

# *Ursopol<sup>®</sup> (kwas ursodeoksycholowy)*

*w rozpuszczaniu kamieni żółciowych  
u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm,  
przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich,  
z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego*

***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

*Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik*

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

**Autorzy:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

\* - autor do korespondencji: [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *VP Valeant Sp. z o.o. sp. j.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 czerwca 2014 r.**

## Spis treści

|  |    |
|--|----|
| Streszczenie .....   | 6  |
| Wykaz skrótów .....  | 9  |
| 1. Analiza problemu decyzyjnego.....   | 11 |
| 1.1. Definiowanie problemu decyzyjnego.....  | 12 |
| 1.2. Opis problemu zdrowotnego.....  | 13 |
| 1.2.1. Kamica żółciowa (ICD-10 K80) .....  | 13 |
| 1.2.2. Epidemiologia kamicy dróg żółciowych.....   | 13 |
| 1.2.3. Etiologia kamicy żółciowej.....   | 13 |
| 1.2.4. Objawy kamicy żółciowej .....   | 14 |
| 1.2.5. Diagnostyka kamicy żółciowej.....   | 14 |
| 1.2.6. Leczenie kamicy żółciowej.....  | 15 |
| 1.4. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....                   | 16 |
| 1.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej .....    | 17 |
| 1.6. Obecna praktyka kliniczna – kliniczne wytyczne leczenia farmakologicznego kamicy żółciowej.....       | 22 |
| 1.7. Opis ocenianej interwencji – Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy; <i>Acidum ursodeoxycholicum</i> )..... | 23 |
| 1.7.1. Zagadnienia rejestracyjne .....   | 23 |
| 1.7.2. Grupa farmakoterapeutyczna .....  | 23 |
| 1.7.3. Kod ATC .....   | 23 |
| 1.7.4. Dostępne preparaty.....   | 23 |
| 1.7.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....  | 24 |
| 1.7.6. Wskazania.....  | 24 |
| 1.7.7. Dawkowanie i sposób podawania .....   | 24 |
| 1.7.8. Przeciwwskazania.....   | 25 |
| 1.7.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....                               | 26 |
| 1.7.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....   | 26 |
| 1.7.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....                          | 26 |
| 1.7.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....                                 | 27 |
| 1.7.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....   | 27 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.9.    | Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy)..... | 28 |
| 1.10.   | Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny kwasu ursodeoksycholowego ....              | 29 |
| 1.11.   | Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych .....                              | 30 |
| 1.12.   | Zakres analiz .....  | 31 |
| 1.12.1. | Analiza efektywności klinicznej .....  | 31 |
| 1.12.2. | Analiza ekonomiczna .....  | 32 |
| 1.12.3. | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....  | 33 |
| 2.      | Analiza kliniczna .....  | 34 |
| 2.1.    | Cel opracowania .....  | 35 |
| 2.2.    | Metodyka .....   | 35 |
| 2.2.1.  | Wyszukiwanie danych źródłowych.....  | 35 |
| 2.2.2.  | Ocena bezpieczeństwa .....   | 41 |
| 2.2.3.  | Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....  | 41 |
| 2.2.4.  | Ocena wiarygodności źródeł danych.....   | 41 |
| 2.2.5.  | Analiza statystyczna.....  | 43 |
| 2.3.    | Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....   | 44 |
| 2.4.    | Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....  | 45 |
| 2.5.    | Opis metodyki włączonych badań.....  | 47 |
| 2.6.    | Charakterystyka włączonej populacji .....  | 55 |
| 2.6.1.  | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....                             | 55 |
| 2.6.1.  | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....                      | 58 |
| 2.7.    | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....       | 61 |
| 2.8.    | Skuteczność kliniczna .....  | 63 |
| 2.8.1.  | Odsetek chorych z całkowitym lub częściowym zanikiem kamieni żółciowych.....                 | 63 |
| 2.8.2.  | Odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych .....                               | 66 |
| 2.8.3.  | Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych .....                               | 70 |
| 2.9.    | Bezpieczeństwo .....   | 72 |
| 2.10.   | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego... ..       | 76 |
| 2.11.   | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....              | 77 |
| 2.12.   | Badania w toku .....   | 78 |
| 2.13.   | Wyniki.....  | 79 |
| 2.14.   | Dyskusja.....  | 82 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 2.15.  | Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....   | 85  |
| 2.16.  | Wnioski końcowe .....   | 87  |
| 3.     | Piśmiennictwo .....   | 88  |
| 4.     | Załączniki .....  | 90  |
| 4.1.   | Opis skal wykorzystanych w raporcie.....  | 91  |
| 4.1.1. | Skala Jadad .....   | 91  |
| 4.1.2. | Skala oceny ryzyka okołoperacyjnego ASA .....   | 91  |
| 4.2.   | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....                 | 92  |
| 4.3.   | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń..... | 93  |
| 4.4.   | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.....                         | 94  |
| 4.5.   | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....   | 95  |
| 4.6.   | Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....                       | 98  |
| 4.7.   | Wkład autorów w opracowanie raportu.....  | 111 |
| 4.8.   | Spis tabel .....  | 112 |
| 4.9.   | Spis wykresów .....   | 113 |

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy) stosowanego w celu rozpuszczenia cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011).

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakresu komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego *versus* placebo/brak leczenia w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA)

i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

### Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny potencjalnie kwalifikujący się do włączenia w ramach niniejszego raportu, jednak po analizie w pełnym tekście został on wykluczony z dalszej oceny. Ostatecznie nie odnaleziono więc opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Przeprowadzone wyszukiwanie badań pierwotnych dało łącznie 475 trafień, z czego w pełnym tekście analizowano 11 publikacji. Ostatecznie do niniejszej analizy włączono 7 badań klinicznych RCT: *Dornier National Biliary Lithotripsy Study (DNBS)* opisane w publikacji *Schoenfield 1990*, *Fromm 1983*, *Maher 1990*, *Marks 1994*, *Nakagawa 1977*, *Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980 (TCGSG 1980)*, oraz w porównaniu do braku terapii: *Tuncer 2012*. Łącznie ocenie poddano 939 chorych w okresie obserwacji od 6 do 24 miesięcy.

### Skuteczność kliniczna

**Całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych** w okresie leczenia do 12 miesięcy obserwowano znamienne częściej u chorych otrzymujących UDCA, w porównaniu do grupy placebo: RB = 12,05 (95% CI: 1,47; 118,85), NNT = 2 (95% CI: 2,6) w badaniu *Fromm 1983*. Podobne wyniki uzyskano w okresie leczenia 24 miesięcy: RB = 13,57 (95% CI: 1,84; 131,34), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), badanie *Fromm 1983*. Metaanaliza danych dla okresu leczenia 6 miesięcy (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*) również wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA w porównaniu do placebo: RB = 7,19 (95% CI: 1,42; 36,29), NNT = 9 (95% CI: 6; 17),  $p = 0,0169$ . W podgrupie chorych z kamieniami żółciowymi  $\leq 15$  mm (badanie *TCGSG 1980*) w czasie leczenia 6 miesięcy również odnotowano większe prawdopodobień-

stwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: RB = 5,22 (95% CI: 1,10; 30,37), NNT = 3 (95% CI: 2; 39).

**Całkowity zanik kamieni żółciowych** obserwowano znamienne częściej po 6 miesiącach terapii UDCA w porównaniu do placebo: RB = 6,47 (95% CI: 1,55; 26,95), NNT = 5 (95% CI: 3; 9),  $p = 0,0103$  (metaanaliza badań *Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*), efekt ten był również widoczny u chorych, którzy kwas ursodeoksycholowy otrzymywali jako leczenie dodatkowe celem rozpuszczenia złogów pozostałych po litotrypsji: RB = 2,20 (95% CI: 1,55; 3,13), NNT = 8 (95% CI: 6; 14),  $p < 0,0001$  (metaanaliza badań *DNBLS* i *Maher 1990*). Znamienne efektywność UDCA wobec placebo utrzymywała się, gdy w metaanalizie uwzględniono wszystkie pięć wspomnianych badań: RB = 2,45 (95% CI: 1,74; 3,46), NNT = 8 (95% CI: 6; 11),  $p < 0,0001$ . Podobny trend obserwowano w pojedynczych badaniach o okresie obserwacji 9 (*Marks 1994*) oraz 12 i 24 miesiące (*Fromm 1983*), ale ze względu na małą liczebność ocenianej populacji wyniki nie osiągnęły progu znamienności. Autorzy odnotowali zależność pomiędzy rozmiarem kamieni a efektywnością UDCA w ich rozpuszczaniu – nie stwierdzono zaniku kamieni większych niż 10 mm (*Nakagawa 1977*) oraz kamieni większych niż 15 mm (*TCGSG 1980*).

**Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych** przedstawiono w trzech badaniach (*Fromm 1983*, *TCGSG 1980*, *Nakagawa 1977*). Istotne różnice wobec grupy placebo odnotowano w okresie leczenia 12 miesięcy – wskazywały one na korzyść UDCA: RB = 9,86 (95% CI: 1,15; 98,73); NNT = 3 (95% CI: 2; 13) (*Fromm 1983*). Podobny trend obserwowano w pozostałych badaniach, ale ze względu na małą liczebność populacji wyniki nie były istotne statystycznie.

#### Bezpieczeństwo

Ogółem AEs wystąpiły u niewielkiego odsetka pacjentów, który był porównywalny w grupie UDCA i grupie kontrolnej, odpowiednio 5,8% vs 6,7% (*TCGSG 1980*). W poszczególnych badaniach u chorych obserwowano zwiększenie aktywności

aminotferaz, ból w nadbrzuszu (typowy dla kamicy żółciowej), niestrawność oraz biegunkę – częstość występowania tych działań niepożądanych również nie różniła się znamienne pomiędzy grupami i wynosiła od 3,8% do 22% w grupie UDCA oraz od 0% do 17% w grupie placebo. U około 6% chorych leczonych UDCA odnotowano poważną (ang. *major*) biegunkę w porównaniu do braku takich przypadków w grupie kontrolnej (*TCGSG 1980*), różnice te nie były znamienne statystycznie.

Nie odnotowano istotnych zmian wartości parametrów laboratoryjnych w większości analizowanych punktów czasowych w okresie od 6 do 24 miesięcy leczenia w obrębie analizowanych grup, podobnie jak zmian masy ciała chorych. Ponadto w próbie *DNBLS* po 6 miesiącach stosowania UDCA lub placebo (po ESWL) nie odnotowano istotnych różnic między grupami pod względem średniego ciśnienia tętniczego krwi, a także zmian wartości hematokrytu i stężenia Hb podczas żadnej z wizyt kontrolnych.

W ocenie terapii UDCA towarzyszącej zabiegowi litotrypsji odnotowano dwie istotne różnice pomiędzy grupami – wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej: RR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,81), NNT = 10 (95% CI: 7; 26),  $p < 0,008$ , a także na większą częstość występowania biegunki w przypadku stosowania UDCA w porównaniu do placebo, RR = 1,31 (95% CI: 1,02; 1,70), NNH = 13 (95% CI: 7; 189),  $p < 0,04$  (*DNBLS*). Autorzy analizowanej próby podali również, że grupy nie różniły się pod względem odsetka chorych z nudnościami i niestrawnością.

#### Wnioski

**K**was ursodeoksycholowy, kwas żółciowy fizjologicznie występujący w niewielkich ilościach w żółci, wpływając na hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelitach i zmniejszenie wydzielania cholesterolu do żółci, prowadzi do zmniejszenia wysycenia żółci cholesterolem i ostatecznie rozpuszczania się złogów cholesterolowych. Skuteczność kliniczną kwasu ursodeoksycholowego w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością

pęcherzyka żółciowego potwierdzono w badaniach z randomizacją. Częstość działań niepożądanych była niska, głównie dotyczyły one zaburzeń układu pokarmowego.



## Wykaz skrótów

|              |   |
|--------------|---|
| <b>AEs</b>   | działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )   |
| <b>ALP</b>   | fosfataza zasadowa, fosfataza zasadowa (ALP, ALKP, ALPase, Alk Phos, z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> )   |
| <b>ALT</b>   | aminotransferaza alaninowa (ALT, SGPT, ALAT, z ang. <i>Alanine Transaminase, Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase, Alanine Aminotransferase</i> )  |
| <b>ANC</b>   | całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrofil Count</i> )  |
| <b>AOTM</b>  | Agencja Oceny Technologii Medycznych  |
| <b>ASA</b>   | <i>American Society of Anesthesiologists</i>  |
| <b>AST</b>   | aminotransferaza asparaginianowa (AST, ASAT, AspAT, GOT, SGOT, AAT, z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase, Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> )                       |
| <b>bd.</b>   | brak danych   |
| <b>CDCA</b>  | kwas chenodezoksycholowy (z ang. <i>chenodeoxycholic acid</i> )   |
| <b>ChPL</b>  | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CI</b>    | przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )  |
| <b>EBM</b>   | z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>   |
| <b>EMA</b>   | Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>ESWL</b>  | litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (z ang. <i>Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy</i> )   |
| <b>FDA</b>   | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i> )  |
| <b>GGT</b>   | gamma-glutamylotranspeptydaza, gamma-glutamylotransferaza (GGT, GGTP, gamma-GT, z ang. <i>Gamma-Glutamyl Transferase Or Gamma-Glutamyl Transpeptidase, <math>\Gamma</math>-Glutamyl Transferase</i> ) |
| <b>Hb</b>    | hemoglobina   |
| <b>ITT</b>   | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )   |
| <b>mc.</b>   | masa ciała  |
| <b>NNH</b>   | Liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )   |
| <b>NNT</b>   | Liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )   |
| <b>NS</b>    | nieistotne statystycznie  |
| <b>PBO</b>   | placebo   |
| <b>PICO</b>  | schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatora, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )           |
| <b>PICOS</b> | <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>   |
| <b>QALY</b>  | lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )  |
| <b>RB</b>    | korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )  |
| <b>RCT</b>   | badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )   |
| <b>RR</b>    | ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )  |
| <b>SAEs</b>  | poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )   |
| <b>SD</b>    | odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )  |
| <b>UDCA</b>  | kwas ursodeoksycholowy (z ang. <i>Ursodeoxycholic Acid</i> )  |
| <b>URPL</b>  | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| <b>w.k.</b>  | wartość końcowa   |
| <b>w.p.</b>  | wartość początkowa  |

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

---

# Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

## 1.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy) stosowanego w celu rozpuszczenia cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

## 1.2. Opis problemu zdrowotnego

### 1.2.1. Kamica żółciowa (ICD-10 K80)

Kamica żółciowa jest schorzeniem w przebiegu którego dochodzi do powstawania złożeń w obrębie dróg żółciowych (zarówno wewnątrz, jak i zewnątrzwątrobowych), powodujących utrudnienie odpływu żółci i tym samym wywołujących objawy kolki żółciowej. Z uwagi na częstość występowania (p. niżej), kamica żółciowa stanowi istotny problem zdrowotny, który przez ryzyko swoich powikłań i dotkliwość objawów klinicznych znacząco wpływać może na komfort życia chorych (*Shaffer 2006*).

### 1.2.2. Epidemiologia kamicy dróg żółciowych

Kamica dróg żółciowych jest schorzeniem szeroko występującym w populacji osób dorosłych, w zależności od źródła częstość jej występowania jest szacowana w krajach zachodnich na poziomie 7,9% wśród mężczyzn oraz 16,6% populacji kobiet. Chorobowość spowodowana przez kamice żółciową w krajach zindustrializowanych wynosi 10 do 20% populacji ogólnej (*Reshetnyak 2012*). Podobne dane odnaleziono dla populacji polskiej, w której **chorobowość** związana z kamice dotyczy 20% populacji (*Gąsiorowska 2013*). Roczna zapadalność na kamice pęcherzykową w grupie pacjentek otyłych wynosi 2% (*Shaffer 2006*). W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono współczynników zapadalności oraz chorobowości spowodowanej przez obecność kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których mimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

### 1.2.3. Etiologia kamicy żółciowej

W przebiegu kamicy żółciowej, w warunkach nadmiernego wydzielania żółci, zwiększonej motoryki pęcherzyka żółciowego i nadmiernej ekskrecji śluzu, na drodze precypitacji, dochodzi do formowania konkrementów nazywanych potocznie kamieniami żółciowymi, które różnią się swoim składem chemicznym. Najczęściej spotyka się (*Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012*):

- kamienie cholesterolowe (do 75% kamieni);
- kamienie barwnikowe (zawierające sole bilirubiny, fosforany i wodorowęglany);
- kamienie mieszane (złożone z wymienionych wyżej komponentów).

Z uwagi na lokalizację złożeń wyróżnić można **kamicę pęcherzykową** oraz **kamicę przewodową**.

W piśmiennictwie wymieniany jest szereg czynników ryzyka rozwoju **kamicy cholesterolowej**, najistotniejsze z nich to (*Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012*):

- płeć żeńska,
- podeszły wiek,
- czynniki genetyczne, występowanie rodzinne choroby,
- stosowanie estrogenów,
- cukrzyca,
- nadwaga i otyłość,
- hipertriglicerydemia,
- leczenie fibratami,
- redukcja masy ciała,
- **mukowiscydoza**.

#### 1.2.4. Objawy kamicy żółciowej

Objawami kamicy dróg żółciowych jest tzw. **kolka żółciowa**, czyli napadowa ostra bolesność podżebrza prawego związana z nadmiernym rozdęciem pęcherzyka żółciowego. Objawy te ustępują stopniowo, z tendencją do częstych nawrotów (*Gąsiorowska 2013*).

Utrudnienie odpływu żółci z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jest przyczyną występowania żółtaczki mechanicznej. Zastój żółci w obrębie pęcherzyka może prowadzić do rozwoju zakażenia i **ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego**, będącego wskazaniem do pilnej operacji chirurgicznej, jako jedna z przyczyn „ostrego brzucha” (*Gąsiorowska 2013*).

#### 1.2.5. Diagnostyka kamicy żółciowej

Podstawową rolę w diagnostyce kamicy dróg żółciowych odgrywa **ultrasonografia**, która pozwala uwidocznienie powiększenie pęcherzyka żółciowego, obecność konkrementów oraz zmian w obrębie ściany pęcherzyka, takich jak jej pogrubienie czy obecność okołopęcherzykowego płynu będącego jednym z objawów zapalenia (*Gąsiorowska 2013*). Badanie USG jest ponadto pomocne w ocenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz narządów sąsiadujących z wątrobą.

Potencjalnie diagnostyka obrazowa poszerzona może zostać o zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, pozwalające uwidocznienie uwapnione złoży, jednak ich obecność dotyczy < 20% chorych z rozpoznaniem kamicy (*Gąsiorowska 2013*).

## 1.2.6. Leczenie kamicy żółciowej

### 1.2.6.1. Leczenie chirurgiczne

Objawowa kamica żółciowa jest wskazaniem do chirurgicznego usunięcia pęcherzyka żółciowego. Laparoskopowa cholecystektomia jest metodą z wyboru u chorych z objawową kamicy pęcherzykową (Gąsiorowska 2013). Cholecystektomia klasyczna metodą otwartą jest stosowana u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia metodą laparoskopową.

### 1.2.6.2. Leczenie farmakologiczne

Jeżeli stwierdza się przeciwwskazania do leczenia operacyjnego, rozważyć można formę przewlekłego leczenia farmakologicznego. Celem takiej terapii jest rozpuszczenie złogów przy pomocy kwasu ursodeoksycholowego (z ang. *Ursodeoxycholic Acid*, UDCA). Lek ten stosowany jest w dziennej dawce 8-12 mg/kg mc. w 2 lub 3 dawkach podzielonych, podawanych w czasie posiłków przez okres 6 do 24 miesięcy. Pierwsza ocena leczenia powinna zostać dokonana po 6 miesiącach terapii, a stosowanie UDCA należy kontynuować przez okres 3 miesięcy po stwierdzeniu rozpuszczenia konkrementów (Gąsiorowska 2013).



### 1.3. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ursopol, wskazane jest w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (*ChPL Ursopol 2013*).

Leczenie farmakologiczne kamicy żółciowej w świetle aktualnych wytycznych klinicznych skierowane jest do podgrupy chorych z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego (*Gąsiorowska 2013*). Dostępne badania kliniczne wskazują również na możliwość zastosowania kwasu ursodeoksycholowego w celu rozpuszczaniu złogów, które nie uległy samoistnej ewakuacji po zabiegu litotrypsji celem skruszenia większych kamieni (*Maher 1990, DNBSL*).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje jako populację docelową dla niniejszego raportu przyjąć należy dorosłych pacjentów chorujących kamicy żółciową, u których stwierdza się obecność cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.



## 1.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Populację docelową stanowią chorzy z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Ludność Polski powyżej 18 roku życia w latach 2007-2012 została zaczerpnięta z roczników demograficznych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby ludności w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2004-2011) by oszacować liczebność populacji polskiej w najbliższych latach (2013-2014).

Tabela 1. Ludność w Polsce – dane GUS oraz prognoza.

|                                | Dane GUS |          |          | Prognoza |          |
|--------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                | 2010     | 2011     | 2012     | 2013     | 2014     |
| Populacja ogólna Polski        | 38200037 | 38538447 | 38533299 | 38614643 | 38709749 |
| Populacja $\geq 18$ roku życia | 30956737 | 31391896 | 31874878 | 31902939 | 32133613 |

Kamica żółciowa według różnych źródeł występuje w Polsce u 11% - 20% populacji. Ze względu na rozbieżność w wartości częstości tego schorzenia do oszacowania liczebności chorych z kamicą żółciową przyjęto średnią arytmetyczną z odsetków występowania kamicy żółciowej w Polsce z odnalezionych źródeł, co zostało przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 2. Częstość kamicy żółciowej w Polsce.

| Źródło           | Częstość kamicy żółciowej |
|------------------|---------------------------|
| Gąsiorowska 2013 | 20%                       |
| Tomecki 1995     | 10,70%                    |
| Kalina 1992      | 11,99%                    |
| Pachmann 2013    | 10-15%                    |
| <u>Średnia</u>   | <u>13,80%</u>             |

Iloczyn średniego odsetka osób z kamicą żółciową w Polsce (13,8%) oraz liczebności Polski ( $\geq 18$  r.ż.) w 2014 roku jest liczbą dorosłych obecnie chorujących na kamicę żółciową w Polsce.

Tabela 3. Liczebność dorosłych chorych z kamicą żółciową w Polsce.

| Parametr                                     | Wartość    |
|--|------------|
| Liczebność populacji Polski od 18 roku życia | 32 133 613 |
| Odsetek chorych z kamicą żółciową            | 13,80%     |
| Liczba dorosłych chorych z kamicą żółciową   | 4 433 635  |

Z uwagi na lokalizację złogów wyróżnić można kamicę pęcherzykową oraz kamicę przewodową. Rozpoznanie kamicy przewodowej, nawet gdy nie wywołuje ono dolegliwości jest wskazaniem do leczenia inwazyjnego – endoskopowego lub operacyjnego. Częstość występowania kamicy przewodowej u chorych z kamicą pęcherzyka żółciowego wynosi od 5 do 10% (Gąsiorowska 2013).

Tabela 4. Liczebność dorosłych chorych z pęcherzykową kamicą żółciową w Polsce.

| Parametr  | 2014      |
|---|-----------|
| Liczba dorosłych chorych z kamicą żółciową              | 4 433 635 |
| Odsetek chorych z pęcherzykową kamicą żółciową          | 92,5%     |
| Liczba dorosłych chorych z pęcherzykową kamicą żółciową | 4 101 113 |

Kolejnym etapem zawężenia populacji chorych z kamicą żółciową było określenie odsetka chorych z objawową chorobą, ponieważ pacjenci wolni od objawów nie wymagają jakiegokolwiek terapii (Pachmann 2013). Odsetek osób, u których pojawiają się dolegliwości bólowe w zależności od okresu obserwacji wynosi od 6 do 33% spośród chorych z kamicą żółciową.

Tabela 5. Częstość objawowej kamicy żółciowej w Polsce.

| Źródło           | Częstość objawowej kamicy żółciowej |
|------------------|-------------------------------------|
| Gracie 1982      | 18,00%                              |
| McSherry 1985    | 10,00%                              |
| Friedman 1989    | 18,00%                              |
| Cucchiaro 1990   | 25,00%                              |
| Wada 1993        | 20,00%                              |
| Halldestam 2004  | 6,00%                               |
| Gąsiorowska 2013 | 33,3%                               |

| Źródło               | Częstość objawowej kamicy żółciowej |
|----------------------|-------------------------------------|
| <i>Pachmann 2013</i> | 15-20%                              |
| <u>Średnia</u>       | <u>18,48%</u>                       |

Średni odsetek chorych z objawową kamicy żółciową obliczony na podstawie dostępnych danych wyniósł 18,48%.

