



Rekomendacja nr 218/2014

z dnia 22 września 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ursopol (acidum
ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN
5909990798223; Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki
twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124 we wskazaniu:
rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami
nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni
rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223; Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124 we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223; Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124 we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych wskazujących na całkowite wyleczenie kamicy żółciowej za pomocą metod nieoperacyjnych takich, jak terapia z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego we wnioskowanym wskazaniu.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają cholecystektomię laparoskopową jako postępowanie standardowe w kamicy żółciowej.

Ursopol nie jest obecnie refundowany w żadnym kraju Unii Europejskiej.

W opinii ekspertów klinicznych nie ma uzasadnienia finansowania wnioskowanej technologii.



Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223; Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124 we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego, wnosi o kategorię dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, przy deklarowanym poziomie odpłatności równym 30% limitu finansowania (obie wnioskowane dawki), w ramach odrębnej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Kamica pęcherzyka żółciowego jest chorobą spowodowaną tworzeniem się złożeń w pęcherzyku żółciowym. Kamienie żółciowe powstają w wyniku precypitacji nierozpuszczalnych składników żółci: cholesterolu, bilirubiny i innych barwników żółciowych, soli kwasów żółciowych i białek. W zależności od składu dzieli się je na: cholesterolowe (żółte lub żółtobrunatne), barwnikowe, mieszane.

W populacji polskiej kamica pęcherzyka żółciowego występuje u 20% społeczeństwa, 4-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a jej częstość zwiększa się z wiekiem, niezależnie od innych czynników. W krajach zachodnich ponad 75% złożeń żółciowych występujących u pacjentów stanowią złoże cholesterolowe, natomiast kamienie barwnikowe dominują w krajach Afryki i Azji.

Rozpoznanie ustala się na podstawie typowego obrazu złożeń w pęcherzyku żółciowym w USG. W trakcie terapii stosuje się leki przeciwbólowe i rozkurczowe. Nie należy stosować morfiny ze względu na jej działanie kurczące zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej. Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest objawowa kamica pęcherzyka żółciowego oraz jej powikłania. U chorych z kamicą pęcherzyka żółciowego, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia operacyjnego, można zastosować – w celu rozpuszczenia złożeń – kwas ursodeoksycholowy (UDCA).

U ok. 2/3 chorych, schorzenie ma przebieg bezobjawowy, u 1/3 kolka żółciowa nawraca co kilka dni, tygodni do kilku miesięcy. Nasilenie pierwszego i kolejnych napadów bólu jest zwykle podobne.

W przypadku niepowikłanej kamicy pęcherzyka rokowanie jest dobre. Pojawienie się powikłań kamicy w znacznym stopniu pogarsza rokowanie. Częstość powikłań i śmiertelność zwiększają się z wiekiem chorego i czasem trwania choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kwas ursodeoksycholowy (łac. *acidum ursodeoxycholicum*) jest kwasem żółciowym fizjologicznie występującym w niewielkich ilościach w żółci. Hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach i zmniejsza wydzielanie cholesterolu do żółci, dzięki czemu zmniejsza wysycenie żółci cholesterolem. Prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów dochodzi do stopniowego rozpuszczania złożeń cholesterolowych.

Działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczych hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (*Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland – AUGIS 2013, American Academy of Family Physicians – AAFP 2005, British Columbia Medical Association – BCMA 2001, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2014 - dokument w trakcie przygotowywania*) oraz dostępną literaturą, podstawę leczenia kamicy żółciowej stanowi cholecystektomia laparoskopowa. Zgodnie ze starszymi

wytycznymi (AAFP 2005 oraz BCMA 2001) w przypadku przeciwwskazań do wykonania zabiegu lub braku zgody pacjenta na przeprowadzenie operacji, do leczenia, poza lekami przeciwbólowymi, rozkurczowymi lub antybiotykami, dopuszcza się wprowadzenie kwasów żółciowych. Zgodnie z załącznikami do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 45), opublikowanym na stronie internetowej URPL, obecnie w Polsce zarejestrowane są jedynie preparaty zawierające w swoim składzie kwas ursodeoksycholowy (Ursopol, Proursan, Ursocam oraz Ursofalk). Żaden z wymienionych produktów leczniczych nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na działanie hepatotoksyczne nie stosuje się już innego niż wnioskowany kwasu żółciowego – kwasu chenodeoksycholowego.

