSOWANA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH. Marskość wątroby, która jest powikłaniem w przypadku nieleczenia zastój żółci w mukowiscydozie, prowadzi do konieczności przeszczepienia wątroby, zwiększa koszty leczenia chorego oraz przyczynia się do skracania długości i pogarszania jakości jego życia.</p>
<p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</b>  <b>Prof. dr hab. n. med.</b>  <b>Mieczysława Czerwionka-Szaflarska</b></p>	<p>Acidum ursodeoxycholicum w wymienionych wskazaniach jest jedynym lekiem mającym zastosowanie w zaburzeniach funkcji wątroby manifestującymi się w syntezie i wydalaniu żółci. Żółciopędny charakter działania leku powoduje zmniejszenie dolegliwości związanych z cholestazę oraz poprawę parametrów biochemicznych wątroby. Pierwotna żółciowa marskość wątroby nie jest schorzeniem wieku rozwojowego. Powikłania ze strony wątroby występują u ok. 0,5-8% chorych na mukowiscydozę.</p>	<p>-</p>	<p>Acidum ursodeoxycholicum jest jedynym lekiem mającym zastosowanie w leczeniu cholestazę dziecięcych w szerokich wskazaniach. Takie postępowanie farmakologiczne często odsuwa w czasie lub zastępuje leczenie chirurgiczne w wybranych schorzeniach wątroby i dróg żółciowych.</p>

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do 1 przedstawiciela organizacji reprezentujących pacjentów. Do dnia 11.09.2015 nie otrzymano odpowiedzi.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest lek Proursan (kwas ursodeoksycholowy), 250 mg, kapsułki, 90 sztuk (9 blisterów po 10 sztuk), kod EAN 5909991203924. Wnioskowane wskazanie: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.

Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, poziom odpłatności 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

### Problem zdrowotny

Pierwotna żółciowa marskość wątroby jest przewlekłą chorobą wątroby o podłożu autoimmunologicznym. PBC przebiega z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. U niektórych chorych PBC może prowadzić do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego.

Mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną, w której zaburzone jest wydzielanie przez gruczoły wewnątrzwydzielnicze. U niektórych chorych z mukowiscydozą występują zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych. Wiążą się one z nieprawidłowym wydzielaniem żółci, które prowadzi do pogrubienia woreczka żółciowego i zatykania się przewodów żółciowych. Niedrożność przewodów żółciowych i nieprawidłowy przepływ żółci ostatecznie prowadzi do marskości jednej lub kilku części wątroby.

### Alternatywne technologie medyczne

Według wytycznych klinicznych UDCA jest jedyną dostępną technologią stosowaną we wnioskowanym wskazaniu oprócz terapii o działaniu objawowym.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Wskazanie: PBC

W żadnym z badań przedstawionych przez wnioskodawcę nie było różnic między grupami w liczbie zgonów oraz transplantacji. Jedynie w badaniu Vouristo 1995 łączna liczba zgonów lub transplantacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie UDCA jednak w metaanalizie wykonanej na podstawie 9 badań nie potwierdzono przewagi UDCA w tym punkcie końcowym.

W żadnym z włączonych do przeglądu badań nie badano jakości życia. W punktach końcowych dotyczących braku zmian oceny objawów choroby i poprawy oceny objawów choroby obserwowano przewagę UDCA w porównaniu z placebo. Jednak nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w punktach końcowych: pogorszenia oceny objawów choroby oraz subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 mies. po przerwaniu.

W badaniu Lindor 1994 w punkcie końcowym dotyczącym obecności żyłaków przełyku obserwowano przewagę na korzyść UDCA. Jednak w punkcie końcowym dotyczącym rozwoju, krwawienia, eskalacji i pęknięcia żyłaków przełyku nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W punkcie końcowym dotyczącym rozwinięcia marskości wątroby obserwowano istotną statystycznie przewagę na korzyść UDCA jedynie w parametrze RD, różnica nie była istotna statystycznie dla parametru RR. Dodatkowo, nie obserwowano różnic między grupami w punkcie końcowym dotyczącym dekomensacji marskości wątroby.

UDCA wykazuje przewagę w porównaniu z placebo w szeregu punktów końcowych dotyczących parametrów laboratoryjnych, w tym dotyczących stężenia bilirubiny.