*Tabela 6. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicy żółciową w Polsce.*

| Parametr   | 2014          |
|--|---------------|
| Liczba dorosłych chorych z pęcherzykową kamicy żółciową          | 4 101 113     |
| <i>Odsetek chorych z objawami</i>                                | <i>18,48%</i> |
| Liczba dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicy żółciową | 757 851       |

Zalecanym sposobem leczenia objawowej kamicy żółciowej jest leczenie operacyjne (*Gąsiorowska 2013*), jednakże istnieją przeciwwskazania do tej metody. Odsetek chorych, będących kandydatami do farmakologicznej terapii doustnej wynosi około 20-25% (*Jaffe 1993*).

*Tabela 7. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicy żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej.*

| Parametr  | 2014         |
|---|--------------|
| Liczba dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicy żółciową  | 757 851      |
| <i>Odsetek chorych, będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego</i>                                      | <i>22,5%</i> |
| Liczebność populacji z objawową kamicy pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego | 170 517      |

Mając populację chorych z objawową kamicy żółciową którzy mogą się kwalifikować do doustnej farmakoterapii, podjęto próbę oszacowania, jaki odsetek chorych spełnia szczegółowe wskazania do refundacji proponowane dla produktu Ursopol, czyli obecność kamieni cholesterolowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promienie rentgenowskich oraz zachowana czynność pęcherzyka żółciowego.

Do próby *Larsen 2007* było włączonych 100 kolejnych pacjentów z objawową kamicy żółciową. Spośród nich zachowaną normalną czynnością pęcherzyka żółciowego wykazano u 34%.

*Tabela 8. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.*

| Parametr   | 2014         |
|--|--------------|
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego  | 170 517      |
| <i>Odsetek chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego</i>  | <i>34,0%</i> |
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego | 57 976       |

Cholesterolowy typ kamieni żółciowych jest najczęstszy, dotyczy on 75% kamieni (*Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012*) Liczebność populacji chorych z objawowymi cholesterolowymi kamieniami żółciowymi stanowi iloczyn liczby chorych z objawową kamicą żółciową i odsetka chorych z cholesterolowym typem kamieni.

*Tabela 9. Liczebność dorosłych chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi w Polsce.*

| Parametr   | 2014          |
|--|---------------|
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego                               | 57 976        |
| <i>Odsetek chorych z cholesterolowym typem kamieni</i>   | <i>75,00%</i> |
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami | 43 482        |

U <20% chorych złogi żółciowe są uwapnione i widoczne na RTG przeglądowym jamy brzusznej, w ten sposób można też uwidocznic pęcherzyki porcelanowe (*Gąsiorowska 2013*). Co z tym idzie u pozostałych chorych, czyli u ok 80.00%, kamienie żółciowe są przepuszczalne dla promieniowania rentgenowskich.

*Tabela 10. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, u których kamienie żółciowe są przepuszczalne dla promieniowania rentgenowskiego.*

| Parametr   | 2014          |
|--|---------------|
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami   | 43 482        |
| <i>Odsetek chorych z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego kamieniami</i>  | <i>80,00%</i> |
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami | 34 785        |

Ostatnim kryterium ograniczającym populację docelową jest wielkość kamieni żółciowych. Nie odnotowano różnic w wielkości, rozmiarze oraz rodzaju kamieni żółciowych w różnych grupach wiekowych. W związku z czym do dalszego oszacowania wykorzystano odsetek osób z kamieniami, których średnica nie przekracza 15 mm. Taką wielkość kamieni żółciowych odnotowano u 52% chorych z próby *Lirussi 1999*.

*Tabela 11. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce.*

| Parametr   | 2014       |
|--|------------|
| Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami | 34 785     |
| <i>Odsetek chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy do 15 mm</i>   | <i>52%</i> |
| Liczebność populacji docelowej   | 18 088     |

Liczebność populacji docelowej w 2014 roku wynosi **18 088** chorych.

## 1.5. Obecna praktyka kliniczna – kliniczne wytyczne leczenia farmakologicznego kamicy żółciowej

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących farmakologicznego leczenia kamicy żółciowej, przeprowadzono wyszukiwanie obejmujące portale i bazy informacji medycznych następujących towarzystw klinicznych i naukowych:

- *World Gastroenterology Organisation (WGO)*,
- *American College of Family Physicians (ACFP)*,
- *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*.

Farmakologiczna terapia kamicy żółciowej zdaniem amerykańskiego stowarzyszenia lekarzy rodzinnych (ACFP), polegająca na zastosowaniu kwasu ursodeoksycholowego, wskazana jest u pacjentów, którzy z przeciwwskazaniami do wykonania operacji chirurgicznej lub chorych, którzy nie chcą poddać się takiej operacji (zalecenie klasy C). Cytowany dokument precyzuje, że leczenie farmakologiczne skuteczne jest w grupie chorych objawowych, u których złogi są mniejsze niż 15 mm oraz u których zachowana jest czynność pęcherzyka żółciowego (ACFP 2005).

Brytyjska agencja NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji w sprawie leczenia kamicy żółciowej. W dniu 4 czerwca 2014 r na swoich stronach internetowych organizacja ta opublikowała pierwotną wersję dokumentu będącego w przygotowaniu, w którym wskazuje na potencjalną możliwość zastosowania doustnego leczenia mającego na celu rozpuszczenie złogów żółciowych u chorych bezobjawowych, którzy mają stwierdzoną obecność kamicy (NICE 2014).

Data ostatniego wyszukiwania: 11 czerwca 2014 r.

## **1.6. Opis ocenianej interwencji – Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy; *Acidum ursodeoxycholicum*)**

Ocenianą interwencją jest stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (Ursopol®) w leczeniu kamicy żółciowej.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 11 marca 2013 r. (*ChPL Ursopol 2013*).

### **1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c-Lighthouse 170 00 Praha 7 Republika Czeska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- Ursopol 150 mg: 7981
- Ursopol 300 mg: 7982

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

- Ursopol 150 mg: 02.11.1998 r./ 29.12.2003 r.
- Ursopol 300 mg: 02.11.1998 r./ 23.01.2004 r.

### **1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna**

Preparaty kwasów żółciowych.

### **1.6.3. Kod ATC**

A05AA02.

### **1.6.4. Dostępne preparaty**

Ursopol, 150 mg, kapsułki;

Ursopol, 300 mg, kapsułki.

### 1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Kwas ursodeoksycholowy 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 się złogów 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 wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Kwas ursodeoksycholowy jest fizjologicznym składnikiem żółci. Po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego (transport bierny) oraz w odcinku dalszym jelita krętego (transport czynny). Wchłonięciu ulega 60-80% podanej dawki. Niemal cała wchłonięta część kwasu ursodeoksycholowego jest sprzęgana w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie wydzielana do żółci. Około 60% kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowane w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę. Część kwasu ursodeoksycholowego jest rozkładana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu litocholowego (działającego hepatotoksycznie i powodującego uszkodzenie mięszu wątroby u wielu gatunków zwierząt). U ludzi kwas litocholowy wchłania się z przewodu pokarmowego w bardzo małym stopniu. Po wchłonięciu ulega detoksykacji poprzez siarkowanie w wątrobie, a następnie jest wydzielany do żółci i ostatecznie wydalany z kałem.

### 1.6.6. Wskazania

Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.

### 1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta. Jeśli nie zaleci on inaczej, zazwyczaj stosuje się następujące dawki:



Dorośli:**Kamica żółciowa**

Doustnie, od 8 do 10 mg/kg masy ciała na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych w trakcie posiłków (na przykład: dla pacjenta ważącego 75 kg dawka wynosi 2 kapsułki po 150 mg lub 1 kapsułka 300 mg dwa razy na dobę). U otyłych pacjentów dawkę zwiększa się do 15 mg/kg masy ciała na dobę.

Leczenie jest długotrwałe i zwykle trwa od 6 miesięcy do 2 lat, w zależności od rozmiarów i składu kamieni. Zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 3 miesiące po radiologicznie lub ultrasonograficznie potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni.

**Pierwotna żółciowa marskość wątroby**

Doustnie, 13 – 15 mg/kg masy ciała na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych przez okres od 1 do 2 lat (na przykład: dla pacjenta ważącego 75 kg dawka wynosi 7 kapsułek po 150 mg na dobę, tj. 2 kapsułki rano, 2 kapsułki w południe i 3 kapsułki wieczorem). Można też stosować kapsułki zawierające większą dawkę kwasu ursodeoksycholowego. Kapsułki należy przyjmować w całości, w czasie posiłków, z niewielką ilością płynu.

Dzieci:

Nie stosować u dzieci.

Pacjenci w wieku podeszłym:

Nie ma konieczności zmiany dawkowania.

**1.6.8. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.
- Niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego.
- Obecność zwapnień w obrębie złogów.
- Zaburzenia czynności skurczowej pęcherzyka żółciowego.
- Częste wstępowanie kolki żółciowej.
- Produktu nie należy również stosować, jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim.

### 1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia (co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące) należy kontrolować parametry czynności wątroby - aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej (AspAT, AlAT) oraz  $\gamma$ -glutamyl transferazy ( $\gamma$ -GT) w surowicy krwi.

Po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (zależnie od średnicy złożeń) należy również wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) – ułatwi to ocenę skuteczności leczenia i wczesne wykrycie zwapnień w obrębie złożeń żółciowych. Zdjęcia radiologiczne (prześwietlone i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne).

Ursopol 150 mg i Ursopol 300 mg: produkt zawiera azorubinę - może powodować reakcje alergiczne.

Ursopol 150 mg: produkt zawiera laktozę jednowodną - nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### 1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na zwierzętach stosowanie kwasu ursodeoksycholowego związane było z ryzykiem wystąpienia uszkodzenia płodu we wczesnej fazie ciąży. Brak jest jednak wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu ursodeoksycholowego u kobiet w ciąży.

Produktu Ursopol nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu należy sprawdzić czy pacjentka nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące produkt Ursopol powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Brak wystarczających danych dotyczących przechodzenia kwasu ursodeoksycholowego do mleka matki. Produktu Ursopol nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

### 1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cholestyramina, kolestipol oraz leki zobojętniające kwas solny zawierające wodorotlenek glinu i trójkrzemian magnezu wiążą kwas ursodeoksycholowy w przewodzie pokarmowym i zmniejszają jego wchłanianie, dlatego produkt Ursopol należy przyjmować nie wcześniej, niż dwie godziny przed lub dwie godziny po zastosowaniu tych leków.

Kwas ursodeoksycholowy może nasilać wchłanianie cyklosporyny z przewodu pokarmowego, dlatego u pacjentów przyjmujących cyklosporynę należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Kwas ursodeoksycholowy może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

Zmniejsza również maksymalne stężenia nitrendypiny w osoczu krwi ( $C_{max}$ ) oraz pole pod krzywą zależności stężenia nifedypiny w osoczu do czasu (AUC).

Opisano przypadek zmniejszenia działania terapeutycznego dapsonu u pacjenta przyjmującego jednocześnie kwas ursodeoksycholowy. Na podstawie wpływu, jaki kwas ursodeoksycholowy wywiera na właściwości farmakokinetyczne nitrendypiny i na działanie dapsonu oraz w oparciu o wyniki badań *in vitro* można przypuszczać, że kwas ten pobudza izoenzym 3A4 cytochromu P450, metabolizujący leki. W związku z tym, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki metabolizowane z udziałem tego enzymu, a w razie potrzeby, skorygować ich dawki.

#### **1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ursopol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **1.6.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji**

Obecnie produkt Ursopol (substancja czynna kwas ursodeoksycholowy) nie jest refundowany ze środków publicznych.



## 1.7. Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. W przypadku braku technologii opcjonalnej dopuszcza się **porównanie z naturalnym przebiegiem choroby**.

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest kwas ursodeoksycholowy (Ursopol), który zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazany jest w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (ChPL Ursopol 2013).

Zasadniczą metodą leczenia kamicy dróg żółciowych jest chirurgiczne usunięcie pęcherzyka żółciowego, jednak w wypadku istnienia przeciwwskazań do takiego zabiegu lub w przypadku braku zgody pacjenta na takie postępowanie, do leczenia wprowadzić można leki mające na celu rozpuszczenie złogów, takie jak kwas ursodeoksycholowy. Inne leki z tej grupy, jak kwas chenodezoksycholowy wycofane zostały z użycia z uwagi na ich hepatotoksyczne działanie (Gąsiorowska 2013). W chwili obecnej żaden preparat kwasu ursodeoksycholowego nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych (MZ 23/04/2014). Komparatorem dla kwasu ursodeoksycholowego nie są zabiegi cholecystektomii (jest to leczenie optymalne, farmakologiczne rozpuszczanie kamieni stosowane jest u pacjentów bez możliwości jego zastosowania) lub rozkruszania kamieni żółciowych (kwas ursodeoksycholowy może być stosowany jako leczenie dodatkowe celem rozpuszczania pozostałych złogów).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych służących rozpuszczaniu złogów (uwzględniając, że kwas ursodeoksycholowy nie jest stosowany w celu leczenia ataków kolki żółciowej), należy dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo).

## 1.8. Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny kwasu ursodeoksycholowego

Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami służy rozpuszczaniu kamieni żółciowych w zdefiniowanej populacji chorych, z odpowiednio małymi kamieniami, cholesterolowymi – przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich. Z tego względu jako podstawowe punkty końcowe należy uwzględnić parametry opisujące mechanizm działania kwasu ursodeoksycholowego – odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych i odsetek chorych z częściowym rozpuszczeniem kamieni. Objawowa kamica żółciowa w znacznym stopniu wpływać może na komfort życia pacjentów, z tego względu ocenie poddać należy również jakość życia w czasie leczenia (*QoL*, z ang. *Quality of Life*). Dodatkowo należy przeprowadzić szczegółową ocenę bezpieczeństwa.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (*QALY*, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 04/01/2010*).

## 1.9. Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu Ursopol® stosowanego w leczeniu pacjentów chorujących na kamicę żółciową:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).*

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do leku Ursopol, jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono rekomendacje francuskiej HAS wydane dla innych preparatów kwasu ursodeoksycholowego.

W swojej decyzji z dnia 20 marca 2013 roku eksperci francuskiej agencji HAS wydali pozytywną rekomendację dla preparatu Ursolvan, dla jego zastosowania w leczeniu niepowikłanej, objawowej kamicy pęcherzyka żółciowego z obecnością kamieni do 15 mm średnicy oraz zachowaną czynnością pęcherzyka (*HAS 2013*). HAS wydała również pozytywną rekomendację dla preparatu Cholorso stosowanego w analogicznym wskazanym wskazaniu (*HAS 2012*).

Podobnie szkocka agencja SMC wydała 5 lipca 2013 roku pozytywną rekomendację dla kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczenia złogów niewidocznych w zdjęciu rentgenowskim, o wymiarach nieprzekraczających 15 mm i przy zachowanej czynności pęcherzyka oraz w drugim wskazaniu, w leczeniu pierwotnej marskości żółciowej (*SMC 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 10 czerwca 2014 r.

## 1.10. Zakres analiz

### 1.10.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego (preparat Ursopol) w leczeniu pacjentów z obecnością kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci z obecnością kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. Dopuszczano badania w których kwas ursodeoksycholowy stosowano jako leczenie dodatkowe po litotrypsji celem rozpuszczenia pozostałych złogów;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – kwas ursodeoksycholowy stosowany doustnie przez co najmniej 6 miesięcy, w dawce zgodnej z zalecaną w *ChPL Ursopol 2013*, w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – placebo/brak leczenia;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych, odsetek chorych z częściowym rozpuszczeniem kamieni, jakość życia, ocena bezpieczeństwa.

Należy wprowadzić ograniczenie dotyczące metodyki do badań z randomizacją ze względu na ścisłą zależność pomiędzy cechami kamieni żółciowych (wielkość, skład), a skutecznością leczenia oraz możliwością samoistnej ewakuacji mniejszych kamieni w naturalnym przebiegu choroby. Analiza wyników badań bez randomizacji, a zwłaszcza bez grupy kontrolnej, uniemożliwiłaby wiarygodne stwierdzenie czy obserwowana skuteczność wynika z rozpuszczenia kamieni, a nie z ich samoistnej ewakuacji. Jedynie zastosowanie losowego przydziału do grup pacjentów z kamieniami o różnych cechach fizycznych, jak również możliwość uwzględnienia w ocenie potencjalnej samoistnej ewakuacji kamieni w grupie kontrolnej, umożliwia rzeczywistą ocenę skuteczności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

#### 1.10.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna dla warunków polskich powinna zostać przeprowadzona na drodze modelowania z uwzględnieniem porównania dwóch scenariuszy: scenariusza aktualnego, w którym u chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm nie jest stosowane aktywne leczenie, a jedynie leczenie objawowe, oraz scenariusza nowego, w którym, w tej populacji stosowany jest kwas ursodeoksycholowy, w celu rozpuszczenia obecnych kamieni.

Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego nie wpływa na przeżycie chorych, jednakże może mieć znaczenie w kontekście jego jakości. Właściwą techniką analityczną wydaje się więc analiza kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dane na temat efektywności klinicznej preparatu Ursopol® powinny zostać zaczerpnięte z wykonanych wcześniej przeglądu systematycznego i analizy klinicznej. Miarą efektywności analizowanej terapii powinna być obecność kamieni żółciowych po zakończeniu terapii. Rozpuszczenie kamieni wiąże się z poprawą jakości życia chorych. Należy rozważyć możliwość nawrotów choroby.

Chorzy kwalifikujący się do stosowania kwasu ursodeoksycholowego mogą mieć wcześniej wykonaną procedurę rozbijania kamieni żółciowych (litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową), zatem nie jest to technologia medyczna stanowiąca komparator dla technologii wnioskowanej.

W ocenie kosztów w analizie należy przyjąć perspektywę płatnika publicznego oraz pacjentów (PPP i PPP+P), uwzględniając następujące kategorie kosztów: koszty leków i koszty wizyt monitorujących



obejmujących badania diagnostyczne. Koszty działań niepożądanych mogą zostać pominięte – leczenie objawów bólowych prowadzone jest głównie z udziałem leków OTC, nie stanowiących kosztu dla płatnika publicznego.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

### 1.10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet powinna zostać oparta na oszacowaniu epidemiologicznym populacji docelowej chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm. Scenariusz aktualny powinien zakładać, że chorzy ci nie stosują kwasu ursodeoksycholowego (brak refundacji). Natomiast scenariusz nowy powinien odpowiadać sytuacji, w której lek ten jest refundowany w analizowanym wskazaniu i dostępny w aptece za okazaniem recepty.

W analizie należy oszacować jednoroczny wpływ na budżet płatnika związany z wprowadzeniem refundacji kwasu ursodeoksycholowego, w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. Można przyjąć, że nastąpi to najwcześniej od 1 stycznia 2015 roku.

Zdefiniowane w analizie scenariusze powinny być porównywane ze sobą w przynajmniej trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą definicji poszczególnych wariantów powinna być coroczna liczba chorych poddawanych terapii.

W obliczeniach można uwzględnić jedynie koszty stosowanych leków oraz koszty monitorowania leczenia, w tym badań diagnostycznych.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

# Analiza kliniczna

Rozdział

II

## 2.1. Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu Ursopol® (kwas ursodeoksycholowy) stosowanego w celu rozpuszczenia cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

## 2.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 2.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., K.P.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 2.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (do dnia 11 czerwca 2014 roku):

- *European Association for the Study of the Liver* – z lat 2004-2014;
- *American Gastroenterological Association* – z lat 2004-2013;
- *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* – z lat 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 i 2014.

### 2.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia dotycząca pierwotnych prób klinicznych objęła wyszukiwaniem badania z randomizacją. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                          |
|----|-----------------------------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid[all]         |
| 2  | ursodiol[tw]                      |
| 3  | #1 OR #2                          |
| 4  | cholelithiasis[all]               |
| 5  | gallstone[all] OR gallstones[all] |

| Nr | Kwerendy                        |
|----|---------------------------------|
| 6  | #4 OR #5                        |
| 7  | randomized controlled trial[pt] |
| 8  | random allocation[mh]           |
| 9  | random*[tiab]                   |
| 10 | controlled[tiab]                |
| 11 | 7-10/OR                         |
| 12 | #3 AND #6 AND #11               |

Tabela 13. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy  |
|----|---|
| 1  | 'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid' AND [embase]/lim           |
| 2  | ursodiol AND [embase]/lim   |
| 3  | #1 OR #2  |
| 4  | 'cholelithiasis'/exp OR cholelithiasis AND [embase]/lim                         |
| 5  | 'gallstone'/exp OR gallstone OR 'gallstones'/exp OR gallstones AND [embase]/lim |
| 6  | #4 OR #5  |
| 7  | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim                              |
| 8  | random*:ab,ti AND [embase]/lim  |
| 9  | controlled:ab,ti AND [embase]/lim   |
| 10 | randomization:de AND [embase]/lim   |
| 11 | #7 OR #8 OR #9 OR #10   |
| 12 | #3 AND #6 AND #11   |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy                          |
|----|-----------------------------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid in Trials    |
| 2  | ursodiol in Trials                |
| 3  | #1 or #2 in Trials                |
| 4  | cholelithiasis in Trials          |
| 5  | gallstone or gallstones in Trials |

| Nr | Kwerendy            |
|----|---------------------|
| 6  | #4 or #5 in Trials  |
| 7  | #3 and #6 in Trials |

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 5 czerwca 2014 roku.

### 2.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 1.12.1). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci z obecnością kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. Dopuszczano badania w których kwas ursodeoksycholowy stosowano jako leczenie dodatkowe po litotrypsji celem rozpuszczenia pozostałych złogów;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – kwas ursodeoksycholowy stosowany doustnie przez co najmniej 6 miesięcy, w dawce zgodnej z zalecaną w *ChPL Ursopol 2013*, w przypadku badań oceniających kilka preparatów warunkiem było wyróżnienie wyników dla ocenianej interwencji;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – placebo/brak leczenia;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych, odsetek chorych z częściowym rozpuszczeniem kamieni, jakość życia, ocena bezpieczeństwa.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną kwasu ursodeoksycholowego w docelowej populacji chorych. Ograniczenie dotyczące metodyki badań (badania z randomizacją) wprowadzono ze względu na ścisłą zależność pomiędzy cechami kamieni żółciowych (wielkość, skład), a skutecznością leczenia oraz możliwością samoistnej ewakuacji mniejszych kamieni w naturalnym przebiegu choroby. Analiza wyników badań bez randomizacji, a zwłaszcza bez grupy kontrolnej, uniemożliwiłaby wiarygodne stwierdzenie czy obserwowana skuteczność wynika z rozpuszczenia kamieni, a nie z ich samoistnej ewakuacji. Jedynie zastosowanie

losowego przydziału do grup pacjentów z kamieniami o różnych cechach fizycznych, jak również możliwość uwzględnienia w ocenie potencjalnej samoistnej ewakuacji kamieni w grupie kontrolnej, umożliwia rzeczywistą ocenę skuteczności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych w celu potwierdzenia czułości strategii wyszukiwania i identyfikacji potencjalnych badań RCT.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, natomiast stosowano językowe – uwzględniono jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 2.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
  - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE* przez *Pubmed*.

#### 2.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                  |
|----|---------------------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid[all] |
| 2  | ursodiol[tw]              |
| 3  | #1 OR #2                  |
| 4  | cholelithiasis[all]       |

| Nr | Kwerendy                          |
|----|-----------------------------------|
| 5  | gallstone[all] OR gallstones[all] |
| 6  | #4 OR #5                          |
| 7  | #3 AND #6 AND #11                 |
| 8  | systematic[sb]                    |
| 9  | meta-analysis[ptyp]               |
| 10 | #8 OR #9                          |
| 11 | #3 AND #6 AND #10                 |

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy  |
|----|---|
| 1  | 'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid' AND [embase]/lim           |
| 2  | ursodiol AND [embase]/lim   |
| 3  | #1 OR #2  |
| 4  | 'cholelithiasis'/exp OR cholelithiasis AND [embase]/lim                         |
| 5  | 'gallstone'/exp OR gallstone OR 'gallstones'/exp OR gallstones AND [embase]/lim |
| 6  | #4 OR #5  |
| 7  | [systematic review]/lim AND [embase]/lim  |
| 8  | [meta analysis]/lim AND [embase]/lim  |
| 9  | #7 OR #8  |
| 10 | #3 AND #6 AND #9  |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy  |
|----|---|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments    |
| 2  | ursodiol in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments                |
| 3  | #1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments                |
| 4  | cholelithiasis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments          |
| 5  | gallstone or gallstones in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments |
| 6  | #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments                |



Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 5 czerwca 2014 roku.