Ponadto zgodnie z opinią nadesłaną przez ekspertów praktyki klinicznej, technologią stosowaną obecnie w Polsce, najtańszą, najskuteczniejszą i zalecaną jest cholecystektomia laparoskopowa. Ponieważ włączenie do leczenia kwasu ursodeoksycholowego stanowi alternatywę w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu operacyjnego, ww. technologia medyczna nie może stanowić komparatora dla objętego wnioskiem produktu leczniczego Ursopol.

Mając na uwadze powyższe wnioskodawca dokonał porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo), co w opinii analityków AOTM stanowi prawidłowy wybór komparatora.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawcy odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu kamicy żółciowej u chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego w porównaniu z brakiem leczenia (Tuncer 2012) lub z placebo (pozostałe badania). Badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy obejmują następujące pozycje: DNBSL - *Dornier National Biliary Lithotripsy Study* (Schoenfeld 1990), *Fromm 1983*, *Maher 1990*, *Marks 1994*, *Nakagawa 1977*, TCGSG – *Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980* (TCGSG 1980) oraz *Tuncer 2012*.

Wyniki analizy skuteczności kwasu ursodeoksycholowego w podziale na poszczególne punkty końcowe:

- Odsetek chorych z całkowitym lub częściowym zanikiem kamieni żółciowych

Zgodnie z wynikami badań *Fromm 1983*, *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*), w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm były zgodne z powyższymi wynikami, uzyskanymi dla populacji ogólnej. W większości przypadków wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy analizowanymi grupami wskazującą na przewagę podawania UDCA względem placebo, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Nakagawa 1977*. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dwóch badań (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*), dla okresu leczenia 6 miesięcy wykazano około 7-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec placebo, wyrażone jako $RB=7,19$ (95%CI: 1,42; 36,2), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

- Odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych

- Subpopulacja chorych, u których nie przeprowadzono zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową

Na podstawie wyników zaczerpniętych z badań *Fromm 1983, Marks 1994, Nakagawa 1977, TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącego od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) bez przeprowadzenia zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub brak leczenia). Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 10 lub ≤ 15 mm potwierdziły powyższe. W większości przypadków wykazano brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Tuncer 2012*. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie trzech badań (*Nakagawa 1977, TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 6-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych w ramieniu UDCA względem ramienia kontrolnego (placebo lub brak leczenia), wyrażone jako $RB=6,47$ (95% CI: 1,55; 26,95), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W toku weryfikacji analizy klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę zidentyfikowano ograniczenia wiarygodności przeprowadzonych metaanaliz dla punktu końcowego odnoszącego się do całkowitego zaniku kamieni żółciowych, wynikające z błędnie określonego odsetka chorych, u których odnotowano całkowity zanik kamieni żółciowych w badaniu *Tuncer 2012* – przyjęto wartość zawyżoną, odpowiadającą skuteczności UDCA w 12 miesiącu leczenia zamiast w 6 miesiącu leczenia, zgodnym z założeniami metaanalizy Wnioskodawcy.

W nadesłanym przez przedstawiciela wnioskodawcy Formularzu zgłaszania uwag do Analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i analizy wnioskodawcy, skorygowano błędne obliczenia podając prawidłową wartość współczynnika RB dla metaanalizy 3 badań dotyczącej punktu końcowego całkowitego zanik kamieni żółciowych w grupie pacjentów (*Nakagawa 1977, TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*), u których nie przeprowadzono zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową, który wynosił $RB=4,55$ (95% CI: 4; 25), $p=0,0395$ (zamiast wartości nieprawidłowej $RB=6,47$; 95% CI: 1,55; 26,95) wykazując również znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami chorych.

- Subpopulacja chorych, u których przeprowadzono zabieg litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową

Wyniki analizy skuteczności UDCA jako interwencji stosowanej po zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową, w odniesieniu do wyników z pojedynczych badań, jak i przeprowadzonej metaanalizy, wskazują na wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych UDCA w porównaniu z ramieniem kontrolnym (placebo) przy wykazaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

- Populacja chorych bez podziału względem przeprowadzonego zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową

Wyniki metaanalizy bez uwzględnienia podziału pacjentów ze względu na przebyty, bądź nie zabieg litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową potwierdzają powyższe i wskazują na około 2-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec braku aktywnego leczenia, wyrażone jako $RB=2,45$ (95%CI: 1,74; 3,46) z uzyskanym poziomem istotności różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