Wyniki badań Poupon 1991, Vouristo 1995 i Lindor 1994 wskazują na istotną statystycznie przewagę UDCA w porównaniu z PLC w punktach końcowych dotyczących oceny ryzyka w skali Mayo.

#### Wskazanie: CFALD

W 3 badaniach RCT włączonych do przeglądu nie raportowano wyników dotyczących śmiertelności i jakości życia. W badaniu Colombo 1996 w rocznym horyzoncie obserwacji raportowano istotnie różnice w zmianie oceny klinicznej w skali wg Shwachmana i Kulczyckiego. Należy przy tym zaznaczyć, że skala ta zawiera się w przedziale od 0 do 100 punktów. W grupie leczonej UCDA nie obserwowano pogorszenia stanu chorych, w grupie kontrolnej ocena na koniec badania była niższa o 3 punkty. Wyniki pojedynczych badań oraz metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla innych parametrów antropometrycznych.

Zmiana stężenia prealbumin była istotnie statycznie mniejsza w grupie chorych leczonych UDCA niż grupie placebo. Wyniki pojedynczych badań oraz metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla innych parametrów laboratoryjnych.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań niepublikowanych i obserwacyjnych. W 2 badaniach (2-letnich) w których oceniano budowę histologiczną wątroby wykazano poprawę obrazu histologicznego, z wnioskami wskazującymi na większe korzyści ze stosowania UDCA u chorych i których leczenie zastosowano we wstępnej fazie choroby. We wszystkich długofalowych badaniach obserwacyjnych obserwowano normalizację lub istotny statystycznie spadek aktywności enzymów wątrobowych.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Wskazanie: PBC

Metaanaliza wyników badań wykazała, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach UDCA i kontrolnej.

#### Wskazanie: CFALD

W badaniu Colombo 1996 nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie 12 miesięcznej obserwacji. Biegunkę i/lub przejściowy ból brzucha raportowano u 2 chorych leczonych UDCA i placebo. U 1 chorego w grupie UDCA raportowano gorączkę i ból brzucha, które nie wymagały leczenia ani zmiany schematu leczenia. W badaniu O'Brien 1992 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w trakcie obserwacji. W publikacji badania Merli 1994 nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa UDCA.

W ramach analizy wszystkich dodatkowych dowodów naukowych włączonych do analizy (tj. badaniach z randomizacją oraz badaniach długofalowych) nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych, które mogłyby wpływać na ryzyko stosowania UDCA – zgodnie z wnioskami autorów publikacji leczenie było dobrze tolerowane.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

#### CFALD

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Proursanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICER dla porównania Proursan vs placebo wyniósł z perspektywy wspólnej 371 zł za poprawę o 1 pkt w skali SKS, a z perspektywy NFZ 260 zł za poprawę o 1 pkt w skali SKS. Wartość tej nie można porównać z progiem opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, ponieważ próg określono dla efektów wyrażonych w latach życia lub latach życia w pełnym zdrowiu.

Wnioskodawca nie oszacował cen progowych. Z uwagi na charakter porównania, tj. oszacowanie kosztu uzyskania 1 pkt. w skali Schwachmana i Kulczyckiego, cena progowa nie może zostać wyznaczona na podstawie obliczonego ICER (art. 35 ust. 5. pkt 4).

#### PBC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Proursanu jako terapii dodanej do standardowego leczenia jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej, a tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NZF. Oszacowany ICUR dla porównania Proursan vs placebo wyniósł 6731 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Z perspektywy NFZ Proursan jest interwencją dominującą.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>8</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 302,74 zł z perspektywy NFZ i 301,91 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Powyższe ceny progowe oszacowano zgodnie z art. 35 ust. 5. pkt 4.