#### **2.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

#### **2.2.2. Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

#### **2.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników**

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., K.P.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

#### **2.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych**

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowa-

no także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

### 2.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

### 2.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

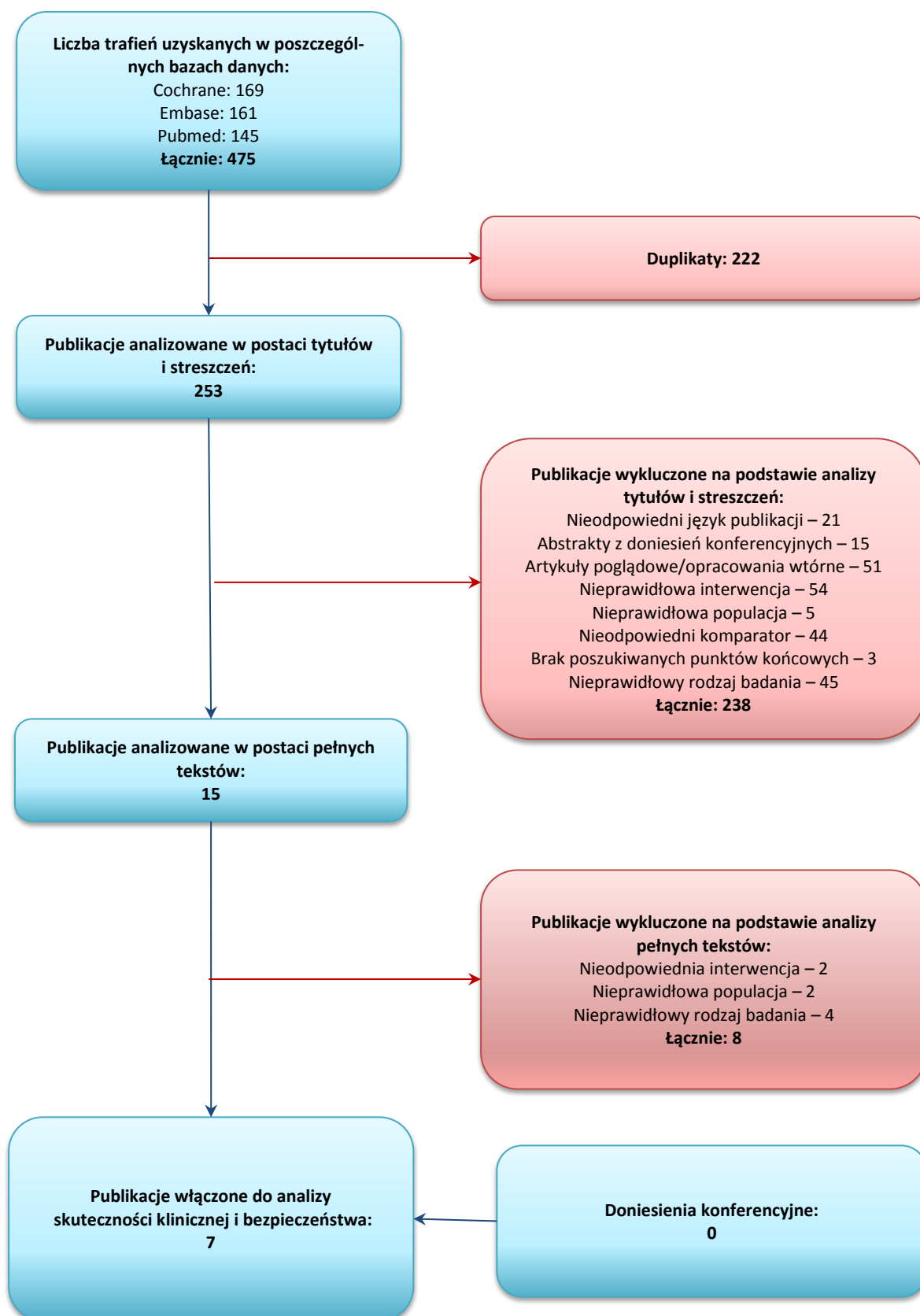
W wyniku strategii wyszukiwania, uwzględniającej przedział czasowy do dnia 5 czerwca, osobno dla badań wtórnych, uzyskano łącznie 41 trafień (Pubmed 8, Embase 17, Cochrane 16). Spośród nich do dalszej analizy w pełnym tekście uwzględniono 1 publikację, która nie spełniała jednak kryteriów włączenia w niniejszym raporcie. Przyczynę wykluczenia tej publikacji szczegółowo opisano w załączniku.

## 2.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku strategii wyszukiwania (osobno dla badań pierwotnych; do 5 czerwca 2014 roku) uzyskano łącznie 475 trafień (Pubmed 145, Embase 161, Cochrane 169), w tym 222 duplikaty. Pozostałe 253 pozycje analizowano w postaci tytułów i streszczeń, w wyniku czego 238 zostało wykluczonych: 54 z powodu nieodpowiedniej interwencji, 45 z powodu nieodpowiedniej metodyki badania, 44 ze względu na nieodpowiedni komparator, kolejne 5 ze względu na nieodpowiednią populację, a 3 z powodu braku poszukiwanych punktów końcowych; dodatkowo zidentyfikowano 15 abstraktów doniesień konferencyjnych i 51 opracowań wtórnych, a także 21 trafień dotyczących badań opublikowanych w języku innym niż uwzględniane w raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski). Pozostałe 15 pozycji uwzględniono w analizie pełnotekstowej, w wyniku której wykluczono 8 publikacji – 2 wykluczono z powodu nieodpowiedniej interwencji, 2 dotyczyły populacji innej niż oceniana w raporcie, a w 4 opisano badanie o nieprawidłowej metodyce.

Ostatecznie do niniejszej analizy włączono 7 badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, z ang. *ursodeoxycholic acid*) w leczeniu kamieni żółciowych u chorych z zachowaną czynnością woreczka żółciowego, w porównaniu z placebo: *Dornier National Biliary Lithotripsy Study (DNBLS)* opisane w publikacji *Schoenfield 1990*), *Fromm 1983*, *Maher 1990*, *Marks 1994*, *Nakagawa 1977*, *Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980 (TCGSG 1980)*, oraz w porównaniu do braku terapii: *Tuncer 2012*. Należy zaznaczyć, że w dwóch spośród tych prób, w *DNBLS* i *Maher 1990*, u chorych w obu grupach zastosowano dodatkowo zabieg litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL, z ang. *extracorporeal shock wave lithotripsy*). Proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 2.5. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 7 badań z randomizacją oceniających wpływ kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, z ang. *Ursodeoxycholic Acid*) na rozpuszczanie kamieni żółciowych: *DNBLS (Schoenfield 1990)*, *Fromm 1983*, *Maher 1990*, *Marks 1994*, *Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980 (Tokyo Cooperative Gallstone Study Group 1980)*, *Tuncer 2012*.

Badania miały na celu ocenę wyższości (analiza *superiority*) UDCA nad placebo we wpływie na rozpuszczenie kamieni żółciowych; w jednym badaniu (*Tuncer 2012*) kontrolę stanowił brak leczenia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ursopol UDCA ma wskazanie do stosowania w rozpuszczaniu 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. Lek podaje się doustnie w dawce od 8 do 10 mg/kg masy ciała na dobę (np. dla pacjenta ważącego 75 kg dawka dobową wynosi 600-750 mg), u otyłych pacjentów dawkę zwiększa się do 15 mg/kg masy ciała na dobę. Leczenie jest długotrwałe i zwykle trwa od 6 miesięcy do 2 lat (w zależności od rozmiarów i składu kamieni). Zalecane jest kontynuowanie leczenia przez  $\geq 3$  miesiące po radiologicznie lub ultrasonograficznie potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni (*ChPL Ursopol 2013*). W odnalezionych badaniach obecne były grupy z różnym dawkowaniem UDCA, jednak w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie dane z ramion z dawkowaniem leku najbardziej odpowiadającym zalecanemu. W przypisach do tabeli poniżej (Tabela 18) podano informacje o dodatkowych grupach obecnych w analizowanych badaniach, które nie zostały opisane w niniejszym raporcie.

Ogółem w badaniach włączano chorych z kamieniami żółciowymi przepuszczalnymi dla promieni RTG. W próbie *Marks 1994* uczestniczyli pacjenci, u których kamienie żółciowe wytworzyły się w czasie restrykcyjnej diety (chorzy ci włączeni byli wcześniej do badania oceniającego częstość powstawania kamieni żółciowych podczas intensywnego odchudzania). Z kolei w badaniach *Maher 1990* i *DNBLS* u włączonych chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy 5-30 mm wykonywano litotrypsję zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL, z ang. *Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy*), a terapia UDCA (lub placebo) stanowiła leczenie tuż przed i po zabiegu (ajduwantowe); w niniejszym raporcie nie przedstawiono danych dotyczących zabiegu ESWL, ponieważ nie stanowił on ocenianej interwencji.

W 3 publikacjach podano informacje, że badania prowadzono w wielu ośrodkach, *DNBLS* i *Maher 1990* w USA, a *TCGSG 1980* w Japonii. W pozostałych badaniach nie podano informacji o liczbie

ośrodków. Informacje o finansowaniu badań podano tylko w dwóch badaniach, *Fromm 1983* i *Marks 1994*.

Szczegóły dotyczące metodyki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności kwasu ursodeoksycholowego.

| Badanie                                   | Hipoteza badawcza                      | Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad | Okres obserwacji   | Ocena mocy badania | Liczebność grup                  | Typ analiz (szczegóły Tabela 20)   | Liczba ośrodków      | Sponsor  |
|---|--|------------------------------------|--|--------------------|----------------------------------|--|----------------------|--|
| <i>DNBLS*</i> ( <i>Schoenfield 1990</i> ) | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/4 (R1;B2;W1)                   | 6 mies. (+ 1 tydz. przed ESWL)   | tak                | 296 vs 304 (UDCA vs placebo)     | analiza skuteczności i bezpieczeństwa w pop. ITT   | 10 (USA)             | bd.  |
| <i>Fromm 1983<sup>##</sup></i>            | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/3 (R1;B1;W1)                   | średnia ± SD UDCA: 22 ± 4,2, placebo: 20 ± 7,6 mies.                                 | nie                | 12 vs 12 (UDCA vs placebo)       | analiza skuteczności i bezpieczeństwa w pop. <i>per-protocol</i>                               | bd.                  | NIH ( <i>National Institutes of Health</i> ), grant AM 19689   |
| <i>Maher 1990</i>                         | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/4 (R1;B2;W1)                   | UDCA vs placebo: 6 mies. (+ 1 tydz. przed ESWL); potem 12 mies. UDCA (placebo→UDCA)‡ | nie                | 58 vs 58 (UDCA vs placebo)       | analiza skuteczności i bezpieczeństwa w pop. poddanej leczeniu z danymi dla 6 mies. obserwacji | wieloośrodkowe (USA) | bd.  |
| <i>Marks 1994</i>                         | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/4 (R1;B2;W1)                   | 9 mies.; potem 12 mies. UDCA bez zaślepienia placebo→UDCA)‡                          | nie                | 10 vs 12 (UDCA vs placebo)       | analiza skuteczności w pop. <i>per-protocol</i> ; analiza bezpieczeństwa w pop. ITT            | bd.                  | <i>National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases</i> , grant AM 37080, <i>Ciba-Geigy Corporation</i> |
| <i>Nakagawa 1977<sup>#</sup></i>          | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/4 (R1;B2;W1)                   | 6 mies.  | nie                | 15 vs 13 (UDCA vs placebo)       | analiza skuteczności i bezpieczeństwa w pop. ITT   | bd.                  | bd.  |
| <i>TCGSG 1980<sup>**#</sup></i>           | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/4 (R1;B2;W1)                   | 6-12 mies.; średnia ± SD UDCA: 294 ± 14, placebo: 279 ± 16 dni                       | nie                | 52 vs 45 (UDCA vs placebo)       | analiza skuteczności w pop. <i>per-protocol</i> ; analiza bezpieczeństwa w pop. ITT            | 21 (Japonia)         | bd.  |
| <i>Tuncer 2012<sup>###</sup></i>          | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA/2 (R1;B0;W1)                   | 12 mies. <sup>^</sup>  | nie                | 30 vs 15 (UDCA vs brak leczenia) | analiza skuteczności i bezpieczeństwa w pop. <i>per-protocol</i>                               | bd.                  | bd.  |

\* *Dornier National Biliary Lithotripsy Study*;

\*\* *Tokyo Cooperative Gallstone Study Group 1980*;

# w badaniu obecna również grupa UDCA z dawką 150 mg/dziennie, która ze względu na za małe dawkowanie w stosunku do wskazań *ChPL Ursopol 2013* nie została opisana;



- † jeśli po 9 miesiącach terapii UDCA lub placebo stwierdzono obecność kamieni żółciowych, rozpoczynano terapię UDCA bez zaślepienia (w grupie placebo wprowadzano lek), po 3 i 9 miesiącach UDCA wykonywano badanie USG i w przypadku braku kamieni kontynuowano stosowanie UDCA jeszcze przez 3 miesiące i potwierdzano wynik w kolejnym badaniu USG;
- ‡ nie przedstawiono danych z okresu po wprowadzeniu UDCA bez zaślepienia, ponieważ wszyscy chorzy otrzymywali jedną interwencję (zamiana placebo na UDCA);
- ## w badaniu obecna również grupa UDCA z dawką 400 mg/dziennie, która ze względu na za małe dawkowanie w stosunku do wskazań *ChPL Ursopol 2013* nie została opisana; oraz dwie grupy z kwasem chenodeoksycholowym (CDCA w dawce 375 i 750 mg dziennie), lek ten nie stanowił komparatora w niniejszym raporcie, więc grupy te nie zostały opisane;
- ^ przerwano terapię po 6 mies. w przypadku braku rozpuszczenia kamieni żółciowych.
- ### w badaniu obecna była również grupa UDCA + domperidon, taka interwencja nie była oceniana w niniejszym raporcie, więc grupa ta nie została opisana.

W większości badań nie podano informacji na temat mocy badania i oszacowaniu wielkości próby. Jedynie autorzy próby *DNBLS* podali, że oszacowana liczebność (600 pacjentów) wystarczyła, aby z 95% mocą i poziomem istotności  $p < 0,05$  wykazać różnicę 5 punktów procentowych między grupami w odsetku chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych po 6 miesiącach leczenia.

Większość badań została oceniona na 4 punkty w skali Jadad co oznacza dobrą jakość (w żadnym z badań nie przedstawiono opisu procesu randomizacji). W próbie *Fromm 1983* ocenę obniżono za brak opisu podwójnego zaślepienia. Najmniej punktów uzyskało badanie *Tuncer 2012* – 2 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych), w którym nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji (kontrolą był brak leczenia). Szczegółowy opis oceny jakości badań wg skali Jadad zawiera tabela poniżej.

Tabela 19. Wynik oceny jakości badań RCT według skali Jadad.

| Badanie              | Poprawny sposób randomizacji | Opis randomizacji | Zaślepienie | Opis zaślepienia   | Informacje o utracie pacjentów z badania |
|----------------------|------------------------------|-------------------|-------------|--|--|
| <i>DNBLS</i>         | tak                          | nie sprecyzowano  | podwójne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>taki sam wygląd badanego leku i placebo</li> <li>60 opakowań tabletek zakodowanych i wybranych losowo (potwierdzenie: <i>Cedars-Sinai Medical Center</i>)</li> </ul>  | tak                                      |
| <i>Fromm 1983</i>    | tak                          | nie sprecyzowano  | podwójne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>   | tak                                      |
| <i>Maher 1990</i>    | tak                          | nie sprecyzowano  | podwójne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>taki sam wygląd badanego leku i placebo</li> </ul>  | tak                                      |
| <i>Marks 1994</i>    | tak                          | nie sprecyzowano  | podwójne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>taki sam wygląd badanego leku i placebo</li> <li>USG wykonywane przez technika, który nie miał informacji o rodzaju podawanej interwencji</li> </ul>  | tak                                      |
| <i>Nakagawa 1977</i> | tak                          | nie sprecyzowano  | podwójne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>substancje używane w badaniu (w formie tabletek o identycznym kolorze i rozmiarze) w zakodowanych opakowaniach; różnice w smaku (chorzy poinstruowani, aby przyjmować je bez „smakowania”)</li> <li>kod przechowywany przez badacza nie biorącego udziału w fazie oceny klinicznej</li> </ul> | tak                                      |
| <i>TCGSG 1980</i>    | tak                          | nie sprecyzowano  | podwójne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>UDCA w tabletkach 100 mg i 25 mg identycznych pod względem koloru wielkości i smaku w porównaniu do placebo</li> </ul>  | tak                                      |

| Badanie            | Poprawny sposób randomizacji | Opis randomizacji | Zaślepienie | Opis zaślepienia  | Informacje o utracie pacjentów z badania |
|--------------------|------------------------------|-------------------|-------------|---|--|
|                    |                              |                   |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kod leków przechowywany przez osobę kontrolującą przebieg badania</li> </ul> |  |
| <i>Tuncer 2012</i> | tak                          | nie sprecyzowano  | brak        | –   | tak                                      |

W każdym z badań podano informacje o przepływie chorych, podano liczby chorych włączonych do badania i poddanych randomizacji oraz informacje o utracie pacjentów z różnych przyczyn. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 20. Przepływ chorych w badaniach RCT.

| Badanie    | Grupa | Włączenie | Randomizacja (ITT) | Analiza  | Ukończenie okresu obserwacji                 | Wykluczenie i utrata chorych z obserwacji   | Uwagi   |
|------------|-------|-----------|--------------------|--|--|---|---|
| DNBLS      | UDCA  | 600       | 296 (49,3%)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności: ITT</li> <li>bezpieczeństwa: ITT</li> </ul>   | 6 mies.: 511 (85,2%)                         | 89 (14,8%), brak istotnych różnic pomiędzy grupami, przyczyny podano łącznie dla obu grup | nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych przerywających terapię, ani jej przyczynach, przyczyny przerwania leczenia podano łącznie dla obu grup (możliwa > 1 przyczyna): AEs (3,0%), złamanie protokołu ośrodka (3,2%), nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorego (2,0%), wykluczenia z badania ( <i>drop out</i> ) (6,0%), wycofanie z innych przyczyn (n = 4, 0,7%), zgon (n = 3, 0,5%);  |
|            | PBO   |           | 304 (50,7%)        |  |  |   |   |
| Fromm 1983 | UDCA  | 24        | 12 (50%)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności i bezpieczeństwa: <i>per-protocol</i>: chorzy poddani randomizacji, którzy nie zostali wykluczeni z badania</li> </ul> | 12 mies.: 10 (83%*)<br>24 mies.: 10 (83,3%*) | 2 (16,7%*)  | liczebność całej populacji N = 60; w badaniu obecna również grupa UDCA w dawce 400 mg/dzień (n = 12), nie przedstawiona w niniejszym raporcie – za mała dawka leku; oraz 2 grupy CDCA w dawkach: 375 i 750 mg/dzień (odpowiednio n = 11 i n = 13), nie przedstawione w niniejszym raporcie – nieodpowiedni komparator; ogółem w całym badaniu utracono z obserwacji 12 (20%) chorych, nie podano przyczyn oddzielnie dla każdej z grup, ogółem przyczyny wykluczenia z badania: wykonanie cholecyctektomii n = 4, zgon nie związany z chorobą przewodów żółciowych n = 2, brak obrazu pęcherzyka żółciowego w cholecyctografii doustnej w 12. miesiącu badania n = 2, przerwanie leczenia z powodu braku zainteresowania ze strony pacjenta n = 2, zmiana leczenia z CDCA na UDCA; w przypadku 4 chorych, których nie uwzględniano w analizie, nie podano przyczyny |
|            | PBO   |           | 12 (50%)           |  | 12 mies.: 11 (92%*)<br>24 mies.: 9 (75%*)    |   |   |

| Badanie    | Grupa | Włączenie   | Randomizacja (ITT) | Analiza   | Ukończenie okresu obserwacji         | Wykluczenie i utrata chorych z obserwacji   | Uwagi<br>wykluczenia   |
|------------|-------|---|--------------------|---|--------------------------------------|---|--|
| Maher 1990 | UDCA  | 133   | 58<br>(50%)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności i bezpieczeństwa: <i>per-protocol</i>: chorzy poddani leczeniu, z dostępnymi danymi dla 6 mies. obserwacji</li> </ul>                     | 6 mies.: 116<br>(100%)               | 5 (4,3%),<br>przyczyny: ciąża n = 1, zmiana miejsca zamieszkania n = 1, pozostałe fragmenty kamieni po 6 mies. terapii, w wyniku wcześniejszego przerwania przyjmowania leków n = 3 | liczebność całej populacji N = 133; u 17 chorych zabieg ESWL wykonano w okresie < 6 mies. do czasu publikacji wyników; N = 116 populacja oceniana w badaniu – chorzy, którzy ukończyli 6 miesięcy obserwacji w momencie publikacji |
|            | PBO   |   | 58<br>(50%)        |   |                                      |   |  |
| Marks 1994 | UDCA  | 29 chorych kwalifikujących się do badania, 7 (24,1%) chorych odmówiło udziału | 22                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności: <i>per-protocol</i>: chorzy, którzy po 9 mies. leczenia nie zostali wykluczeni (n = 6 vs n = 11)</li> <li>bezpieczeństwa: ITT</li> </ul> | 3 mies.: 7 (70%)<br>9 mies.: 2 (20%) | 4 (40%*),<br>nie podano przyczyn  | 20 chorych włączonych do badania miało nowo zdiagnozowaną chorobę (do 4 tygodni przed randomizacją), a 2 chorych zostało poddanych randomizacji po 19 i 20 miesiącach od badania USG potwierdzającego kamicę żółciową              |

| Badanie       | Grupa | Włączenie | Randomizacja (ITT) | Analiza   | Ukończenie okresu obserwacji            | Wykluczenie i utrata chorych z obserwacji   | Uwagi  |
|---------------|-------|-----------|--------------------|---|---|---|--|
|               | PBO   |           | 12 (54,5%)         |   | 3 mies.: 11 (91,7%)<br>9 mies.: 6 (50%) | 1 (8,3%*),<br>nie podano przyczyn   |  |
| Nakagawa 1977 | UDCA  |           | 15 (53,6%)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności: ITT</li> <li>bezpieczeństwa: ITT</li> </ul>  | ≥ 6 mies.: 28 (51%)                     | 11 przyczyny: utrata z obserwacji lub nieprzestrzeganie zaleceń (brak współpracy z badaczami) – nie podano oddzielnych przyczyn wykluczenia dla poszczególnych grup | liczebność całej populacji N = 55 chorych; w badaniu obecna również grupa UDCA w dawce 150 mg/dzień, nie przedstawiona w niniejszym raporcie – za mała dawka leku; 11 chorych wykluczono z badania – nie podano oddzielnych przyczyn wykluczenia dla poszczególnych grup, w niniejszym raporcie opisano dane dla 28 chorych leczonych UDCA 600 mg/dziennie lub placebo (populacja poddana randomizacji), wszyscy ci ukończyli ≥ 6 mies. leczenia |
|               | PBO   | 28        | 13 (46,4%)         |   |   |   |  |
| TCGSG 1980    | UDCA  | 97        | 52 (53,6%)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności: <i>per-protocol</i> (n = 29, 55,7% vs n = 20, 44,4%)</li> <li>bezpieczeństwa: ITT</li> </ul> | 29 (55,8%)                              | 23 (44,2%),<br>przyczyna <u>A</u> : 16, przyczyna <u>B</u> : 7  | liczebność całej populacji N = 151; w badaniu obecna również grupa UDCA w dawce 150 mg/dzień (n = 54), nie przedstawiona w niniejszym raporcie – za mała dawka leku; ogółem po zniesieniu zaślepienia wykluczono 32 chorych ( <u>A</u> ) z powodu dłuższego przerwania leczenia (≥ 1 mies.) lub utraty kontaktu z pacjentem (UDCA: n = 16 vs PBO: n = 7) i 16 chorych ( <u>B</u> ) z powodu rozpoznania kamieni                                  |

| Badanie     | Grupa         | Włączenie | Randomizacja (ITT) | Analiza  | Ukończenie okresu obserwacji | Wykluczenie i utrata chorych z obserwacji   | Uwagi   |
|-------------|---------------|-----------|--------------------|--|------------------------------|---|---|
| Tuncer 2012 | PBO           | 45        | 45 (46,4%)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczności i bezpieczeństwa: <i>per-protocol</i>: chorzy poddani randomizacji, którzy nie zostali wykluczeni z badania</li> </ul> | 20 (44,4%)                   | 25 (55,6%),<br>przyczyna A: 16, przyczyna B: 9  | w przewodach żółciowych lub niepoprawnych zdjęć RTG (UDCA: n = 7 vs PBO: n = 9)   |
|             | UDCA          |           | 30 (66,7%*)        |  | 22 (73,3%*)                  | 8 (26,7%*),<br>przyczyny: nie stawienie się na wizytę kontrolną lub nieprzestrzeżenie zaleceń dotyczących leczenia n = 6, ciężka kolka żółciowa n = 1, ostre obrzękowe zapalenie trzustki n = 1 | liczebność całej populacji N = 75; w badaniu obecna również grupa UDCA + domperidon (n = 30), nie przedstawiona w niniejszym raporcie – nie oceniano takiej interwencji |
|             | brak leczenia |           | 15 (33,3%*)        |  | 13 (86,7 %*)                 | 2 (13,3%*),<br>przyczyny: konieczność cholecysektomii laparoskopowej n = 2  |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 2.6. Charakterystyka włączonej populacji

### 2.6.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich badaniach włączano chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi (z kamicą żółciową), przepuszczalnymi dla promieni RTG (co zaznaczono w większości publikacji), z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. Należy przy tym zaznaczyć, że w dwóch badaniach, *DNBLS* i *TCGSG 1980* dopuszczano udział pacjentów ze zwapniałymi kamieniami żółciowymi (w stopniu niewielkim, z ang. *minor calcification* – warstwa zwapniała  $< 3$  mm w *DNBLS*). Na ogół autorzy nie precyzowali kryteriów odnośnie wielkości kamieni, jedynie w próbach *Maier 1990* i *DNBLS* włączano chorych z kamieniami o średnicy 5-30 mm, a w badaniu *Tuncer 2012* z kamieniami  $< 20$  mm. Wyjątkiem było badanie *Marks 1994*, w którym włączano chorych z kamieniami wytworzonymi w trakcie stosowania restrykcyjnej diety – nie podano dokładnych informacji charakteryzujących kamicę żółciową. W badaniu tym nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji.