- *Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych*

Zgodnie z wynikami badań *Fromm 1983, Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, przeprowadzonych z zachowaniem okresu leczenia wynoszącym od 6 do 24 miesięcy, odnotowano wyższy odsetek oraz większe prawdopodobieństwo częściowego zaniku kamieni żółciowych w grupie pacjentów leczonych UDCA w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizowane w wyodrębnionej subpopulacji chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm były zgodne

z wynikami dla populacji ogólnej. W większości przypadków wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami; wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Fromm 1983*, w którym dla 12 mies. okresu leczenia wykazano przewagę stosowania UDCA względem braku aktywnego leczenia. W wyniku metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dwóch badań (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*) dla okresu leczenia wynoszącego 6 miesięcy wykazano około 5-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia kamieni żółciowych względem placebo, wyrażone jako $RB=4,62$ (95%CI: 0,58; 36,77), przy wykazaniu znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania na podstawie badań klinicznych

Ocena profilu bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w porównaniu z placebo/brakiem leczenia dostarcza dowodów na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w obu analizowanych grupach (5,8% UDCA vs 6,7% placebo – badanie *TCGSG 1980*) przy czym różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W grupie chorych otrzymujących UDCA częściej obserwowano biegunkę niezależnie od stopnia ciężkości (*TCGSG 1980*, *DNBLS - Schoenfield 1990*), ból w prawej części brzucha (*Tuncer 2012*) oraz zwiększenie aktywności transferaz (*TCGSG 1980*), przy czym dla zdarzenia biegunka w badaniu *DNBLS (Schoenfield 1990)* odnotowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami chorych. Do zdarzeń niepożądanych obserwowanych częściej w grupie placebo należą: ból typowy dla kamicy żółciowej (*Marks 1994*), zwiększenie aktywności ALT (*DNBLS - Schoenfield 1990*) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z drogami żółciowymi (*DNBLS - Schoenfield 1990*). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie jedynie dla punktu końcowego zwiększenie aktywności ALT. W żadnej z analizowanych grup pacjentów nie odnotowano zaburzeń hematologicznych, ani zaburzeń ze strony układu moczowego (*TCGSG 1980*).

Dodatkowo, zgodnie z analizą bezpieczeństwa dostarczoną przez Wnioskodawcę: „Nie odnotowano istotnych zmian wartości parametrów laboratoryjnych w trakcie leczenia w większości punktów czasowych z okresu leczenia od 6 do 24 miesięcy w obrębie ocenianych grup (*Fromm 1983*, *Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*, *Tuncer 2012*) (jedynie w próbie *Fromm 1983* odnotowano znamiennej redukcję stężenia cholesterolu po 6 miesiącach terapii w grupie UDCA). Podobnie nie zaobserwowano zmian masy ciała chorych w trakcie leczenia (*TCGSG 1980*)”.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego Ursopol, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą jasne stolce i biegunka, natomiast działaniami niepożądanymi obserwowanymi bardzo rzadko są silny ból w prawym górnym kwadracie brzucha (u pacjentów z pierwotną marskością żółciową), zwapnienie kamieni żółciowych (u pacjentów z pierwotną marskością żółciową nasilenie objawów choroby wątroby – częściowo ustępujące po odstawieniu UDCA) oraz pokrzywka.

W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *European Medicines Agency (EMA)* oraz *Food and Drug Administration (FDA)* nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Ursopol. Zidentyfikowano natomiast 3 artykuły opublikowane w anglojęzycznej wersji czasopisma *La Revue Prescrire* (jeden z nich był również opisany w wersji francuskojęzycznej) dotyczące wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania UDCA w różnych wskazaniach, m.in. w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu określenia opłacalności terapii UDCA (produkt leczniczy Ursopol) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania terapii: UDCA vs brak leczenia farmakologicznego u dorosłych pacjentów z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono 30% odpłatność dla pacjenta związaną z zakupem produktu leczniczego Ursopol, zarówno w przypadku opakowania zawierającego 50 kapsułek x 0,3 g jak i opakowania z 50 kapsułkami x 0,15 g. Natomiast zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji opakowanie zawierające mniejszą dawkę substancji czynnej kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej (miesięczny koszt terapii dla świadczeniobiorcy, przy założeniu odpłatności 30%, przekracza wynikający z Ustawy próg 5% minimalnego wynagrodzenia, a sam lek wymaga stosowania ponad 30 dni). W związku z powyższym Agencja przeprowadziła obliczenia własne, które wykazały, iż przy założeniu różnych poziomów odpłatności dla poszczególnych dawek ICUR w perspektywie płatnika publicznego wynosi: 23 199,83 zł/QALY (ICUR w perspektywie wspólnej nie ulega zmianie). Jest to wartości zbliżona do wartości uzyskanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i jest niższa niż przyjęty w Polsce próg opłacalności kosztowej (111 381 zł/QALY).