W opinii analityków Agencji **nie można jednoznacznie stwierdzić**, czy zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W obydwu wnioskowanych wskazaniach wnioskodawca wskazał badania RCT, w których wykazano istotną statystycznie wyższość Proursanu nad placebo. Nie jest jednak jasne czy wykazana wyższość przekłada się na klinicznie istotną przewagę Proursanu. We wskazaniu PBC Proursan nie

---

<sup>8</sup> 119 577 zł/QALYG(LYG)

wykazał istotnej statystycznie wyższości nad placebo w metaanalizie badań RCT, w zakresie liczby transplantacji i liczby zgonów, tj. dla parametrów skuteczności, na których opiera się analiza ekonomiczna wnioskodawcy. Natomiast we wskazaniu CFALD przewaga Proursanu ogranicza się do uniknięcia pogorszenia stanu pacjenta średnio o 3 pkt. w skali SKS (zakres oceny 20-100 pkt.).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

#### CFALD

Wprowadzenie refundacji preparatu Proursan będzie wiązać się z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 396,5 tys. PLN i 446,0 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### PBC

Wprowadzenie refundacji preparatu Proursan będzie wiązać się z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 7,3 mln PLN i 8,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### CFALD i PBC łącznie

Wprowadzenie refundacji preparatu Proursan będzie wiązać się z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w wysokości 7,7 mln PLN i 8,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Battezzati 1993      Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, Naccarato R, Orlandi F, Surrenti C, Pagliaro L, Manenti F. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. *J Hepatol.* 1993 Mar;17(3):332-8.
- Combes 1995      Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, Muñoz SJ, Rubin R, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1995 Sep;22(3):759-66.
- Combes B, Markin RS, Wheeler DE, Rubin R, West AB, Mills AS, Eigenbrodt EH, Maddrey WC, Munoz SJ, Garcia-Tsao G, Bonner GF, Boyer JL, Luketic VA, Shiffman ML, Peters MG, White HM, Zetterman RK, Carithers RL Jr. The effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1999 Sep;30(3):602-5.
- Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Munoz S, Garcia-Tsao G, Bonner GF, Boyer JL, Luketic VA, Shiffman ML, Peters MG, White H, Zetterman RK, Risser R, Rossi SS, Hofmann AF. Biliary bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 1999 Jun;29(6):1649-54.
- Combes B, Luketic VA, Peters MG, Zetterman RK, Garcia-Tsao G, Munoz SJ, Lin D, Flye N, Carithers RL Jr. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004 Feb;99(2):264-8.
- Eriksson 1997      Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Rydén BO, Einarsson K, Lindgren S, Wallerstedt S, Wedén M. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Feb;32(2):179-86.
- Heathcote 1994      Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Michieletti P, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1994 May;19(5):1149-56.
- Kilmurry MR1, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, Steinbrecher UP, Sutherland LR, Williams CN, Worobetz LJ. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Hepatology.* 1996 May;23(5):1148-53.
- Hwang 1993      Hwang SJ, Chan CY, Lee SD, Wu JC, Tsay SH, Lo KJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a short-term, randomized, double-blind controlled, cross-over study with long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol.* 1993 May-Jun;8(3):217-23.
- Leuschner 1989      Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, Gatzen M, Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology.* 1989 Nov;97(5):1268-74.
- Lindor 1994      Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson ML, Lange SM, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1994 May;106(5):1284-90.
- Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 1994 Oct;69(10):923-9.
- Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1996 May;110(5):1515-8.
- Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1996 Nov;91(11):2314-7.
- Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 1997 Dec;72(12):1137-40.
- Lindor KD, Lacerda MA, Jorgensen RA, DeSotel CK, Batta AK, Salen G, Dickson ER, Rossi SS, Hofmann AF. Relationship between biliary and serum bile acids and response to ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1998 Sep;93(9):1498-504.
- Zukowski TH, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol.* 1998 Jun;93(6):958-61.
- Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, Dickson ER. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver.* 1999 Apr;19(2):115-21.
- Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary

- biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2647-50.
- Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. Treatment with ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Aug;37(2):183-5.
- Oka 1990 Oka H, Toda G, Ikeda Y, Hashimoto N, Hasumura Y, Kamimura T, Ohta Y, Tsuji T, Hattori N, Namihisa T, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn.* 1990 Dec;25(6):774-80.
- Papathodoridis 2002 Papathodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):2063-70.
- Pares 2000 Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, Berenguer J, Rodríguez-Martínez D, Mercader J, Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2000 Apr;32(4):561-6.
- Poupon 1991 Poupon RE, Eschwège E, Poupon R. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. Interim analysis of a double-blind multicentre randomized trial. The UDCA-PBC Study Group. *J Hepatol.* 1990 Jul;11(1):16-21.
- Poupon RE, Ba kau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med.* 1991 May 30;324(22):1548-54.
- Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. *Biochimie.* 1991 Oct;73(10):1335-8. *N Engl J Med.* 1991 May 30;324(22):1548-54.
- Poupon RE, Ouguerram K, Chrétien Y, Verneau C, Eschwège E, Magot T, Poupon R. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1993 Apr;17(4):577-82.
- Poupon RE, Chrétien Y, Poupon R, Paumgartner G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology.* 1993 Apr;17(4):599-604.
- Poupon RE, Poupon R, Ba kau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med.* 1994 May 12;330(19):1342-7.
- Poupon RE, Ba kau B, Guéchet J, Heintzmann F. Predictive factors in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: role of serum markers of connective tissue. *Hepatology.* 1994 Mar;19(3):635-40.
- Poupon R, Chazouillères O, Ba kau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol.* 1999 Mar;30(3):408-12.
- Degott C, Zafrani ES, Callard P, Ba kau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1007-12.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2000 Dec;32(6):1196-9.
- Turner 1994 Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, Bennett MK, Burt AD, James OF. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994 Mar-Apr;9(2):162-8.
- Vuoristo 1995 Vuoristo M, Färkkilä M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, Mattila J, Friman C, Seppälä K, Tuominen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1995 May;108(5):1470-8.
- Miettinen TA, Färkkilä M, Vuoristo M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Friman C, Seppälä K, Tuominen J. Serum cholestanol, cholesterol precursors, and plant sterols during placebo-controlled treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid or colchicine. *Hepatology.* 1995 May;21(5):1261-8.
- Kisand KE, Karvonen AL, Vuoristo M, Färkkilä M, Lehtola J, Inkovaara J, Kisand KV, Miettinen T, Krohn K, Uibo R. Ursodeoxycholic acid treatment lowers the serum level of antibodies against pyruvate dehydrogenase and influences their inhibitory capacity for the enzyme complex in patients with primary biliary cirrhosis. *J Mol Med (Berl).* 1996 May;74(5):269-72.
- Vuoristo M, Färkkilä M, Gylling H, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, Mattila J, Tilvis R, Miettinen TA. Expression and therapeutic response related to apolipoprotein E polymorphism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1997 Jul;27(1):136-42.
- Colombo 1996 Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1484-90.
- Merli 1994 Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, Goffredo F, Quattrucci S, Antonelli M, Angelico M. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol*



- Nutr. 1994 Aug;19(2):198-203.
- O'Brien 1992 O'Brien S, Fitzgerald MX, Hegarty JE. A controlled trial of ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1992, Vol 4 No 10.  
O'Brien SM, Campbell GR, Burke AF, Maguire OC, Rowlands BJ, FitzGerald MX, Hegarty JE. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 May;8(5):477-83.
- Colombo 1999 Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM, Castellani MR, Comi S, Melzi ML, Giunta A. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. *J Hepatol*. 1999 Oct;31(4):672-7.
- Desmond 2007 Desmond C, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts S. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2007 Dec;27(10):1402-8.
- Feigelson 1993 J Feigelson, C Anagnostopoulos, M Poquet, Y Pecau, A Munck, and J Navarro. Liver cirrhosis in cystic fibrosis—therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child*. 1993 May; 68(5): 653–657.
- Kappler 2012 Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, Lang T, Hartl D, Hector A, Glasmacher C, Griese M. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease—a retrospective long-term follow-up case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Aug;36(3):266-73.
- Lepage 1997 Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco N, Champagne J, Lenaerts C, Roy CC, Rasquin-Weber A. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997 Jan;130(1):52-8.
- Lindblad 1998 Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):166-74.
- Nash 2006 Nash KL, Allison ME, McKeon D, Lomas DJ, Haworth CS, Bilton D, Alexander GJ. A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995-2006.
- Nousia-Arvanitakis 2001 Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Economou H, Xefteri M, Galli-Tsinopoulou A. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis-related liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Apr;32(4):324-8.
- Siano 2010 Siano M, De Gregorio F, Boggia B, Sepe A, Ferri P, Buonpensiero P, Di Pasqua A, Raia V. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jun;42(6):428-31.
- Cochrane Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3.  
Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1799-807.  
Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub2.  
Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.\*
- Goulis 1999 Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1053-60.
- Shi 2006 Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1529-38.
- Zhu 2015 Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(11):e609.
- Cheng 1997 Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related liver disease: a systematic review. *J R Soc Med*. 1997;90 Suppl 31:6-12.
- Cochrane 2014 Cheng K1, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 15;12:CD000222.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Debray 2011 Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S29–36.
- PTG, Sekcja Habior A., Hartleb M., Milkiewicz P., Gutkowski K., Cichoż-Lach H., Mach T., i pozostali członkowie Sekcji