W próbach *DNBLS* i *Maier 1990* oceniających skuteczność rozpuszczania kamieni żółciowych UDCA w połączeniu z zabiegiem ESWL włączano chorych z I, II lub III stopniem ryzyka okołoperacyjnego w skali ASA (*American Society of Anesthesiologists*).

W większości badań wykluczano chorych z nieprawidłowościami pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego lub trzustki (choroby zapalne, niedrożność lub obecność kamieni żółciowych w przewodzie żółciowym), natomiast z *Nakagawa 1977* wykluczano chorych z obstrukcyjnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ponadto w *Maier 1990* oraz *DNBLS* podano informację o wykluczaniu pacjentów z kamieniami barwnikowymi.

Do badań nie włączano kobiet w ciąży lub karmiących piersią. W niektórych badaniach wykluczano również kobiety w wieku reprodukcyjnym lub wymagano stosowania niehormonalnych środków antykoncepcyjnych.

W analizowanych badaniach nie włączano chorych ze schorzeniami ogólnoustrojowymi lub zaburzeniami lub pacjentów stosujących leki (dodatkowo w *Fromm 1983*, *Nakagawa 1977* i *Tuncer 2012*), które mogłyby wpłynąć na uzyskiwane wyniki.

Szczegółowe kryteria selekcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania kwasu ursodeoksycholowy vs placebo.

| Badanie    | Jednostka chorobowa   | Leczenie  | Pozostałe   |
|------------|---|---|---|
| DNBLS      | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kamienie żółciowe o średnicy 5-30 mm (niewidoczne w obrazie RTG); z warstwą zwapniałą <math>&lt; 3</math> mm</li> <li>• cholecystografia doustna w celu uwidocznienia pęcherzyka żółciowego</li> <li>• chorzy z bólem woreczka żółciowego</li> <li>• ocena ryzyka okołoperacyjnego: I, II lub III stopień w skali ASA (<i>American Society of Anesthesiologists</i>)</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z rozrusznikiem serca</li> <li>• arytmia</li> <li>• koagulopatia</li> <li>• niedrożność lub kamienie w przewodzie żółciowym</li> <li>• ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych lub trzustki</li> <li>• hemoliza</li> <li>• marskość</li> <li>• kamienie barwnikowe (ang. <i>pigment stones</i>)</li> <li>• ocena ryzyka okołoperacyjnego: IV lub V stopień w skali ASA</li> </ul> | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję kontrastującą</li> </ul>  | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwość bezpiecznego zastosowania zabiegu ESWL</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża</li> </ul>  |
| Fromm 1983 | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich (<i>radiolucent</i>) kamieniami żółciowymi z funkcjonującym pęcherzykiem żółciowym (w cholecystografii doustnej), bez oznak obstrukcji w tradycyjnym obrazie RTG</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie trzustki, żółtaczką lub zapalenie dróg żółciowych w wywiadzie</li> <li>• aktywna choroba wątroby, przewodu pokarmowego, płuc, nerek lub ciężka choroba serca</li> </ul>  | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy przyjmujący hormony płciowe, barbiturany, leki antycholinergiczne, hepatotoksyczne, kortykosteroidy, antybiotyki, leki przeciw hiperlipidemii, fenytoinę (<i>diphenylhydantoin</i>)</li> </ul> | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowa czynność wątroby (na podstawie testów parametrów wątrobowych, tj. AAT, AST, ALP, GGT, czas protrombinowy, bilirubina)</li> <li>• standardowe testy krwi i moczu w normie</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 200\%</math> najkorzystniejszej masy ciała</li> <li>• kobiety po menopauzie lub stosujące niehormonalne metody antykoncepcji</li> </ul> |
| Maher 1990 | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kolka żółciowa</li> <li>• <math>\leq 3</math> kamienie żółciowe przepuszczalne dla promieni rentgenowskich (<i>radiolucent</i>); średnica: 5-30 mm</li> <li>• czynność woreczka żółciowego potwierdzona doustną cholecystografią</li> <li>• ocena ryzyka okołoperacyjnego: I-III stopień w skali ASA</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena ryzyka okołoperacyjnego: IV lub V stopień w skali ASA</li> <li>• koagulopatia</li> </ul>  | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję podawaną jako kontrast</li> </ul>   | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża</li> <li>• przeciwwskazania do przeprowadzania zabiegu ESWL</li> <li>• świadoma zgoda chorego na udział w badaniu</li> </ul>  |



| Badanie       | Jednostka chorobowa   | Leczenie   | Pozostałe  |
|---------------|---|--|--|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z rozrusznikiem serca lub arytmia</li> <li>• niedrożność lub kamienie w przewodzie żółciowym</li> <li>• zapalenie pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych lub trzustki</li> <li>• obecność kamieni barwnikowych (ang. <i>pigment stones</i>)</li> <li>• hemoliza</li> <li>• marskość wątroby</li> <li>• tętniak naczyniowy, płuca lub torbiel w okolicy stosowania fali uderzeniowej</li> </ul>  |  |  |
| Marks 1994    | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z kamieniami żółciowymi powstałymi po intensywnym odchudzaniu (rozpoznanie w 16 tyg. diety)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>   |
| Nakagawa 1977 | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich (<i>radiolucent</i>) kamieniami żółciowymi, przy widocznym pęcherzyku żółciowym</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częste ataki kolki wątrobowej</li> <li>• obstrukcyjne zaburzenia czynności wątroby (<i>obstructive hepatic dysfunction</i>) potwierdzone wynikami laboratoryjnymi</li> </ul>   | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergia na leki w wywiadzie</li> <li>• przyjmowanie leków żółciotwórczych (<i>cholagogues</i>) lub barbituranów</li> </ul> | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>                     |
| TCGSG 1980    | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich (<i>radiolucent</i>) kamieniami żółciowymi z funkcjonującym woreczkiem żółciowym (z lub bez zwapnienia)</li> <li>• u żadnego chorego nie odnotowano choroby wątroby, zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia trzustki, wrzodów i ataków kolki żółciowej w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>   | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w wieku reprodukcyjnym</li> <li>• ciąża</li> </ul> |
| Tuncer 2012   | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezobjawowe lub łagodne objawy kamieni cholesterolowych</li> <li>• chorzy z przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich (<i>radiolucent</i>) kamieniami żółciowymi o średnicy &lt; 20 mm</li> <li>• prawidłowa czynność woreczka żółciowego, drożne przewody żółciowe</li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszelkie nieprawidłowości pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego lub trzustki, widoczne w RTG lub USG</li> <li>• choroby ogólnoustrojowe</li> </ul> | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie innych leków</li> </ul>   | <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża/laktacja</li> <li>• nadużywanie alkoholu</li> </ul>  |

### 2.6.1. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W niniejszym raporcie przedstawiono charakterystykę łącznie dla 939 chorych włączonych do 7 badań. Liczebność populacji różniła się między poszczególnymi badaniami – od kilkudziesięciu (*Fromm 1983, Marks 1994 Nakagawa 1977 i Tuncer 2012*) do kilkuset chorych (133 w *Maher 1990* i 600 w próbie *DNBLS*).

W większości badań nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych między porównywanymi grupami, z wyjątkiem próby *Fromm 1983*, w której nie sprecyzowano danych na ten temat. Należy zaznaczyć, że w badaniu *Maher 1990* informacja o braku różnic pomiędzy grupami dotyczyła średniej wielkości kamieni żółciowych i odsetka pacjentów z 1 lub 2-3 kamieniami w populacji poddanej analizie ( $N = 116$ ), natomiast pozostałe charakterystyki (dotyczące wieku i rozkładu płci) przedstawiono dla populacji chorych włączonych do badania ( $N = 133$  i w tym przypadku nie podano informacji o wyjściowych różnicach między grupami). Podobnie w przypadku próby *TCGSG 1980* autorzy podali, że wyjściowo grupy chorych uwzględnionych w analizie ( $N = 49$ ) były podobne ( $p > 0,10$ ) pod względem rozkładu płci, wieku, masy ciała i wzrostu, wielkości kamieni żółciowych, obecności lub braku ich zwapnienia, kamieni pływających oraz schorzeń dodatkowych, ale szczegółowe dane liczbowe przedstawili tylko dla włączonej populacji pacjentów ( $N = 97$ ). Natomiast w badaniu *Nakagawa 1977* przedstawiono wyjściowe charakterystyki ogółem dla 55 włączonych pacjentów, spośród nich 11 wykluczono z badania, a pozostałych 44 poddano randomizacji do trzech grup (w tym do grupy z UDCA w dawce 150 mg/kg mc., nieuwzględnionej w analizie); autorzy wnioskowali o braku różnic między grupami z UDCA lub z placebo) w rozkładzie płci, masie ciała, obecności innych chorób i stosowaniu innych leków, ale zaznaczyli przy tym, że pacjenci przydzieleni do grupy UDCA byli starsi od pacjentów w grupie placebo. Również w badaniu *DNBLS* odnotowano wyjściowe różnice pomiędzy grupami, ale tylko pod względem odsetka pacjentów rasy białej.

W większości badań odsetek mężczyzn był niższy niż kobiet (zakres: 15,4% w grupie kontrolnej w *Tuncer 2013* do 46,2% w grupie UDCA w *TCGSG 1980*), z wyjątkiem prób *DNBLS* i *Fromm 1983*, w których stosunek płci był zbliżony lub wynosił 1:1. W analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy w wieku wynoszącym średnio od 41 do 55 lat.

Chorzy uczestniczący w badaniach mieli podobną masę ciała, wynoszącą średnio od 56 do 89,3 kg (*DNBLS, Maher 1990, Marks 1994, Nakagawa 1977, TCGSG 1980*). U chorych włączonych do próby *Fromm 1983* masa ciała była wyższa od „prawidłowej (ang. *ideal*)” średnio o 21 p.p. w grupie UDCA

i o 36 p.p. w grupie placebo, natomiast w *Tuncer 2012* chorzy mieli BMI o wartości 29,0 (UDCA) i 30,3 (placebo), co wskazuje na nadwagę w obu grupach.

W trzech próbach włączeni pacjenci odznaczali się średnią wielkością kamieni żółciowych wynoszącą od 16 mm (*DNBLS, Maher 1990*) do około 18 mm (w obu grupach próby *Fromm 1983*), podczas gdy w badaniu *Tuncer 2012* średnica kamieni wynosiła około 8mm. Jedynie autorzy badania wyróżnili dane na podstawie których stwierdzono, że u około 79% pacjentów w grupie UDCA i u 60% w grupie kontrolnej obecne były kamienie o średnicy nieprzekraczające 15 mm (podgrupa zgodna z wielkością kamieni żółciowych określoną w *ChPL Ursopol 2013*). Natomiast w dwóch pozostałych badaniach albo nie podano danych na ten temat (*Nakagawa 1977*) albo zaznaczono jedynie, że większość pacjentów miała o średnicy < 10 mm (*Marks 1994*).

Szczegółową charakterystykę włączonej populacji zawiera poniższa tabela.

Tabela 22. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania kwasu ursodeoksycholowy vs placebo.

| Badanie                                  | Grupa | Liczba chorych             | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (SD) [lata]         | Średnia masa ciała (SD) [kg]    | Charakterystyka kamicy żółciowej                                       |   |
|--|-------|----------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|---|
|  |       |                            |                     |                                 |                                 | Liczba kamieni, n (%)  | Przeciętna średnica największego kamienia (SD) [mm] |
| <i>DNBLS</i>                             | UDCA  | 296 (49,3%*)               | 98 (33,1%*)         | 47,9 (13,2)                     | 78,06 (189,19)*                 | 1: 206* (69,6%)<br>2-3 <sup>§</sup> : 96 (30,4%*)                      | 16,0 (6,25)*  |
|  | PBO   | 304 (50,7%*)               | 100 (32,9%*)        | 48,4 (14,0)                     | 78,07 (217,44)*                 | 1: 196* (64,5%)<br>2-3 <sup>§</sup> : 108 (35,5%*)                     | 16,0 (6,09)*  |
| <i>Fromm 1983</i> <sup>^</sup>           | UDCA  | 12 (50%*)                  | 6 (50%*)            | 55 (17,0*)                      | 121% (22,5%*) <sup>^^</sup>     | śr. liczba kamieni (SD): 7,7 (1,83)                                    | 20,3 (7,6)*   |
|  | PBO   | 12 (50%*)                  | 2 (18%*)            | 55 (10,4*)                      | 136% (35,3%*) <sup>^^</sup>     | śr. liczba kamieni (SD): 3,7 (0,85)                                    | 15,7 (4,4)*   |
| Populacja włączona do badania (N = 113): |       |                            |                     |                                 |                                 | Populacja poddana analizie (N = 116)                                   |   |
| <i>Maher 1990</i>                        | UDCA  | bd.                        | 40 (30,1%*)         | 48,6 (zakres: 15-95)            | bd.                             | 1: 91 (78,4%*) <sup>@</sup><br>2-3: 25 (21,6%*) <sup>@</sup>           | 16,0 (6,6) <sup>@</sup>                             |
|  | PBO   | bd.                        |                     |                                 |                                 |  |   |
| <i>Marks 1994</i>                        | UDCA  | 10 (45,5%*)                | 4 (40%*)            | 41 (13)                         | 89,3 (25,2)                     | większość chorych w obu grupach miała wiele kamieni o średnicy < 10 mm |   |
|  | PBO   | 12 (54,5%*)                | 4 (33,3%*)          | 46 (12)                         | 82,1 (18,4) (n = 11)            |  |   |
| <i>Nakagawa 1977</i> <sup>§</sup>        | UDCA  | 15/44 <sup>§</sup> (34,1*) | 21/55 (38,2%*)      | 46 (zakres: 23-75) (dla N = 55) | 56 (zakres: 37-78) (dla N = 55) | bd.  | bd.   |
|  | PBO   | 13/44 <sup>§</sup> (29,5*) |                     |                                 |                                 | bd.  | bd.   |

| Badanie                                | Grupa         | Liczba chorych | Liczba mężczyzn (%)                  | Średni wiek (SD) [lata] | Średnia masa ciała (SD) [kg]       | Charakterystyka kamicy żółciowej                  |   |
|--|---------------|----------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|---|---|
|  |               |                |                                      |                         |                                    | Liczba kamieni, n (%)                             | Przeciętna średnica największego kamienia (SD) [mm] |
| Populacja włączona do badania (N = 97) |               |                | Populacja poddana analizie (N = 49*) |                         |                                    |   |   |
| TCGSG 1980                             | UDCA          | 52 (53,6%*)    | 24 (46,2%*)                          | 51,8 (12,2)             | 57,4 (9,6)                         | bd.   | chorzy z kamieniami ≤ 15 mm: 23/29 (79,3%)*         |
|  | PBO           | 45 (46,4%*)    | 15 (33,3%*)                          | 51,0 (9,4)              | 56,0 (9,7)                         | bd.   | chorzy z kamieniami ≤ 15 mm: 12/20 (60,0%)*         |
| Tuncer 2012 <sup>#</sup>               | UDCA          | 22 (62,9%*)    | 4 (18,2%*)                           | 45,4 (12)               | BMI: 29,0 (4) [kg/m <sup>2</sup> ] | <u>1</u> : 6 (27,3%*)<br><u>≥ 1</u> : 12 (54,5%*) | 8,1 (3,1)   |
|  | brak leczenia | 13 (37,1%*)    | 2 (15,4%*)                           | 49,0 (8)                | BMI: 30,3 (5) [kg/m <sup>2</sup> ] | <u>1</u> : 2 (15,4%*)<br><u>≥ 1</u> : 11 (84,6%*) | 8,0 (3,6)   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& w badaniu podano dane dotyczące % chorych z wieloma (*multiple*) kamieniami; na podstawie kryteriów włączenia (obecność ≤ kamieni) przyjęto, że byli to pacjenci z 2 lub 3 kamieniami;

^ dodatkowo wyróżniono grupę z UDCA w dawce 400 mg/dzień (n = 16), której nie uwzględniono w raporcie ze względu na zbyt małą dawkę w stosunku do zalecanej, a także 2 grupy z CDCA w dawkach: 375 i 750 mg/dzień (odpowiednio n = 11 i n = 13), które nie spełniały kryteriów komparatora i również nie zostały opisane;

^^ przedstawiono dane w postaci średniego procenta prawidłowej (ang. *ideal*) masy ciała chorych;

@ odsetek chorych z 1 lub 2-3 kamieniami żółciowymi był zbliżony w grupie UDCA i placebo, podobnie jak średnia wielkość kamienia; brak tego typu danych w przypadku charakterystyk przedstawionych dla populacji chorych włączonych do badania;

5 autorzy przedstawili wyjściowe charakterystyki dla włączonych chorych (N = 55), z czego 11 wykluczono z badania; pozostałych 44 chorych poddano randomizacji do grup UDCA 600 mg/dzień (n = 15), UDCA 150 mg/dzień (n = 16; nieuwzględniona w analizie) i placebo (n = 13); następnie wnioskowano o braku wyjściowych różnic pomiędzy grupami w rozkładzie płci, masie ciała, obecności innych chorób i stosowaniu innych leków, z wyjątkiem starszego wieku pacjentów otrzymujących UDCA vs placebo;

# wyróżniono także grupę z UDCA 150 mg/kg i domperidonem (nieuwzględniona w analizie, ze względu zbyt małą dawkę w stosunku do zalecanej).

## 2.7. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich badaniach ocenianą interwencją stanowił kwas ursodeoksycholowy (UDCA), a zastosowanym komparatorem było odpowiednio dopasowane placebo lub brak leczenia (wyłącznie w badaniu *Tuncer 2012*). Dodatkowo w trzech badaniach (*Fromm 1983*, *Nakagawa 1977*, *Tuncer 2012*) wyróżniono grupy, które ze spełniały kryteriów niniejszego raportu i nie zostały opisane.

Ogółem we wszystkich badaniach dawki ocenianego UDCA były zgodne z zalecanym i charakterystyce produktu leczniczego (w przeliczeniu na masę ciała pacjenta). W badaniach *DNBLS*, *Maher 1990*, *TCGSG 1980* i *Tuncer 2012* lek stosowano w dawce wynoszącej od 10 do 15 mg/kg mc., natomiast w próbach *Fromm 1983*, *Marks 1994* i *Nakagawa 1977* UDCA podawano w całkowitej dawce wynoszącej 600-1200 mg/dzień; przy czym autorzy podali średnie dawkowanie w przeliczeniu masę ciała (lub dane umożliwiające jej obliczenie w *Marks 1994*), które wynosiło 10,2-13,4 mg/kg mc.

Ponadto w próbach *DNBLS* i *Maher 1990* chorych poddawano zabiegowi rozbijania kamieni żółciowych przy pomocy litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL) – UDCA (lub placebo) rozpoczynano u nich tydzień przed tą procedurą i kontynuowano przez 6 miesięcy po jej wykonaniu. W pozostałych badaniach pacjenci otrzymywali wyłącznie farmakoterapię, a okres leczenia wynosił od 6 do 24 miesięcy. Po zakończeniu ustalonego okresu terapii wykonywano badanie diagnostyczne w celu określenia obecności (lub braku) kamieni żółciowych. W trzech badaniach, *Maher 1990*, *Marks 1994* i *TCGSG 1980*, sprecyzowano, że po potwierdzeniu rozpuszczenia złogów leczenie było profilaktyczne kontynuowane jeszcze przez 1-3 miesiące (po czym ponownie wykonywano badanie diagnostyczne).