W związku ze zidentyfikowanymi przez analityków AOTM rozbieżnościami w szacunkach zużycia UDCA w ramach analizy weryfikacyjnej w modelu wnioskodawcy wprowadzono zmiany odnośnie przyjętego w modelu kwartalnego zużycia UDCA (pełna terapia) – zmiana 64,038 g na 64,25 g. Wartość ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniosła 18 833,42 zł/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 39 311,98 zł/QALY i nie różniła się znacząco od wyników przedstawionych przez wnioskodawcę. Ponadto zmiana zużycia UDCA nie zmieniła wniosków dotyczących efektywności kosztowej ww. terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie terapii UDCA wiąże się z uzyskaniem 0,1311 QALY względem braku farmakoterapii kamicy żółciowej (obserwacja), natomiast oczekiwane przeżycie pacjentów jest zbliżone do wariantu bez wdrożonej farmakoterapii (terapia UDCA nie wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów z kamicą żółciową).

Wykazano, że przy powyższych założeniach uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania UDCA w porównaniu do braku terapii (obserwacja) z perspektywy NFZ będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami w wysokości 18 763,55 zł/QALY. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), koszt uzyskania dodatkowego QALY wyniesie 39 177,32 zł. Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wyniesie 2 459,57 zł, a z perspektywy wspólnej 5 135,46 zł.

W terapii kamicy żółciowej cena progowa (tj. cena przy której wartość ICUR oszacowany w analizie podstawowej jest równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 zł/QALY) dla preparatu leczniczego Ursopol 0,15 g x 50 kaps. z perspektywy płatnika publicznego wynosi 324,69 zł, a za opakowanie Ursopol 0,3 g x 50 kaps.: 660,41 zł. Z perspektywy wspólnej progowa cena zbytu dla opakowania produktu leczniczego Ursopol 0,15 g x 50 kaps wynosi 271,13 zł, natomiast za opakowanie Ursopol 0,3 g x 50 kaps.: 322,76 zł.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów użyteczności wskazują, iż do największych zmian wartości ICUR względem analizy podstawowej dochodzi między innymi w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości prawdopodobieństwa nawrotu kamieni żółciowych oraz ich zaniku, a także zmiany średniego wyjściowego wieku chorych z kamicą żółciową. Żaden z testowanych wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wnioskowania względem wyników analizy podstawowej, zaś otrzymany ICUR zawsze jest niższy od aktualnie obowiązującego progu opłacalności kosztowej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, ponieważ brak jest technologii medycznych aktualnie refundowanych w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjenci) w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Ursopol, stosowanego u chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka, pomimo obecności kamieni, w celu ich farmakologicznego rozpuszczenia.

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Ursopol dotyczą refundacji obu opakowań leku w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę z 30% poziomem odpłatności. Wnioskodawca postuluje we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej, z limitem równym cenie (detalicznej) wyższej dawki leku Ursopol (300 mg). Wnioskodawca nie przedstawił argumentów uzasadniających wybór tego opakowania, jako podstawy limitu. Ponadto wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka, pomimo obecności kamieni. Oszacowania populacji docelowej dokonano w wariantcie epidemiologicznym, kompilującym ze sobą dane dotyczące liczby osób powyżej 18 r.ż. w Polsce, z częstością występowania pęcherzykowej kamicy żółciowej, która kwalifikuje się do doustnej farmakoterapii (kamica objawowa z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego) oraz spełniającej warunki określone we wnioskowanym wskazaniu. Oszacowana przez autorów analizy wielkość populacji docelowej w scenariuszu podstawowym wynosi od ok. 18,2 tys. pacjentów w pierwszym roku finansowania do ok. 18,3 tys. chorych w kolejnym roku finansowania leku Ursopol ze środków publicznych.

Wśród założeń analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym, wnioskowany produkt leczniczy będzie refundowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (w kategorii A1).