Hepatologiczna 2013	Hepatologicznej PTG-E. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich, <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych</i> s2/2013, s. 5-34.
PTM 2009	Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D., Skorupa W., Milanowski A., Nowakowska A., Orlik T., Korzeniewska-Eksterowicz A., Lisowska A., Cofta Sz., Minarowska A., Piotrowski R., Popiel A., Rachel M., Sobczyńska-Tomaszewska A., Staszak-Kowalska R., Teisseyre M., Trawińska-BartnickM., Walicka-Serzysko K., Witt M., Woś H., <i>Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów.</i>
RBHT 2014	Clinical Guidelines:Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton & Harefield NHS, 2014
Mayo Clinic 2014	Primary biliary cirrhosis Treatments and drugs - Mayo Clinic. [online] Dostęp: < <a href="http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-biliary-cirrhosis/basics/treatment/con-20029377">http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-biliary-cirrhosis/basics/treatment/con-20029377</a> >
IHDSG 2014	The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology Research</i> 2014; 44 (Suppl. 1): 71–90.
CFT 2011	Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. Cystic Fibrosis Trust, 2011
AASLD 2009	Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N. V., Heathcote E. J. Primary Biliary Cirrhosis. <i>Hepatology</i> , July 2009, 291-308.
EASL_2009	EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases, <i>Journal of Hepatology</i> 51 (2009) 237–267
ECFS 2009*	Smyth, A.R., Bell, S.C., Bojcin, S., Bryon, M., Duff, A., Flume, P., Kashirskaya, N., Munck, A., Ratjen, F., Schwarzenberg, S.J., Sermet-Gaudelus, I., Southern, K.W., Taccetti, G., Ullrich, G., Wolfe, S., European Cystic Fibrosis Society, 2014. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. <i>J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.</i> 13 Suppl 1, S23–42.
CLF	Primary Biliary Cirrhosis - PBC - Causes of Primary Biliary Cirrhosis - Primary Biliary Cirrhosis Symptoms - Primary Biliary Cirrhosis Treatment   Canadian Liver Foundation <a href="http://www.liver.ca/liver-disease/types/primary-biliary-cirrhosis.aspx">http://www.liver.ca/liver-disease/types/primary-biliary-cirrhosis.aspx</a> .

#### Pozostałe publikacje

ChPL Proursan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Proursan
Szczekliak 2014	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2014.
AOTM-OT-4350-26/2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu: Rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, Przepuszczalnym i dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-26/2014. Data ukończenia: 9 września 2014 r. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/140/AWA/140_AWA_Ursopol_kwas_ursodeoksycho wy_kamica_2014.09.09.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/140/AWA/140_AWA_Ursopol_kwas_ursodeoksycho wy_kamica_2014.09.09.pdf</a> [dostęp 10.07.2015 r.].
AOTM-OT-4351-7/2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Bramitob (tooramycyna) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u chorych z mukowiscydozą Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-7/2013. Data ukończenia: 26 czerwca 2013 r. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/081/AWA/081_AWA_OT_4351_7_Bramitob_zakazeni a_pluc_CF_2013.06.27.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/081/AWA/081_AWA_OT_4351_7_Bramitob_zakazeni a_pluc_CF_2013.06.27.pdf</a> [dostęp 13.07.2015 r.].
GUS	Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2014 r. <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-xii-2014-r-,6,17.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-xii-2014-r-,6,17.html</a> [dostęp 01.07.2015].
Boberg 2013	Boberg KM, Wisløff T, Kjøllesdal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2013 Oct;38(7):794-803.
Colombo 1996	Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. <i>Hepatology.</i> 1996 Jun;23(6):1484-90.
Siatki centylowe	Krawczyński M. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka. <a href="http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272">http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272</a> [dostęp 09.07.2015 r.].
Indeks Leków Medycyny Praktycznej	<a href="http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=493">http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=493</a> [dostęp 15.07.2015 r.].

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa, 2015
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Proursan stosowanego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby [REDACTED]  
Warszawa, 2015
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Proursan zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2156.1.2015.MS