W trzech badaniach chorzy otrzymywali dodatkową terapię – były to leki znieczulające i uspokajające podawane przed zabiegiem ESWL (*Maher 1994*, *DNBLS*), leki podawane w celu kontroli kolki żółciowej i zapalenia woreczka żółciowego (*Maher 1994*) oraz antybiotyki i środki przeciwbólowe w przypadku ostrej choroby (*Nakagawa 1977*). Szczegółowy opis interwencji w opisywanych badaniach z randomizacją zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania kwasu ursodeoksycholowy vs placebo.

| Badanie           | Interwencja  | Kontrola                   | Dodatkowe leczenie  |
|-------------------|--|----------------------------|---|
| <i>DNBLS 1990</i> | kwas ursodeoksycholowy (UDCA) [Ursolfalk, tabletki 250 mg], w dawce 10-12 mg/kg mc.;<br>średnia (SD): 869 (237) mg/dzień | placebo dopasowane do leku | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESWL<sup>^</sup></li> <li>• leki znieczulające i uspokajające (u 94,6% chorych przed pierwszym zabie-</li> </ul> |

| Badanie                          | Interwencja  | Kontrola   | Dodatkowe leczenie   |
|----------------------------------|--|--|--|
|                                  | Leczenie rozpoczynano tydzień przed ESWL i kontynuowano przez 6 miesięcy po zabiegu  |  | giem; zazwyczaj mizadolam w skojarzeniu z meperydyną lub fentanylem)   |
| <i>Fromm 1983<sup>#</sup></i>    | <u>kwas ursodeoksycholowy (UDCA)</u> , w dawce 800 mg/dzień; średnia (SD): 11,0 (0,49) mg/kg mc.   | <u>placebo</u>   | • nie sprecyzowano   |
|                                  | okres leczenia: 24 miesiące; średnia (SD): UDCA: 22 (4,16*) vs placebo 20 (7,62*)  |  |  |
| <i>Maher 1990</i>                | <u>kwas ursodeoksycholowy (UDCA)</u> [Ursofalk, tabletki 300 mg], w dawce 10-12 mg/kg mc., przed snem  | <u>placebo</u> dopasowane do leku  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESWL<sup>^</sup></li> <li>• leki znieczulające przed ESWL (zazwyczaj meperydyna, diazepam lub midazolam);</li> <li>• leki przeciwskurczowe lub przeciwbólowe w celu kontroli kolki żółciowej;</li> <li>• antybiotyki pozajelitowe w celu kontroli ostrego (<i>acute</i>) zapalenia woreczka żółciowego</li> </ul> |
|                                  | leczenie rozpoczynano tydzień przed ESWL i kontynuowano przez 6 miesięcy <sup>^^</sup> po zabiegu lub do 3 miesięcy po odnotowaniu zaniku kamieni żółciowych (w zależności, co wystąpiło pierwsze)   |  |  |
| <i>Marks 1994</i>                | <u>kwas ursodeoksycholowy (UDCA)</u> , w dawce 1200 mg/dzień (2 × dziennie po 600 mg); średnia: 13,4 mg/kg mc.*  | <u>placebo</u> dopasowane do leku  | • nie sprecyzowano   |
|                                  | okres leczenia: 9 miesięcy <sup>##</sup> ; w przypadku potwierdzenia rozpuszczenia kamieni leczenie kontynuowano profilaktycznie przez 3 miesiące i wykonywano kontrolne USG   |  |  |
| <i>Nakagawa 1977<sup>§</sup></i> | <u>kwas ursodeoksycholowy (UDCA)</u> , w dawce 600 mg/dzień; średnia (SD): 10,2 (1,0) mg/mc. (zakres: 9,0-12,2)  | <u>placebo</u> (laktoza)   | • w razie konieczności antybiotykoterapia i środki przeciwbólowe w przypadku ostrej ( <i>acute</i> ) choroby   |
|                                  | okres leczenia: 6 miesięcy   |  |  |
| <i>TCGSG 1980</i>                | <u>kwas ursodeoksycholowy (UDCA)</u> , w dawce 600 mg/dzień; średnia: 10,5 mg/kg mc.   | <u>placebo</u> (laktoza) dopasowane do leku pod względem wielkości, koloru i smaku | • zabronione: hormony płciowe, leki antyhiperlipidemiczne, barbiturany, leki żółciopędne   |
|                                  | okres leczenia: ≥ 6 i ≥ 12 miesięcy; średnia (SD): UDCA: 9,8 (0,47)* vs placebo: 9,3 (0,53)* miesiąca, NS; w przypadku zaniku kamieni żółciowych leczenie kontynuowano profilaktycznie przez miesiąc i wykonywano kontrolną cholecystografię |  |  |
| <i>Tuncer 2012<sup>§§</sup></i>  | <u>kwas ursodeoksycholowy (UDCA)</u> [Ursofalk], 15 mg/kg mc.  | <u>brak leczenia</u>   | • zabronione: leki wpływające na lipidy żółciowe i syntezę cholesterolu  |
|                                  | okres leczenia: 12 miesięcy; przerwanie leczenia po 6 miesiącach w przypadku braku rozpuszczenia kamieni żółciowych  |  |  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> ESWL wykonywano drugi raz, jeżeli po 6 tygodniach od pierwszego zabiegu odnotowano kamienie żółciowe > 5 mm;

<sup>^^</sup> po 6 miesiącach chorzy z grupy UDCA kontynuowali leczenie, a pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli UDCA w dawce 10-12 mg/kg mc. – okres leczenia nieuwzględniony w analizie;

<sup>#</sup> wyróżniono także grupę z UDCA w dawce 400 mg/dzień (n = 12); jednak nie została ona uwzględniona w raporcie, ze względu na zbyt małą dawkę leku w stosunku do zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego; dodatkowo wyróżniono 2 grupy z kwasem chenodeoksycholowym (CDCA) w dawkach 375 i 750 mg/dzień (odpowiednio n = 11 i n = 13), ale nie był to komparator oceniany w raporcie;

<sup>##</sup> jeżeli po 9 miesiącach leczenia kamienie żółciowe były obecne chorzy z grupy UDCA kontynuowali leczenie a chorzy w grupie kontrolnej rozpoczęli UDCA w dawce 1200 mg/dzień – okres leczenia nieuwzględniony w analizie;

<sup>§</sup> wyróżniono także grupę z UDCA w dawce 150 mg/dzień (n = 16); jednak nie została ona uwzględniona w raporcie, ze względu na zbyt małą dawkę leku w stosunku do zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego;

<sup>§§</sup> w badaniu obecna również grupa z UDCA i domperidonem, która ze względu na skojarzenie nie była oceniana w raporcie.

## 2.8. Skuteczność kliniczna

W analizie skuteczności klinicznej UDCA w porównaniu do placebo uwzględniono tylko punkty końcowe opisujące zdolność tego leku do rozpuszczania kamieni żółciowych, a więc odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych, odsetek chorych z częściowym rozpuszczeniem kamieni lub odsetek chorych, u których odnotowano zarówno częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych, jak również ich zanik. W analizowanych badaniach kryteria częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych podano w dwóch badaniach, *Fromm 1983* oraz *TCGSG 1980*. W pierwszym z tych badań przez częściowe rozpuszczenie kamieni rozumiano zmniejszenie ich objętości o  $> 50\%$ , natomiast w drugim przez częściowe rozpuszczenie rozumiano zmniejszenie wymiarów lub liczby kamieni o  $> 40\%$ . W próbie *DNBS* zaznaczono, że całkowity zanik kamieni żółciowych był głównym punktem oceny skuteczności tego badania.

W rozdziałach poniżej przedstawiono dane dla analizowanych punktów końcowych w formie tabelarycznej, podając liczbę oraz odsetek chorych, u których stwierdzono zmniejszenie lub zanik kamieni żółciowych, a także obliczając korzyść względną wystąpienia danego zdarzenia w grupie UDCA w stosunku do grupy placebo. Oceniane badania pogrupowano pod względem zastosowania (lub jego braku) zabiegu ESWL.

Gdy kilka badań prezentowało dane z takiego samego okresu leczenia, wyniki agregowano przy pomocy metaanalizy – obliczenia wykonano zarówno w obrębie wyróżnionych grup badań (chorzy z lub bez ESWL), jak i w obrębie wszystkich analizowanych publikacji. W próbie *TCGSG 1980* zaznaczono, że okres leczenia wynosił od 6 do maksymalnie 12 miesięcy, ponieważ jednak wszystkie odnotowane zdarzenia rozpuszczenia kamieni żółciowych (częściowo lub całkowicie) wystąpiły w czasie pierwszych 6 miesięcy, a chorzy w przypadku wczesnego rozpuszczenia kamieni byli obserwowani właśnie do 6 miesięcy, przyjęto że ocena skuteczności w tym badaniu została wykonana dla okresu leczenia 6 miesięcy.

### 2.8.1. Odsetek chorych z całkowitym lub częściowym zanikiem kamieni żółciowych

W trzech badaniach, *Fromm 1983*, *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, przedstawiono informacje odnośnie odsetka chorych, u których odnotowano zmniejszenie wielkości kamieni żółciowych lub ich całkowity zanik (punkt końcowy określany również jako odpowiedź na leczenie). W badaniu *TCGSG 1980* przedstawiono również wyniki w podgrupie chorych z kamieniami żółciowymi wyjściowo o średnicy  $\leq 15$  mm. Dane te zebrano w tabelach poniżej (Tabela 24 i Tabela 25).



Tabela 24. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych.

| Badanie              | Okres leczenia | UDCA |     |        | Placebo |   |    | RB (95% CI)*                                    |
|----------------------|----------------|------|-----|--------|---------|---|----|---|
|                      |                | N    | n   | %      | N       | n | %  |   |
| <b>UDCA bez ESWL</b> |                |      |     |        |         |   |    |   |
| <i>Fromm 1983</i>    | 12 miesięcy    | 10   | 5   | 50,0%  | 11      | 0 | 0% | <b>12,05 (1,47; 118,85);<br/>NNT = 2 (2; 6)</b> |
|                      | 24 miesiące    | 10   | 7   | 70,0%  | 9       | 0 | 0% | <b>13,57 (1,84; 131,34);<br/>NNT = 2 (2; 4)</b> |
| <i>Nakagawa 1977</i> | 6 miesięcy     | 15   | 4*  | 26,7%* | 13      | 0 | 0% | 7,84 (0,88; 79,51); NS                          |
| <i>TCGSG 1980</i>    | 6 miesięcy     | 29   | 10* | 34,5%  | 20      | 1 | 5% | <b>6,90 (1,33; 40,56);<br/>NNT = 4 (3; 16)</b>  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

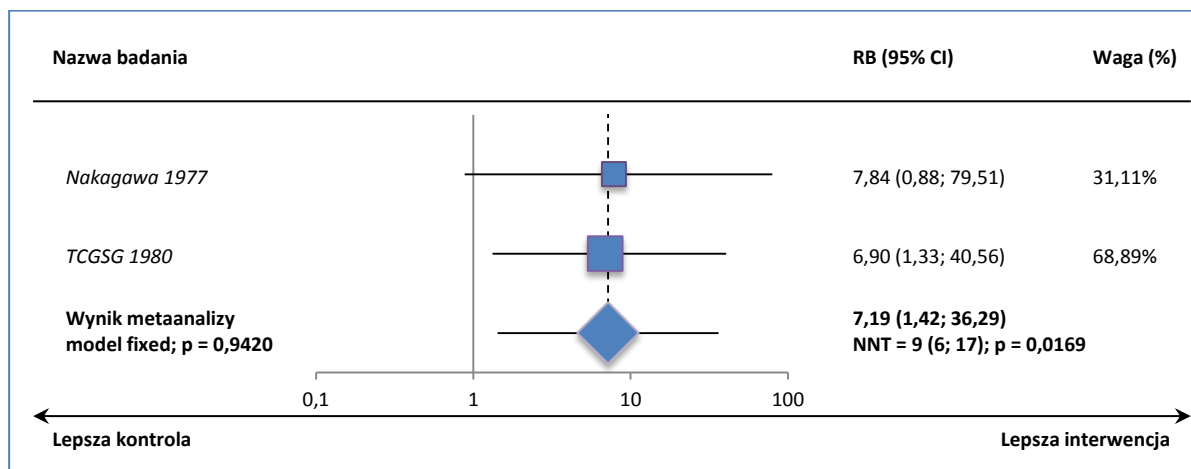
Pacjenci poddani terapii UDCA uzyskiwali znamienne częściej zmniejszenie lub całkowity zanik kamieni żółciowych. W okresie do 12 miesięcy leczenia, takie rozpuszczenie kamieni żółciowych uzyskało 5 (50%) chorych z badania *Fromm 1983* którzy otrzymywali UDCA, podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku częściowego lub całkowitego zaniku kamieni żółciowych. Korzyść względna uzyskania opisywanego zdarzenia (całkowitego lub częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych) w grupie UDCA wobec grupy placebo wyniosła 12,05 (95% CI: 1,47; 118,85), natomiast wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 6) co oznacza że lecząc 2 chorych UDCA zamiast placebo w okresie 12 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego lub częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych.

W badaniu *Fromm 1983* podano również wyniki po 24 miesiącach terapii – UDCA w tym okresie charakteryzowało się podobną skutecznością jak w czasie do 12 miesięcy, wykazując znamienne większe prawdopodobieństwo zmniejszenia lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec leczenia kontrolnego: RB = 13,57 (95% CI: 1,84; 131,34). Lecząc 2 chorych UDCA zamiast placebo w okresie do 24 miesięcy, zyskamy dodatkowy przypadek uzyskania częściowego lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych, NNT = 2 (95% CI: 2; 4).

W badaniu *Nakagawa 1977* przedstawiono informacje o chorych uzyskujących opisywany punkt końcowy podczas 6-miesięcznej terapii – całkowite lub częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych odnotowano u 4 (26,7%) chorych z grupy leczonej UDCA oraz u żadnego chorego otrzymującego placebo; obserwowane różnice nie były jednak znamienne statystycznie. Wyniki po 6 miesiącach terapii przedstawili również autorzy badania *TCGSG 1980*, opisywany punkt końcowy uzyskało 10 (34,5%) chorych z grupy UDCA oraz 1 (5%) chory z grupy placebo, co stanowiło znamienne statystycznie różnicę. Metaanalizę danych z obu tych badań przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola, badania Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980.



Zastosowanie UDCA zwiększało ponad 7-krotnie prawdopodobieństwo uzyskania częściowego lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych, w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 7,19 (95% CI: 1,42; 36,29) i wynik ten był znamieny statystycznie (p = 0,0169). Lecząc 9 chorych UDCA zamiast placebo w okresie 6 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek wystąpienia całkowitego lub częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych, NNT = 9 (95% CI: 6; 17). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności (p = 0,9420) analizowanych badań.

- **Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm**

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm.

| Badanie              | Początkowa średnica kamieni żółciowych | Okres leczenia | UDCA |     |        | Placebo |   |       | RB (95% CI)*                                   |
|----------------------|--|----------------|------|-----|--------|---------|---|-------|--|
|                      |  |                | N    | n   | %      | N       | n | %     |  |
| <b>UDCA bez ESWL</b> |  |                |      |     |        |         |   |       |  |
| TCGSG 1980           | $\leq 15$ mm                           | 6 miesięcy     | 23   | 10* | 43,5%* | 12      | 1 | 8,3%* | <b>5,22 (1,10; 30,37);<br/>NNT = 3 (2; 39)</b> |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania TCGSG 1980 zaprezentowali wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości kamieni żółciowych. W podgrupie chorych z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm u 43,5% chorych leczonych UDCA i 8,3% chorych z grupy placebo uzyskano całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych po 6 miesiącach terapii. Oszacowana korzyść względna wystąpienia tego punktu końcowego w grupie UDCA w porównaniu do placebo wyniosła 5,22 (95% CI: 1,10; 30,37), a wynik był istotny statystycznie. Lecząc 3 chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm UDCA przez 6 miesięcy,

zamiast podawać placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku całkowitego lub częściowego zaniku kamieni, NNT = 3 (95% CI: 2; 39).

### 2.8.2. Odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych

Odsetek chorych, u których stwierdzono całkowity zanik kamieni żółciowych był punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Liczbę oraz odsetek chorych, u których stwierdzono całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych, przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto w badaniach *Nakagawa 1977* i *TCGSG 1980* przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowej wielkości kamieni żółciowych (dane te zawiera Tabela 27).

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych.

| Badanie                        | Okres leczenia | UDCA |    |        | Placebo** |    |        | RB (95% CI)*                                    |
|--------------------------------|----------------|------|----|--------|-----------|----|--------|---|
|                                |                | N    | n  | %      | N         | n  | %      |   |
| <b>UDCA bez ESWL</b>           |                |      |    |        |           |    |        |   |
| <i>Fromm 1983</i>              | 12 miesięcy    | 10   | 1  | 10%    | 11        | 0  | 0%     | 3,29 (0,30; 38,33); NS                          |
|                                | 24 miesiące    | 10   | 3  | 30%    | 9         | 0  | 0%     | 6,33 (0,72; 64,88); NS                          |
| <i>Marks 1994</i> <sup>^</sup> | 9 miesięcy     | 6*   | 4* | 66,7%* | 11*       | 6* | 54,5%* | 1,22 (0,49; 2,67); NS                           |
| <i>Nakagawa 1977</i>           | 6 miesięcy     | 15   | 2  | 13%*   | 13        | 0  | 0%     | 4,35 (0,44; 47,09); NS                          |
| <i>TCGSG 1980</i>              | 6 miesięcy     | 29   | 7  | 24%*   | 20        | 1  | 5%*    | 4,83 (0,89; 29,19); NS                          |
| <i>Tuncer 2012</i>             | 6 miesięcy     | 22   | 9  | 40,9%  | 13        | 0  | 0%     | <b>11,40 (1,41; 111,49);<br/>NNT = 3 (2; 7)</b> |
| <b>UDCA po ESWL</b>            |                |      |    |        |           |    |        |   |
| <i>DNBLS</i>                   | 6 miesięcy     | 296  | 61 | 20,6%  | 304       | 28 | 9,2%   | <b>2,24 (1,48; 3,40);<br/>NNT = 9 (6; 18)</b>   |
| <i>Maher 1990</i>              | 6 miesięcy     | 58   | 21 | 36%    | 58        | 10 | 17%    | <b>2,10 (1,11; 4,07);<br/>NNT = 6 (3; 36)</b>   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu *Tuncer 2012* nie zastosowano placebo (brak zaślepienia), a kontrolę stanowił brak terapii;

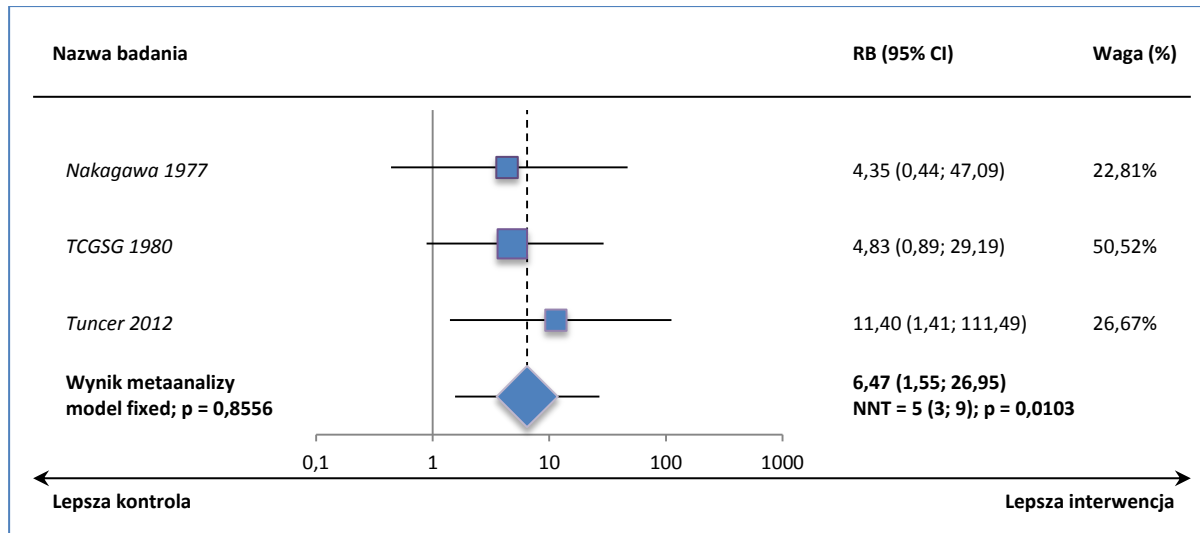
<sup>^</sup> w badaniu *Marks 1994* obliczono odsetki chorych uzyskujących całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych po 9 miesiącach sumując chorych uzyskujących zanik kamieni po 3 miesiącach oraz w okresie 3-9 miesięcy, przeliczając wynik na populację ITT pomniejszoną o chorych którzy opuścili badanie do 9-tego miesiąca;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku poszczególnych badań oceniających UDCA w porównaniu do placebo, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami – jedynie w próbie *Tuncer 2012* odnotowano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego rozpuszczenia kamieni w grupie otrzymującej UDCA, w porównaniu do kontroli, RB = 11,40 (95% CI: 1,41; 111,49); NNT = 3 (95% CI: 2; 7), w czasie 6 miesięcy terapii.

Wyniki metaanalizy danych dla badań przedstawiających ocenę efektywności UDCA u chorych bez ESWL, po 6 miesiącach leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.

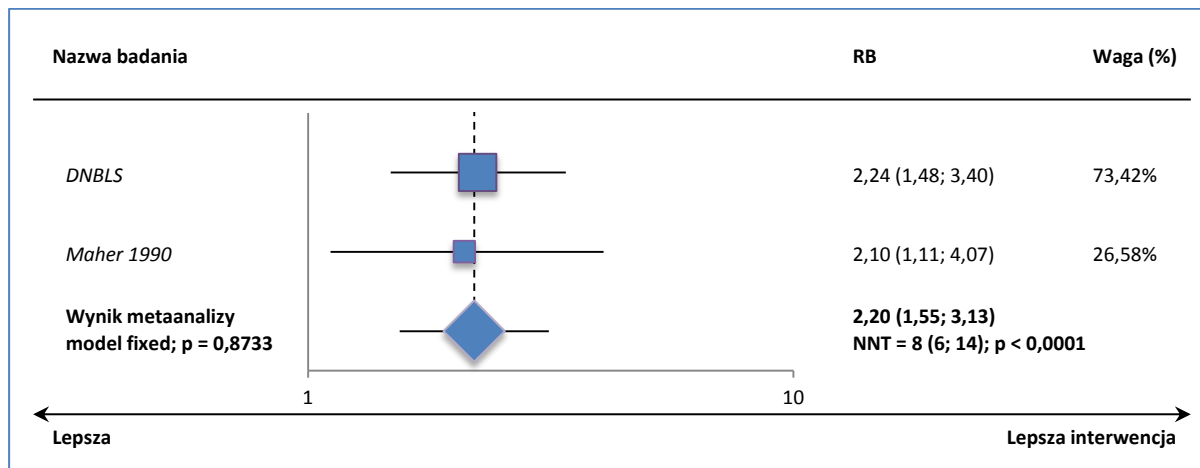
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980 oraz Tuncer 2012.



Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazywał na prawie 7-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych w przypadku zastosowania UDCA w porównaniu do placebo i wynik ten był znamieny statystycznie: RB = 6,47 (95% CI: 1,55; 26,95), p = 0,0103. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 9), co oznacza że lecząc 5 chorych UDCA zamiast leczenia kontrolnego (placebo lub brak leczenia) zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,8556), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Rozpatrując badania, gdzie UDCA podawano po zabiegu ESWL, w badaniach *DNBSL* oraz *Maher 1990* wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w porównaniu do placebo, podczas półrocznej terapii. Wspólny okres leczenia pozwolił na metaanalizę danych z tych dwóch badań, której wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

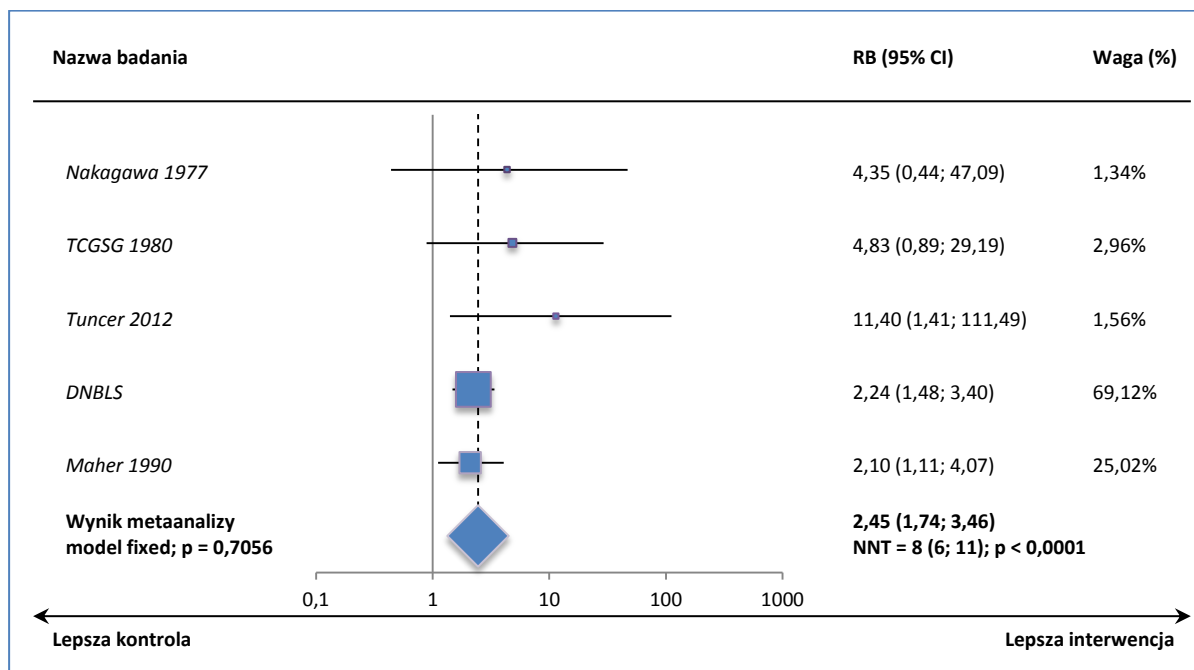
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (po zabiegu ESWL), badania DNBSL, Maher 1990.



U pacjentów, gdzie skuteczność UDCA wobec placebo oceniano po zabiegu ESWL, metaanaliza danych wykazała znamienne ( $p < 0,0001$ ) większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas terapii kwasem ursodeoksycholowym, niż w przypadku braku takiego leczenia: RB = 2,20 (95% CI: 1,55; 3,13). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 14), co oznacza, że lecząc 8 chorych po ESWL kwasem ursodeoksycholowym zamiast placebo przez 6 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych. W przeprowadzonych obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,8733$ ).