Na podstawie wykonanych przez autorów analizy obliczeń wykazano, iż w scenariuszu istniejącym zarówno w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywie wspólnej oszacowane wydatki na obserwację chorych z pęcherzykową kamcią żółciową, wyniosą około 1,15 mln zł w 2015 r. oraz 1,16 mln zł w 2016 r.

Według przedłożonych obliczeń Wnioskodawcy, całkowite wydatki płatnika publicznego (NFZ) związane z rozpoczęciem refundacji produktu leczniczego Ursopol w scenariuszu nowym, wyniosą łącznie 17,6 mln zł w pierwszym oraz 27,7 mln zł, w drugim roku refundacji wnioskowanego leku. Koszt inkrementalny wynikający z wprowadzenia scenariusza nowego w porównaniu do scenariusza obecnie istniejącego w perspektywie płatnika publicznego wyniesie 16,4 mln zł w 2015 r. oraz 26,5 mln zł w 2016 r.

Natomiast na podstawie wyników, uzyskanych w perspektywie wspólnej przez autorów analizy, scenariusz nowy, związany z refundacją ze środków publicznych leku Ursopol, będzie wiązał się z wydatkami rządu od 32,8 mln zł w pierwszym roku do 52,1 mln zł w drugim roku refundacji,

co spowoduje, że koszty inkrementalne w tej perspektywie wyniosą: 31,6 mln zł w 2015 r. oraz 51,0 mln zł w 2016 r.

Ze względu na fakt, iż opakowanie Ursopol o niższej dawce kwasu ursodeoksycholowego (Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124), zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 2 Ustawy o refundacji, kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej, oraz przyjęcie przez Wnioskodawcę w przedłożonej analizie wpływu na budżet założenia o 30% poziomie odpłatności dla obu dawek, w tym dla wspomnianej powyżej dawki 150 mg, w analizie weryfikacyjnej Agencji zdecydowano się przedstawić wyniki oszacowań własnych Agencji. W obliczeniach tych założono odpłatność ryczałtową dla opakowania: Ursopol 150 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798124 oraz 30% poziom odpłatności dla opakowania Ursopol 300 mg x 50 kaps., kod EAN: 5909990798223 – (tak jak ma to miejsce w AWB Wnioskodawcy). Wyniki powyższych obliczeń AOTM wykazały, iż koszty ponoszone w perspektywie NFZ będą wyższe: o ok. 19,7 mln zł w 2015 r. i o ok. 31,8 mln zł w 2016 r., co stanowi wzrost o odpowiednio: 3,3 mln zł i 5,3 mln zł, w stosunku do oszacowań wykonanych przez Wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przyjęty w analizie racjonalizacyjnej horyzont czasowy wynosi 2 lata: 2015-2016 (co jest zgodne z horyzontem czasowym przyjętym w analizie wpływu na budżet). Założona analiza przedstawia obliczenia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Proponowane rozwiązania polegają na:

- objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne: cetuksymab i fumaran tenofowiru dizoproksylu. Wybór leków jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych (odpowiednio Erbitux i Viread);
- ustaleniu wspólnego limitu finansowania preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej – peginterferonu alfa-2a (Pegasys) i peginterferonu alfa-2b (PegIntron).

Kluczowe założenia przyjęte w analizach Wnioskodawcy:

- w analizie racjonalizacyjnej uwzględniono koszty inkrementalne, wykazane w wariancie podstawowym;
- wygaśnięcie ochrony patentowej dla produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) i pojawienie się leków generycznych zawierających tę substancję czynną nastąpi we wrześniu 2014 r., zaś ze względu, iż ochrona patentowa dla leku Viread (fumaran tenofowiru dizoproksylu) wygaśa, oraz w Polsce dostępne są 2 produkty generyczne tegoż leku (nazwa handlowa Tenofovir Zentiva), założono, że ich refundacja rozpocznie się od początku 2015 r.;
- zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej: cena preparatu generycznego nie może przekraczać 75% ceny odpowiednika tego preparatu, który jest już objęty refundacją. Dlatego też w analizie przyjęto, iż cena nowych leków, zawierających: cetuksymab oraz fumaran tenofowiru dizoproksylu, będzie maksymalną dopuszczalną zgodnie z ustawą ceną;
- roczne zużycie wymienionych leków nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy;

- w przypadku utworzenia wspólnej grupy limitowej dla preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej założono, że limit finansowania zostanie ustalony na poziomie ceny tańszego leku (peginterferonu alfa-2b), oraz, że standardowa dawka tygodniowa dla peginterferonu alfa-2a wynosi: 180 µg, zaś dla peginterferonu alfa-2b jest równa: 120 µg (przy założeniu masy ciała chorego od 76 do 85 kg);

- ze względu na treść wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (ang. *American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD*) założono także, iż peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b w leczeniu WZW typu B wykazują podobną skuteczność (pomimo braku takiego wskazania rejestracyjnego dla produktu PegIntron).