Przeprowadzono również metaanalizę danych, w której uwzględniono badania oceniające chorych otrzymujących UDCA bez wcześniejszej terapii ESWL oraz badania przedstawiające ocenę u chorych po ESWL. Wyniki tych obliczeń zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez względu na zabieg ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, DNBSL oraz Maher 1990.



Metaanaliza uzyskanych danych wskazywała na ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych u chorych leczonych UDCA w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (lub chorych nieleczonych), podczas półrocznej terapii bez względu na zabieg ESWL: RB = 2,45 (95% CI: 1,74; 3,46) i wynik ten był znamieny statystycznie,  $p < 0,0001$ . Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 11), więc lecąc 8 chorych UDCA zamiast placebo w czasie 6 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ( $p = 0,7056$ ) analizowanych danych.

- **Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 10 mm i ≤ 15 mm**

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy ≤ 10 mm i ≤ 15 mm.

| Badanie              | Początkowa średnica kamieni żółciowych | Okres leczenia | UDCA |    |        | Placebo |   |       | RB (95% CI)*           |
|----------------------|--|----------------|------|----|--------|---------|---|-------|------------------------|
|                      |  |                | N    | n  | %      | N       | n | %     |                        |
| <b>UDCA bez ESWL</b> |  |                |      |    |        |         |   |       |                        |
| Nakagawa 1977        | ≤ 10 mm                                | 6 miesięcy     | 6    | 2  | 33,3%* | 5       | 0 | 0%    | 4,23 (0,50; 43,99); NS |
| TCGSG 1980           | ≤ 15 mm                                | 6 miesięcy     | 23   | 7* | 30,4%* | 12      | 1 | 8,3%* | 3,65 (0,72; 21,86); NS |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *TCGSG 1980* podgrupie chorych z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm u więcej chorych leczonych UDCA niż placebo uzyskano całkowity zanik kamieni żółciowych po 6 miesiącach terapii (30,4% vs 8,3%), wyniki nie były istotne statystycznie. Natomiast w badaniu *Nakagawa 1977* u chorych z początkową średnicą kamieni  $\leq 10$  mm całkowity zanik stwierdzono tylko u chorych leczonych UDCA, w grupie placebo nie odnotowano tego punktu końcowego (33,3% vs 0%), jednak również w tym przypadku różnica nie uzyskała progu istotności statystycznej. W obu badaniach wszystkie przypadki zaniku kamieni żółciowych wystąpiły w podgrupie chorych z mniejszymi kamieniami ( $\leq 15$  mm i  $\leq 10$  mm, odpowiednio *TCGSG 1980* i *Nakagawa 1977*). Autorzy odnotowali zależność pomiędzy rozmiarem kamieni a efektywnością UDCA w ich rozpuszczaniu – nie stwierdzono zaniku kamieni większych niż 10 mm (*Nakagawa 1977*) oraz kamieni większych niż 15 mm (*TCGSG 1980*).

### 2.8.3. Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych

W trzech badaniach (*Fromm 1983*, *TCGSG 1980* oraz *Nakagawa 1977*) podano informacje o liczbie i odsetku chorych, u których zaobserwowano częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych. Dane te zebrano w tabeli poniżej. W próbie *TCGSG 1980* przedstawiono również wyniki w podgrupie chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm, wyniki zawiera Tabela 29.

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych.

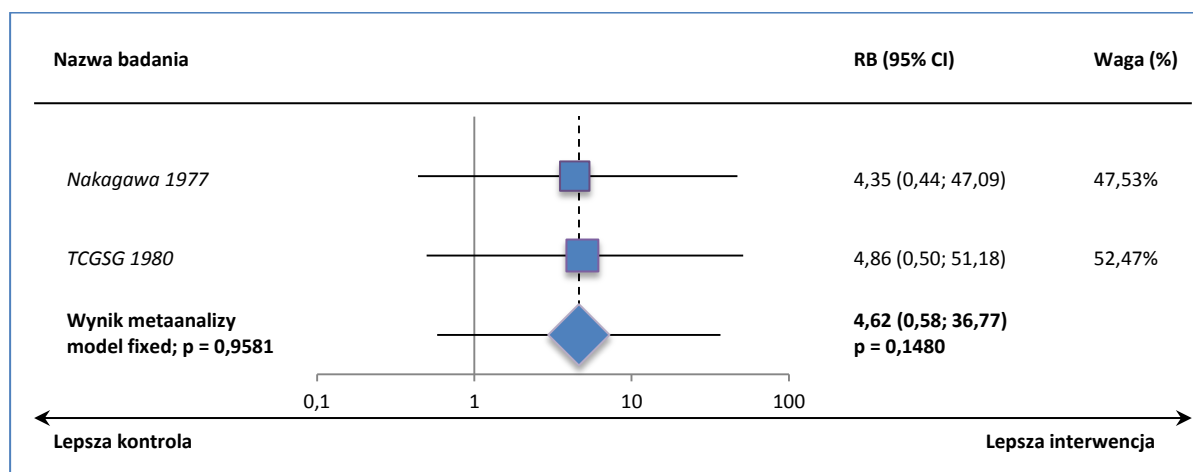
| Badanie              | Okres leczenia | UDCA |   |     | Placebo |   |    | RB (95% CI)*                                   |
|----------------------|----------------|------|---|-----|---------|---|----|--|
|                      |                | N    | n | %   | N       | n | %  |  |
| <b>UDCA bez ESWL</b> |                |      |   |     |         |   |    |  |
| <i>Fromm 1983</i>    | 12 miesięcy    | 10   | 4 | 40% | 11      | 0 | 0% | <b>9,86 (1,15; 98,73);<br/>NNT = 3 (2; 13)</b> |
|                      | 24 miesiące    | 10   | 4 | 40% | 9       | 0 | 0% | 8,14 (0,98; 81,49);<br>NS                      |
| <i>Nakagawa 1977</i> | 6 miesięcy     | 15   | 2 | 13% | 13      | 0 | 0% | 4,35 (0,44; 47,09);<br>NS                      |
| <i>TCGSG 1980</i>    | 6 miesięcy     | 29   | 3 | 10% | 20      | 0 | 0% | 4,86 (0,50; 51,18);<br>NS                      |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem, obserwowano podobny odsetek chorych z częściowym zmniejszeniem kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA lub placebo – jedynie w badaniu *Fromm 1983*, w 12-miesięcznym okresie leczenia odnotowano znamienne większe prawdopodobieństwo częściowego zaniku kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, RB = 9,86 (95% CI: 1,15; 98,73). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 2; 13) co oznacza, że lecząc 3 chorych UDCA zamiast placebo w czasie 1 roku, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych.

Wykorzystując dane z badań *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, prezentujące dane z okresu leczenia 6 miesięcy, przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych w grupie UDCA w porównaniu do kontroli, której wyniki zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*.



W wyniku metaanalizy danych nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w prawdopodobieństwie wystąpienia częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych: RB = 4,62 (95% CI: 0,58; 36,77), p = 0,1480. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,9581).

- **Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy ≤ 15 mm**

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy ≤ 15 mm.

| Badanie              | Początkowa średnica kamieni żółciowych | Okres leczenia | UDCA |   |        | Placebo |   |    | RB (95% CI)*              |
|----------------------|--|----------------|------|---|--------|---------|---|----|---------------------------|
|                      |  |                | N    | n | %      | N       | n | %  |                           |
| <b>UDCA bez ESWL</b> |  |                |      |   |        |         |   |    |                           |
| <i>TCGSG 1980</i>    | ≤ 15 mm                                | 6 miesięcy     | 23   | 3 | 13,0%* | 12      | 0 | 0% | 3,72 (0,40; 38,99);<br>NS |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Częściowy zanik kamieni żółciowych w podgrupie chorych z początkową średnicą kamieni ≤ 15 mm uzyskano tylko po 6 miesiącach terapii UDCA, w grupie placebo nie odnotowano tego punktu końcowego (13,0% vs 0%), ale różnica nie była istotna statystycznie.

## 2.9. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach z randomizacją ocenę bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego przedstawiano na ogół dla całej populacji chorych. W przypadku oceny porównawczej między grupami UDCA vs placebo (lub brak terapii w próbie *Tuncer 2012*) dane były prezentowane w sposób ograniczony, sprawdzający najczęściej się do podania informacji o przypadkach określonych działań niepożądanych (AEs) lub do wnioskowania o istotności zmiany danego parametru ciągłego w obrębie grupy UDCA i grupy kontrolnej (niemniej dane takie przedstawiono w większości prób, z wyjątkiem badania *Maher 1990*). Autorzy na ogół nie wykonywali oceny istotności różnic między grupami (UDCA w dawce zgodnej z zalecaną vs placebo); pewien wyjątek pod tym względem stanowi próba *DNBLS*, w której przedstawiono ograniczoną analizę międzygrupową.

Ponadto w próbach *DNBLS* i *Maher 1990*, w których chorzy oprócz farmakoterapii byli poddawani dodatkowo zabiegowi ESWL, przedstawiono dane dotyczące wyłącznie stosowania UDCA i placebo (nie prezentowano danych dotyczących AEs typowych dla zabiegu rozbijania kamieni żółciowych falą uderzeniową).

Wszelkie dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zestawiono w tabelach poniżej (dotyczą one co najmniej 6-miesięcznego okresu leczenia, zgodnie z zalecaną długością terapii UDCA w *ChPL Ursopol 2013*). Tabela poniżej zawiera dane w postaci liczby i odsetka pacjentów z AEs, w przypadku których możliwe było obliczenie wskaźnika RR dla porównania UDCA vs PBO (lub brak terapii) wraz z 95% przedziałem ufności; różnice istotne statystycznie wyróżniano pogrubioną czcionką i obliczano dodatkowo wskaźniki NNH lub NNT. Natomiast kolejna przedstawia dane dotyczące średniej (SD) wartości końcowej i początkowej określonych parametrów laboratoryjnych i masy ciała, odzwierciedlających zmiany tych punktów końcowych w trakcie leczenia.

Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.

| Badanie              | Okres leczenia  | Punkt końcowy                                | UDCA |          | PBO** |          | RR (95% CI)            |
|----------------------|-----------------|--|------|----------|-------|----------|------------------------|
|                      |                 |  | N    | n (%)    | N     | n (%)    |                        |
| <b>UDCA ogółem</b>   |                 |  |      |          |       |          |                        |
| <b>Fromm 1983</b>    | 24 mies.        | Zwiększenie aktywności ALT                   | 9    | 1 (11%)  | 9     | 1 (11%)  | 1,00 (0,11; 8,77); NS* |
| <b>Marks 1994</b>    | 9 mies.         | Ból typowy dla kamicy żółciowej <sup>^</sup> | 10   | 1 (10%*) | 12    | 2 (17%*) | 0,60 (0,08; 4,01); NS* |
| <b>Nakagawa 1977</b> | 6 mies.         | Biegunka                                     | bd.  | 0 (0%)   | bd.   | 0 (0%)   | –                      |
| <b>TCGSG 1980</b>    | $\leq 12$ mies. | AEs ogółem                                   | 52   | 3 (5,8%) | 45    | 3 (6,7%) | 0,87 (0,21; 3,61); NS* |



| Badanie             | Okres leczenia                     | Punkt końcowy   | UDCA       |           | PBO**            |                        | RR (95% CI)  |  |
|---------------------|------------------------------------|---|------------|-----------|------------------|------------------------|--|--|
|                     |                                    |   | N          | n (%)     | N                | n (%)                  |  |  |
| Tuncer 2012         | ≤ 12 mies.                         | Poważna ( <i>major</i> ) biegunka <sup>#</sup>          | 52         | 3 (5,8%*) | 45               | 0 (0%)                 | 6,07 (0,59; 64,28); NS*                                    |  |
|                     | ≤ 12 mies.                         | Zwiększenie aktywności transferaz <sup>#</sup>          | 52         | 2 (3,8%*) | 45               | 1 (2,2%*)              | 1,73 (0,23; 13,00); NS*                                    |  |
|                     | ≤ 12 mies.                         | Zaburzenia hematologiczne                               | 52         | 0 (0%)    | 45               | 0 (0%)                 | –  |  |
|                     | ≤ 12 mies.                         | Zaburzenia układu moczowego                             | 52         | 0 (0%)    | 45               | 0 (0%)                 | –  |  |
|                     | 6 mies.                            | Ból w prawej górnej części brzucha <sup>§</sup>         | 18         | 4 (22%*)  | 13               | 0 (0%)                 | 6,57 (0,74; 66,89); NS*                                    |  |
| <b>UDCA po ESWL</b> |                                    |   |            |           |                  |                        |  |  |
| DNBS                | 6 mies.                            | Zwiększenie aktywności ALT                              | 296        | 41* (14%) | 304              | 73* (24%)              | <b>0,58 (0,41; 0,81)*, NNT = 10 (7; 26)*; p &lt; 0,008</b> |  |
|                     | 6 mies.                            | AEs nie-<br>związane z drogami żółciowymi <sup>§§</sup> | nudności   | 296       | bd.              | 304                    | bd.  | NS   |
|                     |                                    |   |            |           | 216*/600 (36,0%) |                        | –  |  |
|                     |                                    |   | biegunka   | 296       | 96* (32,6%)      | 304                    | 75* (24,7%)  | <b>1,31 (1,02; 1,70)*, NNH = 13 (7; 189)*; p &lt; 0,04</b> |
|                     |                                    | niestrawność  | 296        | bd.       | 304              | bd.                    | NS   |  |
|                     |                                    | 121*/600 (20,1%)  |            | –         |                  |                        |  |  |
| 6 mies.             | SAEs związane z drogami żółciowymi | 296   | 10 (3,4%*) | 304       | 14 (4,6%*)       | 0,73 (0,34; 1,59); NS* |  |  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu Tuncer 2012 wyróżniono grupę kontrolną z brakiem terapii;

^ pojawiający się sporadycznie w okolicy górnej części brzucha, utrzymujący się przez < 7 godzin; wystąpił u chorych od 2 tygodni do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia;

# przejściowe działanie niepożądane, skutecznie kontrolowane bez konieczności przerwania leczenia;

§ o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, czasem wymagający podania leków rozkurczających;

§§ większość o nasileniu łagodnym; najczęstsze: nudności, biegunka;

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 31. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych i masy ciała chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.

| Punkt końcowy                             | Badanie       | Okres leczenia | UDCA  | PBO**                       |
|---|---------------|----------------|---|-----------------------------|
|   |               |                | Średnia (SD) w.p. vs w.k./ocena istotności  |                             |
| <b>UDCA ogółem</b>                        |               |                |   |                             |
| Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl] | Fromm 1983    | 6 mies.        | <b>248 (17,7) vs 232 (12,9)/p &lt; 0,05</b> | 201 (7,6) vs 219 (6,8)/NS   |
|   |               | 12 mies.       | 248 (17,7) vs 246 (15,6)/NS                 | 201 (7,6) vs 235 (13,3)/NS  |
|   |               | 18 mies.       | 248 (17,7) vs 261 (15,8)/NS                 | 201 (7,6) vs 253 (35,4)/NS  |
|   |               | 24 mies.       | 248 (17,7) vs 278 (19,3)/NS                 | 201 (7,6) vs 259 (37,1)/NS  |
|   | Nakagawa 1977 | 6 mies.        | 193 (29) vs 186 (36)/NS                     | 196 (30) vs 198 (35)/NS     |
|   | TCGSG 1980    | ≤ 12 mies.     | NS  | NS                          |
|   | Tuncer 2012   | 6 mies.        | 182,4 (34) vs 178 (36)/NS                   | NS                          |
| Stężenie trójglicy-                       | Fromm 1983    | 6 mies.        | 180 (32,4) vs 179 (28,9) /NS                | 136 (15,3) vs 162 (30,8)/NS |
|   |               | 12 mies.       | 180 (32,4) vs 205 (31,9)/NS                 | 162 (30,8) vs 140 (20,4)/NS |

| Punkt końcowy                         | Badanie              | Okres leczenia | UDCA  | PBO**                       |
|---------------------------------------|----------------------|----------------|---|-----------------------------|
|                                       |                      |                | Średnia (SD) w.p. vs w.k./ocena istotności  |                             |
| rydów [mg/dl]                         |                      | 18 mies.       | 180 (32,4) vs 238 (43,8)/NS   | 162 (30,8) vs 143 (33,3)/NS |
|                                       |                      | 24 mies.       | 180 (32,4) vs 202 (44,0)/NS   | 162 (30,8) vs 192 (72,3)/NS |
|                                       | <i>Nakagawa 1977</i> | 6 mies.        | 113 (42) vs 143 (59)/NS   | 120 (33) vs 149 (84)/NS     |
|                                       | <i>TCGSG 1980</i>    | ≤ 12 mies.     | NS  | NS                          |
|                                       | <i>Tuncer 2012</i>   | 6 mies.        | 136,5 (75) vs 142 (52)/NS   | 157,4 (90) vs bd./NS        |
| Stężenie HDL [mg/dl]                  | <i>Tuncer 2012</i>   | 6 mies.        | 49,7 (16) vs 51,2 (9)/NS  | NS                          |
| Stężenie LDL [mg/dl]                  | <i>Tuncer 2012</i>   | 6 mies.        | 105,0 (35) vs 105 (42)/NS   | NS                          |
| Aktywność ALT, AST, ALP               | <i>Tuncer 2012</i>   | 6 mies.        | NS  | NS                          |
| Aktywność AST [U]                     | <i>Nakagawa 1977</i> | 6 mies.        | 30 (41) vs 19 (9)/NS  | 34 (30) vs 34 (37)/NS       |
| Aktywność ALP [kat]                   | <i>Nakagawa 1977</i> | 6 mies.        | 8,1 (2,9) vs 6,7 (2,3)/NS   | 8,8 (6,0) vs 7,8 (7,1)/NS   |
| Zmiana wartości testów wątrobowych    | <i>TCGSG 1980</i>    | ≤ 12 mies.     | NS  | NS                          |
| Zmiana hematokrytu                    | <i>TCGSG 1980</i>    | ≤ 12 mies.     | NS  | NS                          |
| Zaburzenia czynności układu moczowego | <i>TCGSG 1980</i>    | ≤ 12 mies.     | NS  | NS                          |
| Zmiana masy ciała [kg]                | <i>TCGSG 1980</i>    | ≤ 12 mies.     | NS  | NS                          |
| <b>UDCA po ESWL</b>                   |                      |                |   |                             |
| Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]        | <i>DNBLS</i>         | 6 mies.        | populacja ogółem: skurczowe: w.k.: 124,2 (SD: 18,6) <sup>^</sup><br>populacja ogółem: rozkurczowe: w.k.: 77,0 (SD: 11,4) <sup>^</sup> |                             |
| Zmiana hematokrytu                    | <i>DNBLS</i>         | 6 mies.        | różnica zmian między grupami nie była istotna statystycznie podczas żadnej z wizyt  |                             |
| Zmiana stężenia Hb                    | <i>DNBLS</i>         | 6 mies.        | różnica zmian między grupami nie była istotna statystycznie podczas żadnej z wizyt  |                             |

\*\* w badaniu *Tuncer 2012* kontroli nie stanowiło placebo, a brak terapii;

<sup>^</sup> zaznaczono, że średnie końcowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi było zbliżone między grupami;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem AEs wystąpiły u niewielkiego odsetka pacjentów, który był porównywalny w grupie UDCA i grupie kontrolnej, odpowiednio 5,8% vs 6,7% (*TCGSG 1980*). W poszczególnych badaniach u chorych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból w górnej części brzucha (typowy dla kamicy żółciowej), niestrawność oraz biegunkę – częstość występowania tych działań niepożądanych również nie różniła się pomiędzy grupami; w przypadku UDCA, w zależności od analizowanego AE, wynosiła 3,8-22%, a w przypadku placebo – od 0% do 17% (*Fromm 1983, Marks 1994, Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012*). U około 6% chorych leczonych UDCA odnotowano poważną (ang. *major*) biegunkę w porównaniu do braku takich przypadków w grupie kontrolnej (*TCGSG 1980*).

W przypadku UDCA stosowanego zabiegu ESWL odnotowano dwie istotne różnice pomiędzy grupami – wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności ALT, RR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,81), NNT = 10 (95% CI: 7; 26),  $p < 0,008$ , a także na większą częstość występowania biegunki w przypadku stosowania UDCA w porównaniu do placebo, RR = 1,31 (95% CI: 1,02; 1,70), NNH = 13 (95% CI: 7; 189),  $p < 0,04$  (DNBLS). Autorzy analizowanej próby podali również, że grupy nie różniły się pod względem odsetka chorych z nudnościami i niestrawnością (odpowiednio 36,0% i 20,1% łącznie w obu grupach). W drugiej próbie dotyczącej stosowania UDCA po ESWL (Maher 1990) nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa osobno dla grup interwencji.

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).

Ponadto wiadomo, że w próbie DNBLS nie odnotowano istotnych różnic między grupami (UDCA vs placebo, oba stosowane po zabiegu ESWL) pod względem średniego ciśnienia tętniczego krwi po 6 miesiącach leczenia (skurczowe 124,2 [SD: 18,6], rozkurczowe 77,0 [SD: 11,4] mmHg dla populacji ogółem), a także znamienych różnic w wartościach hematokrytu i stężenia Hb podczas żadnej z wizyt kontrolnych.

## 2.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Przedstawione poniżej działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania, w następujący sposób: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 32. Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych dotyczących kwasu ursodeoksycholowego na podstawie ChPL Ursopol 2013.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działania niepożądane         | Częstość      |
|--|-------------------------------|---------------|
| Zaburzenia żołądka i jelit             | Jasne stolce, biegunka        | Często        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych   | Zwapnienie kamieni żółciowych | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej   | Pokrzywka                     | Bardzo rzadko |

## 2.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ursopol w populacji chorych na kamień żółciową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych URPL, FDA, EMA oraz *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* (prowadzonego przez EMA) nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Ursopol.

Data ostatniego wyszukiwania: do 6 czerwca 2014 roku.

## 2.12. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie produktu leczniczego Ursopol, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Ursopol OR Ursodiol OR UDCA OR 'Ursodeoxycholic acid' OR Ursodeoxycholic). Wyszukiwanie przeprowadzono 6 czerwca 2014 r. i otrzymano 79 trafień. Wśród znalezionych badań poszukiwano prób klinicznych z randomizacją prowadzonych w populacji chorych na kamicę pęcherzyka żółciowego. Ostatecznie nie odnaleziono badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

## 2.13. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny potencjalnie kwalifikujący się do włączenia w ramach niniejszego raportu, jednak po analizie w pełnym tekście został on wykluczony z dalszej oceny. Ostatecznie nie odnaleziono więc opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Przeprowadzone wyszukiwanie badań pierwotnych dało łącznie 475 trafień, z czego w pełnym tekście analizowano 11 publikacji. Ostatecznie do niniejszej analizy włączono 7 badań klinicznych RCT: *Dornier National Biliary Lithotripsy Study (DNBS)* opisane w publikacji *Schoenfeld 1990*), *Fromm 1983*, *Maher 1990*, *Marks 1994*, *Nakagawa 1977*, *Tokio Cooperative Gallstone Study Group 1980 (TCGSG 1980)*, oraz w porównaniu do braku terapii: *Tuncer 2012*. Łącznie ocenie poddano 939 chorych w okresie obserwacji od 6 do 24 miesięcy.

### Skuteczność kliniczna

**Całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych** w okresie leczenia do 12 miesięcy obserwowano znamienne częściej u chorych otrzymujących UDCA, w porównaniu do grupy placebo: RB = 12,05 (95% CI: 1,47; 118,85), NNT = 2 (95% CI: 2,6) w badaniu *Fromm 1983*. Podobne wyniki uzyskano w okresie leczenia 24 miesięcy: RB = 13,57 (95% CI: 1,84; 131,34), NNT = 2 (95% CI: 2; 4), badanie *Fromm 1983*. Metaanaliza danych dla okresu leczenia 6 miesięcy (*Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980*) również wykazała znamienne większe prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA w porównaniu do placebo: RB = 7,19 (95% CI: 1,42; 36,29), NNT = 9 (95% CI: 6; 17),  $p = 0,0169$ . W podgrupie chorych z kamieniami żółciowymi  $\leq 15$  mm (badanie *TCGSG 1980*) w czasie leczenia 6 miesięcy również odnotowano większe prawdopodobieństwo całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: RB = 5,22 (95% CI: 1,10; 30,37), NNT = 3 (95% CI: 2; 39).

**Całkowity zanik kamieni żółciowych** obserwowano znamienne częściej po 6 miesiącach terapii UDCA w porównaniu do placebo: RB = 6,47 (95% CI: 1,55; 26,95), NNT = 5 (95% CI: 3; 9),  $p = 0,0103$  (metaanaliza badań *Nakagawa 1977*, *TCGSG 1980* oraz *Tuncer 2012*), efekt ten był również widoczny u chorych, którzy kwas ursodeoksycholowy otrzymywali jako leczenie dodatkowe celem rozpuszczenia złogów pozostałych po litotrypsji: RB = 2,20 (95% CI: 1,55; 3,13), NNT = 8 (95% CI: 6; 14),  $p < 0,0001$  (metaanaliza badań *DNBS* i *Maher 1990*). Znamienne efektywność UDCA wobec placebo utrzymywała się, gdy w metaanalizie uwzględniono wszystkie pięć wspomnianych badań: RB = 2,45 (95% CI: 1,74; 3,46), NNT = 8 (95% CI: 6; 11),  $p < 0,0001$ . Podobny trend obserwowano w pojedyn-

czych badaniach o okresie obserwacji 9 (Marks 1994) oraz 12 i 24 miesiące (Fromm 1983), ale ze względu na małą liczebność ocenianej populacji wyniki nie osiągnęły progu znamienności. Autorzy odnotowali zależność pomiędzy rozmiarem kamieni a efektywnością UDCA w ich rozpuszczaniu – nie stwierdzono zaniku kamieni większych niż 10 mm (Nakagawa 1977) oraz kamieni większych niż 15 mm (TCGSG 1980).

**Odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych** przedstawiono w trzech badaniach (Fromm 1983, TCGSG 1980, Nakagawa 1977). Istotne różnice wobec grupy placebo odnotowano w okresie leczenia 12 miesięcy – wskazywały one na korzyść UDCA: RB = 9,86 (95% CI: 1,15; 98,73); NNT = 3 (95% CI: 2; 13) (Fromm 1983). Podobny trend obserwowano w pozostałych badaniach, ale ze względu na małą liczebność populacji wyniki nie były istotne statystycznie.

### Bezpieczeństwo

Ogółem AEs wystąpiły u niewielkiego odsetka pacjentów, który był porównywalny w grupie UDCA i grupie kontrolnej, odpowiednio 5,8% vs 6,7% (TCGSG 1980). W poszczególnych badaniach u chorych obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból w nadbrzuszu (typowy dla kamicy żółciowej), niestrawność oraz biegunkę – częstość występowania tych działań niepożądanych również nie różniła się znamienne pomiędzy grupami i wynosiła od 3,8% do 22% w grupie UDCA oraz od 0% do 17% w grupie placebo. U około 6% chorych leczonych UDCA odnotowano poważną (ang. *major*) biegunkę w porównaniu do braku takich przypadków w grupie kontrolnej (TCGSG 1980), różnice te nie były znamienne statystycznie.

Nie odnotowano istotnych zmian wartości parametrów laboratoryjnych w większości analizowanych punktów czasowych w okresie od 6 do 24 miesięcy leczenia w obrębie analizowanych grup, podobnie jak zmian masy ciała chorych. Ponadto w próbie DNBS po 6 miesiącach stosowania UDCA lub placebo (po ESWL) nie odnotowano istotnych różnic między grupami pod względem średniego ciśnienia tętniczego krwi, a także zmian wartości hematokrytu i stężenia Hb podczas żadnej z wizyt kontrolnych.

W ocenie terapii UDCA towarzyszącej zabiegowi litotrypsji odnotowano dwie istotne różnice pomiędzy grupami – wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności transaminazy alaminowej: RR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,81), NNT = 10 (95% CI: 7; 26),  $p < 0,008$ , a także na większą częstość występowania biegunki w przypadku stosowania UDCA w porównaniu do placebo, RR = 1,31 (95% CI: 1,02; 1,70), NNH = 13 (95% CI: 7; 189),  $p < 0,04$  (DNBS). Autorzy analizowanej próby podali również, że grupy nie różniły się pod względem odsetka chorych z nudnościami i niestrawnością.



Tabela 33. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: UDCA vs kontrola.

| Ocena wiarygodności danych  |                |                      |                     |                              |                | Podsumowanie wyników            |                                |   |                                    |                |           |
|---|----------------|----------------------|---------------------|------------------------------|----------------|---------------------------------|--------------------------------|---|------------------------------------|----------------|-----------|
| liczba badań  | rodzaj badania | ograniczenia jakości | niezgodność wyników | brak bezpośredniości dowodów | inne czynniki* | liczba chorych                  |                                | wielkość efektu   |                                    | jakość         | waga      |
|   |                |                      |                     |                              |                | UDCA                            | kontrola                       | względny (95% CI)   | bezwzględny (95% CI)               |                |           |
| Całkowity zanik kamieni żółciowych – okres leczenia 6 miesięcy, chorzy bez ESWL (metaanaliza badań <i>Nakagawa 1977</i> , <i>TCGSG 1980</i> oraz <i>Tuncer 2012</i> )           |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                |   |                                    |                |           |
| 3   | RCT            | poważne <sup>^</sup> | brak                | brak                         | brak           | 18/66<br>(27,3%) <sup>†</sup>   | 1/46<br>(2,2%) <sup>†</sup>    | <b>RB = 6,47</b><br><b>(1,55; 26,95)</b><br><b>p = 0,0103</b>   | <b>NNT = 5</b><br><b>(3; 9)</b>    | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Całkowity zanik kamieni żółciowych – okres leczenia 6 miesięcy, chorzy z ESWL (metaanaliza badań <i>DNBLS</i> i <i>Maher 1990</i> )   |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                |   |                                    |                |           |
| 2   | RCT            | poważne <sup>^</sup> | brak                | brak                         | brak           | 82/354<br>(23,2%) <sup>†</sup>  | 38/362<br>(10,5%) <sup>†</sup> | <b>RB = 2,20</b><br><b>(1,55; 3,13)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>NNT = 8</b><br><b>(6; 14)</b>   | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Całkowity zanik kamieni żółciowych – okres leczenia 6 miesięcy, chorzy ogółem (metaanaliza badań <i>Nakagawa 1977</i> , <i>Tuncer 2012</i> , <i>DNBLS</i> i <i>Maher 1990</i> ) |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                |   |                                    |                |           |
| 5   | RCT            | poważne <sup>^</sup> | brak                | brak                         | brak           | 100/420<br>(23,8%) <sup>†</sup> | 39/408<br>(9,6%) <sup>†</sup>  | <b>RB = 2,45</b><br><b>(1,74; 3,46)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>NNT = 8</b><br><b>(6; 11)</b>   | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zwiększenie aktywności ALT – okres leczenia 6 miesięcy, chorzy po ESWL (badanie <i>DNBLS</i> )  |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                |   |                                    |                |           |
| 1   | RCT            | poważne <sup>^</sup> | brak                | brak                         | brak           | 41/296<br>(14%) <sup>†</sup>    | 73/304<br>(24%) <sup>†</sup>   | <b>RR = 0,58</b><br><b>(0,41; 0,81)</b>                         | <b>NNT = 10</b><br><b>(7; 26)</b>  | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Biegunka – okres leczenia 6 miesięcy, chorzy po ESWL (badanie <i>DNBLS</i> )  |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                |   |                                    |                |           |
| 1   | RCT            | poważne <sup>^</sup> | brak                | brak                         | brak           | 96/296<br>(32,6%) <sup>†</sup>  | 75/304<br>(24,7%) <sup>†</sup> | <b>RR = 1,31</b><br><b>(1,02; 1,70)</b><br><b>p &lt; 0,04</b>   | <b>NNH = 13</b><br><b>(7; 189)</b> | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

† n/N (%);

<sup>^</sup> w większości badań nie przedstawiono opisu metody randomizacji, a w próbie *Tuncer 2012* nie zastosowano zaślepienia (kontrolę stanowił brak leczenia);

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

## 2.14. Dyskusja

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w rozpuszczaniu kamieni żółciowych przeprowadzono wyszukiwanie w zalecanych bazach danych klinicznych (*Pubmed, Embase, Cochrane*), poszukując badań z randomizacją oceniających efektywność UDCA w porównaniu do placebo lub braku leczenia farmakologicznego u chorych z kamicą żółciową (przepuszczalne dla promieni rentgenowskich kamienie o rozmiarze nieprzekraczającym 15 mm), przy zachowanej czynności pęcherzyka żółciowego. Uwzględniano badania oceniające zalecany w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Ursopol 2013*) schemat dawkowania (8-10 mg/kg mc./dobę, a w przypadku otyłych chorych do 15 mg/kg/dobę), więc wykluczano badania stosujące inne dawki leku, a w przypadku oceny w jednym badaniu kilku dawek, wykluczano ramiona nie spełniające tego kryterium. Wprowadzono ograniczenie dotyczące metodyki badań (badania z randomizacją) ze względu na ścisłą zależność pomiędzy cechami kamieni żółciowych (wielkość, skład), a skutecznością leczenia oraz możliwością samoistnej ewakuacji mniejszych kamieni w naturalnym przebiegu choroby. Analiza wyników badań bez randomizacji, a zwłaszcza bez grupy kontrolnej, uniemożliwiłaby wiarygodne stwierdzenie czy obserwowana skuteczność wynika z rozpuszczenia kamieni, a nie z ich samoistnej ewakuacji. Jedynie zastosowanie losowego przydziału do grup pacjentów z kamieniami o różnych cechach fizycznych, jak również możliwość uwzględnienia w ocenie potencjalnej samoistnej ewakuacji kamieni w grupie kontrolnej, umożliwiła rzeczywistą ocenę skuteczności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.

Ponieważ zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami celem zastosowania kwasu ursodeoksycholowego jest rozpuszczanie kamieni żółciowych, jako założony punkt końcowy wybrano więc odsetek chorych, u których kamienie uległy całkowitemu lub częściowemu rozpuszczeniu i wykluczono badania nie przedstawiające tego punktu końcowego. Oceniono także bezpieczeństwo UDCA podczas terapii mającej na celu rozpuszczenie kamieni żółciowych. Poszukiwano również opracowań wtórnych, a dodatkowo przejrano abstrakty z konferencji naukowych w celu potwierdzenia czułości strategii wyszukiwania i identyfikacji potencjalnych badań RCT.

Nie zidentyfikowano natomiast opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 7 badań pierwotnych. Były to próby RCT oceniające efektywność kliniczną UDCA wobec placebo lub braku leczenia. We wszystkich tych badaniach chorzy mieli zachowaną czynność pęcherzyka żółciowego, w większości kamienie przepuszczalne dla promieni rentgenowskich oraz otrzymywali zalecaną lub bardzo zbliżoną do zalecanej dawkę leku – w niektórych próbach nie podano dokładnej dawki przypadającej na kilogram masy ciała, ale podano wielkość dziennej dawki i gdy była ona odpowiednio wysoka (600 mg lub więcej), odpowiadała zale-

canemu zakresowi. W charakterystyce produktu leczniczego zaznaczono, że w przypadku stosowania UDCA konieczne może być długoterminowe leczenie (przynajmniej pół roku) i w analizowanych badaniach oceniano efektywność tego leku po 6, 9, 12 oraz 24 miesiącach terapii. Różne okresy trwania leczenia w poszczególnych badaniach skutkowały ograniczeniem możliwości wykonania metaanaliz, gdyż chcąc ograniczyć heterogeniczność analizowanych danych metaanalizowano tylko dane z odpowiadających sobie przedziałów czasowych. W przypadku dwóch badań oceniono nieco odmienną grupę chorych, mianowicie badano efektywność UDCA w rozpuszczaniu kamieni żółciowych uprzednio rozbitych na małe fragmenty podczas zabiegu ESWL – badania te wyróżniono jako oddzielną grupę w opisie skuteczności klinicznej, ale w przeprowadzonych metaanalizach uwzględniono również wariant, w którym łączono je razem z próbami bez zabiegu ESWL.

Kwas ursodeoksycholowy podawany chorym przez co najmniej 6 miesięcy rozpuszczał całkowicie kamienie żółciowe znamienne częściej niż placebo (lub brak leczenia w przypadku badania bez zaślepienia), co zostało wykazane w metaanalizie badań gdzie chorzy nie byli poddawani ESWL, oraz w metaanalizie gdzie ta procedura była stosowana – efektywność leczenia UDCA również była znacznie większa niż kontroli, gdy do obliczeń wykorzystano badania bez względu na zastosowanie ESWL. Ocena w dłuższym okresie obserwacji jest nieco utrudniona, gdyż uzyskane dane nie mogły zostać poddane metaanalizie. W badaniu *Fromm 1983*, gdzie prezentowano wyniki po 12 miesiącach leczenia, nie wykazano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, podobnie nie wykazano różnic po 24 miesiącach leczenia. Również w badaniu *Marks 1994* nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami po 9 miesiącach leczenia. W obu tych badaniach różnice, choć nie były znamienne, wskazywały na korzyść UDCA. Brak istotności w tych analizach mógł być spowodowany bardzo małą liczbą osób w ocenianych grupach (6 i 10 w UDCA oraz 9 i 11 w placebo). Zaznaczyć należy, że w przypadku częściowego rozpuszczania kamieni żółciowych metaanaliza danych po 6 miesiącach leczenia nie dała znamienych rezultatów, ale w badaniu *Fromm 1983* pomimo małej liczby chorych wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania częściowego rozpuszczenia kamieni w grupie UDCA w rocznym okresie leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania UDCA w większości analizowanych badań zostało przedstawione marginalnie, ale na podstawie dostępnych danych (zarówno z badań, jak również z innych źródeł takich jak charakterystyka produktu leczniczego) można stwierdzić, że działania niepożądane podczas terapii UDCA występują rzadko i zwykle nie częściej niż w przypadku braku leczenia. Podczas terapii najczęściej odnotowywano zmiany parametrów laboratoryjnych związanych z czynnością wątroby, a także ból w górnej części brzucha, niestrawność oraz biegunkę. Tylko w jednym badaniu (*DNBLS*) odnoto-

wano istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki u chorych leczonych UDCA; w tym samym badaniu stwierdzono znamienne mniejsze ryzyko zwiększenia aktywności ALT.

## 2.15. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Analizę ograniczono do badań z randomizacją ze względu na ścisłą zależność pomiędzy cechami kamieni żółciowych (wielkość, skład), a skutecznością leczenia oraz możliwością samostnej ewakuacji mniejszych kamieni w naturalnym przebiegu choroby. Analiza wyników badań bez randomizacji, a zwłaszcza bez grupy kontrolnej, uniemożliwiłaby wiarygodne stwierdzenie czy obserwowana skuteczność wynika z rozpuszczenia kamieni, a nie z ich samostnej ewakuacji. Jedynie zastosowanie losowego przydziału do grup pacjentów z kamieniami o różnych cechach fizycznych, jak również możliwość uwzględnienia w ocenie potencjalnej samostnej ewakuacji kamieni w grupie kontrolnej, umożliwia rzeczywistą ocenę skuteczności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego.
- w żadnym z włączonych badań RCT nie przedstawiono opisu procesu randomizacji, co obniżyło ich jakość; dodatkowo badanie *Fromm 1983* miało niższą jakość z powodu braku opisu sposobu zaślepienia podawanej interwencji (UDCA vs placebo), ponadto nie podano w nim informacji odnośnie różnic w charakterystykach wyjściowych chorych; natomiast próba *Tuncer 2012* była prowadzona według otwartego protokołu (be zaślepienia; porównanie UDCA vs brak terapii), co miało wpływ na wiarygodność wyników;
- w badaniu *DNBLS* konieczne było zniesienie zaślepienia u 9 (1,5%) chorych, co mogło wpłynąć na wiarygodność wyników i efekt leczenia;
- autorzy większości badań, z wyjątkiem próby *DNBLS*, nie prezentowali opisu oszacowania wielkości próby i w większości przypadków oceniano niewielkie populacje chorych, co stanowi ograniczenie w kontekście oceny statystycznej różnic między grupami, a także wpływa na wielkość efektu klinicznego związanego z UDCA; w szczególności dotyczy to badań *Fromm 1983*, *Marks 1994* i *Nakagawa 1977*, w których w obu grupach ocenie poddano kilkunastu chorych (brak mocy statystycznej celem wykazania skuteczności interwencji, zwłaszcza w kontekście częściowego rozpuszczenia kamieni);
- w obrębie włączonych populacji oceniano chorych z kamieniami żółciowymi o różnej wielkości (średnia 8-18 mm), ale tylko w jednym badaniu (*TCGSG 1980*) wyróżniono bezpośrednio dane dotyczących pacjentów z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem); ponieważ skuteczność leku jest większa w przypadku mniejszych kamieni wyniki należy traktować jako konserwatywne ;
- w próbie *DNBLS* u 13% pacjentów stwierdzono niewielkie zwapnienie (*minor calcification*) złogów cholesterolowych, a w badaniu *TCGSG 1980* nie podano danych o odsetku kamieni zwapniałych; ponieważ skuteczność leku w przypadku kamieni zwapniałych jest mniejsza (za-

rejestrowane wskazanie dotyczy kamieni żółciowymi przepuszczanych dla promieni RTG) wyniki należy traktować jako konserwatywne;

- w badaniach *Nakagawa 1977*, *Marks 1994*, *Fromm 1983* i *TCGSG 1980* UDCA stosowano w dawce 600 do 1200 mg/dzień, co stanowi różnicę w stosunku do zalecanego dawkowania leku przeliczanego na masę ciała pacjenta; w większości tych prób podano jednak średnią dawkę leku, która wynosiła 10,2-11,0 mg/kg i odpowiadała dawce zalecanej, z wyjątkiem próby *Marks 1994*; niemniej po podzieleniu całkowitej dawki w tym badaniu (1200 mg/dzień) przez średnią masę ciała chorych w grupie UDCA wyniosła ona 13,4 mg/kg;
- w analizowanych badaniach nie przedstawiono oceny jakości życia ocenianych chorych'
- we wszystkich badaniach ocenę bezpieczeństwa przedstawiano dla całej populacji chorych; w większości publikacji, w próbie *Maher 1990* prezentowano dane osobno dla UDCA i placebo, jednak były one ograniczone (często sprowadzające się do pojedynczych stwierdzeń odnośnie określonych działań niepożądanych), bez przedstawienia oceny istotności różnic między grupami (przedstawiano jedynie ocenę zmian w trakcie leczenia w obrębie grup); wyjątek stanowi próba *DNBSL*, w której przedstawiono ograniczoną analizę międzygrupową.

## 2.16. Wnioski końcowe

Kwas ursodeoksycholowy, kwas żółciowym fizjologicznie występujący w niewielkich ilościach w żółci, wpływając na hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelitach i zmniejszenie wydzielania cholesterolu do żółci, prowadzi do zmniejszenia wysycenia żółci cholesterolem i ostatecznie rozpuszczania się złogów cholesterolowych. Skuteczność kliniczną kwasu ursodeoksycholowego w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego potwierdzono w badaniach z randomizacją. Częstość działań niepożądanych była niska, głównie dotyczyły one zaburzeń układu pokarmowego.

### 3. Piśmiennictwo

- ACFP 2005** Bellows C, Berger D, Crass R. Management of gallstones. Am Fam Physician 2005;72:637-42
- ASA 2014** Skala ryzyka okołoperacyjnego American Society of Anesthesiologists (ASA). Dostępna on-line pod adresem: <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>. Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2014 roku.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Ursopol 2013** Ursopol. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 11 marca 2013 r. Dokument udostępniony przez Zleceniodawcę.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Cucchiario 1990** Cucchiario G, Rossitch JC, Bowie J, Branum GD, Niotis MT, Watters CR et al (1990) Clinical significance of ultrasonographically detected coincidental gallstones. Dig Dis Sci 35:417-421
- Friedman 1989** Friedman GD, Raviola CA, Fireman B (1989) Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol 42 (2):127-136
- Fromm 1983** Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. Gastroenterology. 1983; 85(6):1257-1264.
- Gąsiorowska 2013** Gąsiorowska A. Kamica żółciowa i zapalenie dróg żółciowych. W: Gajewski P. (red) Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 1020-1027.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- Halldestam 2004** Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K (2004) Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. Br J Surg 91(6):734-738
- HAS 2012** Commission de la Transparence. Avis 15 février 2012 CHOLURSO.  
Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/cholurso\\_15022012\\_avis\\_ct11916.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/cholurso_15022012_avis_ct11916.pdf)  
Data ostatniego dostępu 11 czerwca 2014 r.
- HAS 2013** Commission de la Transparence. Avis 20 mars 2013 URSOLVAN 200 mg, gélule.  
Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12329\\_URSOLVAN\\_RI\\_avis2\\_CT12329.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12329_URSOLVAN_RI_avis2_CT12329.pdf)  
Data ostatniego dostępu 11 czerwca 2014
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Jaffe 1993** Jaffe PE. Gallstones. Who are good candidates for nonsurgical treatment? Postgrad Med. 1993;94(6):45-52; 57.



- Kalina 1992** Kalina Z, Szwed Z, Wanat-Wiśniewska M, Waleczek J, Hausner L, Tokarz D. Epidemiology of cholelithiasis among professionally active persons in the Katowice province. *Wiad Lek.* 1992;45(7-8):251-254.
- Larsen 2007** Larsen TK, Qvist N. The influence of gallbladder function on the symptomatology in gallstone patients, and the outcome after cholecystectomy or expectancy. *Dig Dis Sci.* 2007;52(3):760-763.
- Maher 1990** Maher JW, Summers RW, Dean TR, Swift J, Heitshusen D, Quinn G. Early results of combined electrohydraulic shock-wave lithotripsy and oral litholytic therapy of gallbladder stones at the University of Iowa. *SURGERY.* 1990;108(4):648-654.
- Marks 1994** Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. *Dig Dis Sci.* 1994;39(9):1981-1984.
- McSherry 1985** McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M (1985) The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 202:59-63
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Nakagawa 1977** Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T, Dohi I. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1977;2(8034):367-369.
- NICE 2014** Gallstone disease: draft guideline. Dostępne online pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave0/657/Development/Consultation/DraftGuidance/pdf/English>  
Data ostatniego dostępu: 11 czerwca 2014 r.
- Pachmann 2013** Pachmann C, Groger G, Rosien U. Kamica żółciowa W: Layer P, Rosien U. Gastroenterologia praktyczna Tom 2. Wyd. Urban & Partner, 2013
- Reshetnyak 2012** Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol.* 27 2012;4(2):18-34.
- Schoenfield 1990** Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, Casarella W, Caslowitz P, Chumley D, Davis RC, Gillenwater JY, Johnson AC, Jones RS, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. The Dornier National Biliary Lithotripsy Study. *N Engl J Med* 1990; 323(18):1239-1245.
- Shaffer 2006** Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2006;20(6):981-96.
- SMC 2013** Ursodeoxycholic acid 500mg film-coated tablets (Ursofalk) SMC No: (889/13)  
Dostępne online pod adresem: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ursodeoxycholic\\_acid\\_\\_Ursofalk\\_\\_Abbreviated\\_FINAL\\_July\\_2013\\_amended\\_22.08.13.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ursodeoxycholic_acid__Ursofalk__Abbreviated_FINAL_July_2013_amended_22.08.13.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10 czerwca 2014 r.
- TCGSG 1980** Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double-blind trial. *Gastroenterology.* 1980;78:542-548.
- Tomecki 1995** Tomecki R, Dzieniszewski J, Gerke W, Kalina Z, Marlicz K, Maliszewska E, Mandat A, Szwed Z, Tarnowska M, Butruk E. Cholelithiasis in the urban population of Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 1995;94(3):243-249.
- Torres 1991** Torres WE, Steinberg HV, Davis RC, Baumgartner BR, Nelson RC, Casarella WJ. Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones: Results and 6-month follow-up in 141 patients. *RADIOLOGY.* 1991;178(2):509-512.

# Załączniki

Rozdział

IV

## 4.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 4.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

#### Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

#### Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

#### Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 4.1.2. Skala oceny ryzyka okołoperacyjnego ASA

Skala ASA (*American Society of Anesthesiologists*) jest stosowana w anestezjologii w celu oceny stanu klinicznego pacjenta przed operacją i określenia na tej podstawie ryzyka okołoperacyjnego. Aktualna wersja tej skali składa się z pięciu stopni, spośród których I – oznacza dobry stan zdrowia, II – choroba o słabym nasileniu, III – choroba o ciężkim nasileniu, IV – choroba o ciężkim nasileniu, stanowiąca zagrożenie dla życia, V – choroba o bezpośrednim zagrożeniu dla życia, wymagająca operacji w celu przedłużenia życia i VI – potwierdzona śmierć mózgu, z możliwością pobrania organów wewnętrznych (ASA 2014).