Oszacowane przez Wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego w analizie wpływu na budżet wynikające z refundacji leku Ursopol wyniosą w 2015 r. 16,4 mln zł, zaś 2016 r. 26,5 mln zł. Wnioskodawca określił, iż wprowadzenie zaproponowanych mechanizmów racjonalizacji spowoduje uwolnienie 22,9 mln zł w każdym roku horyzontu analizy. Oznacza to, że zgodnie z oszacowaniem Wnioskodawcy wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej może pozwolić na uwolnienie środków publicznych (łącznie w przeciągu 2 lat horyzontu analizy), w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet łączne wydatki inkrementalne płatnika publicznego (w latach: 2015-2016).

Należy jednakże zauważyć, iż w przypadku przyjęcia ryczałtowego poziomu odpłatności, do którego zgodnie z art. 14 ust.1 pkt 2 Ustawy o refundacji [Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696], kwalifikuje się opakowanie leku Ursopol, zawierające 150 mg UDCA, uwolnione środki nie pokryją w całości dodatkowych rocznych wydatków płatnika, oszacowanych w analizie wpływu na budżet (oszacowania własne AOTM).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W odnalezionych zagranicznych rekomendacjach klinicznych (4 dokumenty) zaleca się ograniczone stosowanie terapii kwasem ursodeoksycholowym u pacjentów ze zdiagnozowaną kamicą żółciową. Rekomendacje wskazują na potencjalną możliwość zastosowania leczenia doustnego, mającego na celu rozpuszczenie złożeń żółciowych (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2014- dokument w trakcie przygotowania*). Zaleca się stosowanie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w przypadku pacjentów, u których nie można przeprowadzić zabiegu operacyjnego lub w przypadku chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne (*American Academy of Family Physicians AAFP 2005, British Columbia Medical Association BCMA 2001*). W Brytyjskich wytycznych z 2013 roku (*Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland AUGIS 2013*) podkreśla się, że nie istnieją żadne dowody wskazujące, iż zastosowanie procedur nieoperacyjnych, takich jak m.in. terapia polegająca na rozpuszczaniu kamieni żółciowych kwasem ursodeoksycholowym, mogłoby przynosić korzyści w całkowitym wyleczeniu kamicy żółciowej.

Odnaleziono 3 rekomendacje zagranicznych agencji oceny technologii medycznych: 2 dokumenty, wydane przez HAS (*Haute Autorité de Santé*) w 2007 i 2013 roku oraz 1 rekomendację SMC (*Scottish Medicines Consortium*) z 2013 roku, w których odnoszono się do zastosowania kwasu ursodeoksycholowego (produkty lecznicze Ursolvan i Ursofalk) w leczeniu kamicy żółciowej u chorych z kamieniami ≤15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

Zgodnie z treścią rekomendacji SMC 2013 wydano pozytywną opinię w sprawie stosowania produktu leczniczego Ursofalk 500 mg w ramach NHS Scotland, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem będącym przedmiotem analizowanego wniosku refundacyjnego. Rekomendacje HAS z 2007 i 2013 roku dotyczyły ponownej oceny zasadności refundacji produktu leczniczego Ursolvan 200 mg w leczeniu pacjentów z łagodną lub bezobjawową postacią kamicy żółciowej, z kamieniami

żółciowymi o wielkości ≤ 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego wykazanej na podstawie wyników cholecystografii doustnej, u chorych z poważnymi przeciwwskazaniami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. Były to również rekomendacje pozytywne.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21213-1/KB/2014), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798223; Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) kapsułki twarde, 150 mg, 50 szt., kod EAN 5909990798124 we wskazaniu: Rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości 273/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) (EAN: 5909990798223) we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 274/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) (EAN: 5909990798124) we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) (EAN: 5909990798223) we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 274/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ursopol (acidum ursodeoxycholicum) (EAN: 5909990798124) we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego
3. 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, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-26/2014