## 4.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

| Badania z randomizacją          |   |
|---------------------------------|---|
| <b>DNBLS (Schoenfield 1990)</b> | Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, Casarella W, Caslowitz P, Chumley D, Davis RC, Gillenwater JY, Johnson AC, Jones RS, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. The Dornier National Biliary Lithotripsy Study. <i>N Engl J Med</i> 1990; 323(18):1239-1245. |
| <b>Fromm 1983</b>               | Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. <i>Gastroenterology</i> . 1983; 85(6):1257-1264.  |
| <b>Maher 1990</b>               | Maher JW, Summers RW, Dean TR, Swift J, Heitshusen D, Quinn G. Early results of combined electrohydraulic shock-wave lithotripsy and oral litholytic therapy of gallbladder stones at the University of Iowa. <i>SURGERY</i> . 1990;108(4):648-654.   |
| <b>Marks 1994</b>               | Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. <i>Dig Dis Sci</i> . 1994;39(9):1981-1984.  |
| <b>Nakagawa 1977</b>            | Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T, Dohi I. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. <i>Lancet</i> . 1977;2 (8034):367-369.   |
| <b>TCGSG 1980</b>               | Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double-blind trial. <i>Gastroenterology</i> . 1980;78:542-548.   |
| <b>Tuncer 2012</b>              | Tuncer I, Harman M, Colak Y, Arslan I, Turkdogan MK. Effect of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans. 2012, Article ID 159438, doi:10.1155/2012/159438   |

### 4.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Adwers JR, Gordon S, Abernathy C, Alexander W, Andriulli A, Baker P, Balart L, Chabenne BS, Dazza F, Ferrante W, et al. Gallstone lithotripsy (GSL): results of the Technomed Sonolith 3000 multicenter trials. *J Stone Dis* 1992; 4(2):107-114.

Bile acid therapy versus placebo before and after extracorporeal shock wave lithotripsy of gallbladder stones. The East-Danish Gallstone Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(4):651-657.

Canepa A, Volpi C, Ciravegna G, Doderio M, Celle G. Clinical experiences concerning gallstones dissolution with ursodeoxycholic acid. *Acta Gastroenterol Belg*. 1980;43:502-507.

Rothstein RD, Brugge WR, Malet PF. Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy and ursodeoxycholic acid on gallbladder motility. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1712-1717.

Salvioli G, Salati R, Lugli R, Zanni C. Medical treatment of biliary duct stones: Effect of ursodeoxycholic acid administration. *GUT*. 1983;24(7):609-614.

Sauter G, Kullak-Ublick GA, Schumacher R, Janssen J, Greiner L, Brand B, Stange EF, Wengler K, Lochs H, Freytag A, Wissing A, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Safety and efficacy of repeated shockwave lithotripsy of gallstones with and without adjuvant bile acid therapy. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1603-1609.

Torres WE, Steinberg HV, Davis RC, Baumgartner BR, Nelson RC, Casarella WJ. Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones: Results and 6-month follow-up in 141 patients. *RADIOLOGY*. 1991;178(2):509-512.

Torres WE, Baumgartner BR, Nelson RC, Morris SJ. Shock wave lithotripsy of gallstones: Results and 12-month follow-up in 174 patients. *RADIOLOGY*. 1991;179(3):699-701.

Nieodpowiednia metodyka badania – badanie RCT oceniające efektywność UDCA w porównaniu do braku leczenia u chorych poddanych zabiegowi ESWL; nie przedstawiono liczby chorych poddanych randomizacji, co uniemożliwiło statystyczne porównanie analizowanych grup i odniesienie wyników do innych badań; ponadto badanie jest ograniczone pod względem komparatora, ponieważ w grupie kontrolnej możliwe było ratunkowe podanie UDCA

Nieodpowiednia interwencja – UDCA stosowana w skojarzeniu z CDCA

Nieodpowiednia populacja – większość pacjentów (97%) stanowili chorzy po cholecystektomii; zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego UDCA jest wskazany w leczeniu kamieni żółciowych u chorych z zachowaną czynnością woreczka żółciowego

Nieodpowiednia metodyka – randomizacja do grup UDCA vs placebo objęła pierwszych 20 włączonych chorych; kolejnych 30 pacjentów przydzielono do grupy UDCA bez randomizacji; wyniki przedstawiano ogółem dla grupy UDCA vs placebo

Nieodpowiednia populacja – większość ocenianych pacjentów (61%) stanowili chorzy po cholecystektomii; zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego UDCA jest wskazany w leczeniu kamieni żółciowych u chorych z zachowaną czynnością woreczka żółciowego

Nieodpowiednia interwencja – badanie RCT oceniające terapię adjuwantową UDCA po zabiegu litotrypsji zewnątrzustrojowej wysokoenergetyczną falą uderzeniową (*high-energy ESWL*); w badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UDCA vs placebo u chorych poddawanych zabiegom ESWL, wykonywanym wielokrotnie w trakcie leczenia, w zależności od obecności kamieni żółciowych po wcześniejszym zabiegu (średnio 4,3 zabiegu/pacjenta w trakcie 6 miesięcy stosowania UDCA lub placebo)

Nieodpowiednia metodyka badania – publikacja przedstawiająca wyniki dotyczące pacjentów leczonych przez 6 miesięcy w jednym z ośrodków klinicznych biorących udział w badaniu RCT włączonym w niniejszym raporcie: *DNBLS*

Nieodpowiednia metodyka badania – publikacja przedstawiająca wyniki z 12 miesięcy okresu leczenia chorych uczestniczących w badaniu RCT: *Torres 1991* (wiersz powyżej), wykluczonym z niniejszego raportu na etapie analizy w pełnym tekście ze względu na przejście pacjentów z grupy kontrolnej z placebo na terapię

UDCA po 6 miesiącach (brak zachowania randomizacji)

#### **4.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów**

May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(2):139-148.

W przeglądzie włączono badania RCT dotyczące UDCA bez względu na komparator (w tym placebo, aktywna kontrola); wyniki przedstawiono z podziałem na mniejszą i większą dawkę UDCA, z uwzględnieniem długości okresu leczenia, jednak dotyczyły one wyłącznie UDCA (nie przedstawiono danych dla porównania tego leku z komparatorem uwzględnionym w raporcie)

#### 4.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 35. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerenda                          | Liczba trafień |
|----|-----------------------------------|----------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid[all]         | 4482           |
| 2  | ursodiol[tw]                      | 149            |
| 3  | #1 OR #2                          | 4523           |
| 4  | cholelithiasis[all]               | 34444          |
| 5  | gallstone[all] OR gallstones[all] | 19518          |
| 6  | #4 OR #5                          | 37734          |
| 7  | randomized controlled trial[pt]   | 366443         |
| 8  | random allocation[mh]             | 79721          |
| 9  | random*[tiab]                     | 716159         |
| 10 | controlled[tiab]                  | 487784         |
| 11 | 7-10/OR                           | 1151328        |
| 12 | #3 AND #6 AND #11                 | 145            |

Tabela 36. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerenda  | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1  | 'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid' AND [embase]/lim           | 9381           |
| 2  | ursodiol AND [embase]/lim   | 257            |
| 3  | #1 OR #2  | 9391           |
| 4  | 'cholelithiasis'/exp OR cholelithiasis AND [embase]/lim                         | 32344          |
| 5  | 'gallstone'/exp OR gallstone OR 'gallstones'/exp OR gallstones AND [embase]/lim | 17085          |
| 6  | #4 OR #5  | 34596          |
| 7  | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim                              | 264448         |
| 8  | random*:ab,ti AND [embase]/lim  | 745017         |
| 9  | controlled:ab,ti AND [embase]/lim   | 498462         |
| 10 | randomization:de AND [embase]/lim   | 38434          |
| 11 | #7 OR #8 OR #9 OR #10   | 1096305        |

| Nr | Kwerenda          | Liczba trafień |
|----|-------------------|----------------|
| 12 | #3 AND #6 AND #11 | 161            |

Tabela 37. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerenda                          | Liczba trafień |
|----|-----------------------------------|----------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid in Trials    | 774            |
| 2  | ursodiol in Trials                | 38             |
| 3  | #1 or #2 in Trials                | 787            |
| 4  | cholelithiasis in Trials          | 741            |
| 5  | gallstone or gallstones in Trials | 763            |
| 6  | #4 or #5 in Trials                | 1181           |
| 7  | #3 and #6 in Trials               | 169            |

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 5 czerwca 2014 roku.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                          | Liczba trafień |
|----|-----------------------------------|----------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid[all]         | 4482           |
| 2  | ursodiol[tw]                      | 149            |
| 3  | #1 OR #2                          | 4523           |
| 4  | cholelithiasis[all]               | 34444          |
| 5  | gallstone[all] OR gallstones[all] | 19518          |
| 6  | #4 OR #5                          | 37734          |
| 7  | #3 AND #6 AND #11                 | 145            |
| 8  | systematic[sb]                    | 215103         |
| 9  | meta-analysis[ptyp]               | 45970          |
| 10 | #8 OR #9                          | 215600         |
| 11 | #3 AND #6 AND #10                 | 8              |



Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy  | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1  | 'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid' AND [embase]/lim           | 9381           |
| 2  | ursodiol AND [embase]/lim   | 257            |
| 3  | #1 OR #2  | 9391           |
| 4  | 'cholelithiasis'/exp OR cholelithiasis AND [embase]/lim                         | 32344          |
| 5  | 'gallstone'/exp OR gallstone OR 'gallstones'/exp OR gallstones AND [embase]/lim | 17085          |
| 6  | #4 OR #5  | 34596          |
| 7  | [systematic review]/lim AND [embase]/lim  | 75928          |
| 8  | [meta analysis]/lim AND [embase]/lim  | 67323          |
| 9  | #7 OR #8  | 113064         |
| 10 | #3 AND #6 AND #9  | 17             |

Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy  | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1  | Ursodeoxycholic Acid in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments    | 67             |
| 2  | ursodiol in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments                | 11             |
| 3  | #1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments                | 67             |
| 4  | cholelithiasis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments          | 92             |
| 5  | gallstone or gallstones in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 146            |
| 6  | #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments                | 190            |
| 7  | #3 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments               | 16             |

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 5 czerwca 2014 roku.

## 4.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 41. Charakterystyka (critical appraisal) badania DNBSL.

| DNBSL (Schoenfeld 1990)  |  |
|--|--|
| Metodyka   |  |
| Rodzaj badania   | prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo  |
| Zaślepienie  | podwójne   |
| Skala Jadad  | 4 (R1; B2; W1)   |
| Liczba ośrodków  | 10 (USA)   |
| Okres obserwacji   | okres leczenia: 1 tydzień przed zabiegiem ESWL, następnie przez 6 kolejnych miesięcy   |
| Oszacowanie wielkości próby  | badanie miało 95% moc do wykazania 5 p.p. różnicy między grupami w odsetku chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych po 6 miesiącach leczenia   |
| Analiza statystyczna   | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) UDCA nad placebo (oba stosowane w terapii adjuwantowej po ESWL) w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych; istotność różnic między grupami oceniano za pomocą testu t studenta oraz testu $\chi^2$ ; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$  |
| Punkty końcowe   | <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych po 6 miesiącach leczenia</li> <li>odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z drogami żółciowymi</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>   |
| Interwencja i komparatory  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Interwencja: UDCA:</b> kwas ursodeoksycholowy (Ursofalk, tabletki 250 mg), w dawce 10-12 mg/kg mc. (średnia: 869 [SD: 237] mg/dzień)</li> <li><b>Kontrola: placebo:</b> dopasowane do leku</li> </ul> <p>leczenie rozpoczynano tydzień przed ESWL (<i>extracorporeal shock-wave lithotripsy</i>) i kontynuowano przez 6 miesięcy po zabiegu;</p> <p>ESWL wykonywano ponownie w przypadku stwierdzenia średnicy kamieni żółciowych <math>&gt; 5</math> mm po 6 tygodniach od pierwszego zabiegu</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL); leki miejscowo znieczulające stosowane przed ESWL (u 94,6% chorych; najczęściej midazolam w skojarzeniu z meperydyną lub fentanyl)</p> |  |
| Populacja  |  |
| Kryteria włączenia   | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z bólem woreczka żółciowego, z <math>\leq 3</math> kamieniami żółciowymi o średnicy 5-30 mm, przepuszczalnymi dla promieni RTG, z warstwą zwapniałą <math>&lt; 3</math> mm</li> <li>ocena ryzyka okołoperacyjnego: I-III stopień w skali ASA (<i>American Society of Anesthesiologists Class</i>)</li> <li>doustna cholecystografia uwidaczniająca pęcherzyk żółciowy</li> <li>możliwość bezpiecznego zastosowania zabiegu ESWL</li> </ul> |
| Kryteria wyłączenia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża</li> <li>chorzy z rozrusznikiem serca lub arytmia, koagulopatią</li> </ul>  |

### DNBSL (Schoenfeld 1990)

| Charakterystyka populacji | N   | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | Chorzy z 1 kamieniem żółciowym, (%) | Średnica największego kamienia żółciowego, n (%) |             |
|---------------------------|-----|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|--|-------------|
|                           |     |                         |                     |                                     | 5-9,9 mm:  | 10-20 mm:   |
| UDCA                      | 296 | 47,9 (13,2)             | 98 (33,1%)          | 206 (69,6%)                         | 25 (8,4%)  | 124 (41,9%) |
| placebo                   | 304 | 48,4 (14,0)             | 100 (32,9%)         | 196 (64,5%)                         | 22 (7,2%)  | 124 (40,8%) |
|                           |     |                         |                     |                                     | 57 (19,3%)                                       | 50 (16,4%)  |

### Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe charakterystyki były zbliżone u chorych w obu grupach, z wyjątkiem odsetka pacjentów rasy białej

| Liczba chorych: | Chorzy poddani randomizacji (ITT) | Analiza skuteczności i bezpieczeństwa | Chorzy kończący 6 miesięcy obserwacji | Chorzy utraceni z obserwacji |
|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| UDCA            | 296                               | 296                                   | bd.                                   | 0                            |
| placebo         | 304                               | 304                                   | bd.                                   | 0                            |
| łącznie         | 600                               | 600                                   | 511                                   | 0                            |

### Wyniki

**Skuteczność kliniczna** (UDCA vs placebo), populacja ITT: N = 296 vs N = 304

- całkowity zanik kamieni żółciowych po 6 miesiącach: 20,6% vs 9,2%,  $p < 0,0001$

**Bezpieczeństwo** (UDCA vs placebo), populacja ogółem: N = 600

- SAEs związane z drogami żółciowymi: 3,4% vs 4,6%
- zwiększenie aktywności ALT po 6 miesiącach: 14% vs 24%,  $p < 0,008$
- AEs niezwiązane z drogami żółciowymi: nudności: NS (36,0% łącznie w obu grupach); niestrawność: NS (20,1%); biegunka: 32,6% vs 24,7% ( $p < 0,04$ ); większość przypadków miała łagodne nasilenie
- nie odnotowano różnicy między grupami w średnim ciśnieniu tętniczym krwi po 6 miesiącach leczenia
- nie odnotowano istotnej różnicy między grupami w średniej zmianie hematokrytu i stężenia Hb podczas żadnej wizyty kontrolnej

### Uwagi

- nie przedstawiono opisu metody randomizacji
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- w niniejszym raporcie nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zabiegu ESWL, ponieważ nie stanowił on docelowo ocenianej interwencji
- z analizy wykluczano chorych, u których uzyskano całkowity zanik kamieni żółciowych 1 lub 2 dni po pierwszym zabiegu ESWL
- badania diagnostyczne – cholecystografię i USG wykonywano z utrzymaniem zaślepienia badacza
- u 9 chorych konieczne było zniesienie zaślepienia: u 4 w grupie UDCA i 5 w grupie kontrolnej, z powodu: cięża (n = 3), pokrzywka (hives) (n = 2), inne (n = 4)

Tabela 42. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fromm 1983.

| Fromm 1983  |  |                          |  |  |
|---|--|--------------------------|--|--|
| Metodyka  |  |                          |  |  |
| Rodzaj badania  | prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym z aktywną kontrolą oraz kontrolą placebo   |                          |  |  |
| Zaślepienie   | podwójne   |                          |  |  |
| Skala Jadad   | 4 (R1; B2; W1)   | <b>Klasyfikacja AOTM</b> | IIA  |  |
| Liczba ośrodków   | bd.  | <b>Sponsor</b>           | grant NIH (z ang. <i>National Institutes of Health</i> ) |  |
| Okres obserwacji  | Leczenie średnio przez 22 (SD: 4,2) miesiące w grupie UDCA oraz przez 20 (SD: 7,6) miesięcy w grupie placebo   |                          |  |  |
| Oszacowanie wielkości próby   | bd.  |                          |  |  |
| Analiza statystyczna  | ocena wyższości (analiza <i>superiority</i> ) UDCA nad placebo w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych; różnice pomiędzy analizowanymi grupami oceniano za pomocą testu t lub testu $\chi^2$ , w zależności od rodzaju porównań  |                          |  |  |
| Punkty końcowe  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów u których stwierdzono zmniejszenie lub zanik kamieni żółciowych</li> <li>• wysycenie żółci cholesterolem (<i>lithogenic index</i>)</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>   |                          |  |  |
| Interwencja i komparatory   |  |                          |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interwencja: UDCA:</b> kwas ursodeoksycholowy 800 mg dziennie (średnia 11 [SD: 1,7] mg/kg mc.)</li> <li>• <b>Komparator: placebo</b></li> </ul> |  |                          |  |  |
| Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.   |  |                          |  |  |
| Populacja   |  |                          |  |  |
| Kryteria włączenia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z kamieniami żółciowymi przepuszczalnymi dla promieni RTG (<i>radiolucent</i>) z funkcjonującym woreczkiem żółciowym (w cholecystografii doustnej), bez oznak obstrukcji w tradycyjnym obrazie RTG</li> <li>• masa ciała &lt; 200% idealnej masy ciała dla danej płci oraz wieku</li> <li>• kobiety w wieku pomenopauzalnym lub stosujące niehormonalne metody antykoncepcji</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby (na podstawie testów parametrów wątrobowych, tj. AAT, AST, ALP, GGT, czas protrombinowy, bilirubina)</li> <li>• standardowe testy krwi i moczu w normie</li> </ul> |                          |  |  |
| Kryteria wykluczenia  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie hormonów płciowych, barbituranów, leków antycholinergicznycy, leków przeciw hiperlipidemii, leków o działaniu hepatotoksycznym, kortykosteroidów, antybiotyków, fenytoiny (<i>diphenylhydantoin</i>)</li> <li>• niedawne ostre zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie trzustki, żółtaczką, zapalenie przewodów żółciowych</li> <li>• aktywna choroba wątroby, przewodu pokarmowego, płuc, nerek lub ciężka choroba serca</li> </ul>  |                          |  |  |
| Charakterystyka populacji   | N  | Średni wiek (SD) [lata]  | Liczba mężczyzn (%)                                      | Średni % idealnej masy ciała (SD) [kg] |
| UDCA  | 12   | 55 (17,0)                | 6 (50%)  | 121 (22,5)                             |

**Fromm 1983**

|   |                              |                      |          |                        |          |                             |
|---|------------------------------|----------------------|----------|------------------------|----------|-----------------------------|
| <b>Placebo</b>                          | 12                           | 55 (10,4)            |          | 2 (17%)                |          | 136 (35,3)                  |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie podano takich informacji |                      |          |                        |          |                             |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy poddani randomizacji  | Analiza skuteczności |          | Analiza bezpieczeństwa |          | Ukończenie 24 mies. badania |
|   |                              | 12 mies.             | 24 mies. | 12 mies.               | 24 mies. |                             |
| <b>UDCA</b>                             | 12                           | 10 (83%)             | 10 (83%) | 10 (83%)               | 10 (83%) | 10 (83%)                    |
| <b>Placebo</b>                          | 12                           | 11 (92%)             | 9 (75%)  | 11 (92%)               | 9 (75%)  | 9 (75%)                     |
| <b>łącznie</b>                          | 24                           | 22 (92%)             | 19 (79%) | 22 (92%)               | 19 (79%) | 19 (79%)                    |

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**

- w grupie chorych otrzymujących UDCA całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych odnotowano u 5/10 (50%) chorych (odpowiednio 4 i 1) po 12 miesiącach leczenia oraz u 7/10 (70%) chorych (odpowiednio 4 i 3) po 24 miesiącach leczenia; w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach terapii (n = 11 i n = 10)

**Bezpieczeństwo**

- podwyższona aktywność ALT u 1/9 (11%) chorych leczonych UDCA, oraz u 1/9 (11%) chorych otrzymujących placebo, w 24-miesięcznym okresie leczenia
- istotny spadek poziomu cholesterolu w surowicy krwi u chorych otrzymujących UDCA po 3 oraz 6 miesiącach leczenia, jednak wahania poziomu tego parametru nie były istotne po 12, 18, oraz 24 miesiącach leczenia

**Uwagi**

- 60 chorych zostało poddanych randomizacji do 5 ramion leczenia (2 z UDCA, 2 z CDCA oraz jedno z placebo), jednak w niniejszej analizie uwzględniono dane tylko dla ramion spełniających kryteria interwencji (UDCA w dawce 800 mg) oraz komparatora (placebo)
- przyczyną wykluczenia z badania 12 chorych było: wykonanie cholecystektomii (n = 4), zgon niezwiązany z chorobą dróg żółciowych (n = 2), brak obrazu pęcherzyka żółciowego w cholecystografii doustnej w 12. miesiącu badania (n = 2), przerwanie leczenia z powodu braku zainteresowania ze strony pacjenta (n = 2), zmiana leczenia z CDCA na UDCA; w przypadku 4 chorych, których nie uwzględniano w analizie, nie podano przyczyny wykluczenia

Tabela 43. Charakterystyka (critical appraisal) badania Maher 1990.

**Maier 1990**

**Metodyka**

|                       |   |                          |     |
|-----------------------|---|--------------------------|-----|
| <b>Rodzaj badania</b> | Prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo |                          |     |
| <b>Zaślepienie</b>    | podwójne  |                          |     |
| <b>Skala Jadad</b>    | 4 (R1; B2; W1)  | <b>Klasyfikacja AOTM</b> | IIA |

### Maher 1990

|                                    |   |                |     |
|------------------------------------|---|----------------|-----|
| <b>Liczba ośrodków</b>             | wieloośrodkowe (USA)  | <b>Sponsor</b> | bd. |
| <b>Okres obserwacji</b>            | okres leczenia: 6 miesięcy; następnie kontynuująca terapii w grupie UDCA oraz zamiana placebo na UDCA w grupie kontrolnej, przez kolejne 12 miesięcy; całkowity okres leczenia: 18 miesięcy   |                |     |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji   |                |     |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) UDCA nad placebo (oba stosowane w terapii adjuwantowej po ESWL) w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych; istotność różnic między grupami oceniano za pomocą testu $\chi^2$ ; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ |                |     |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>  |                |     |

### Interwencja i komparatory

- Interwencja: UDCA:** kwas ursodeoksycholowy (Ursofalk, tabletki 300 mg), w dawce 10-12 mg/kg, przed snem
- Kontrola: placebo:** dopasowane do leku, przed snem

leczenie rozpoczynano tydzień przed ESWL i kontynuowano przez 6 miesięcy po zabiegu lub do 3 miesięcy po odnotowaniu zaniku kamieni (w zależności, co wystąpiło pierwsze); zanik kamieni żółciowych potwierdzany badaniem USG i cholecystografią;

ESWL wykonywano ponownie w przypadku stwierdzenia średnicy kamieni żółciowych  $> 5$  mm po 6 tygodniach od pierwszego zabiegu

**Dodatkowe leczenie:** litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (ESWL); leki znieczulające przed ESWL (głównie meperydyna, diazepam lub midazolam); leki przeciwskurczowe lub przeciwbólowe w celu kontroli kolki żółciowej; antybiotyki pozajelitowe w celu kontroli ostrego (*acute*) zapalenia woreczka żółciowego

### Populacja

|                                  |   |                             |                     |   |                                  |   |
|----------------------------------|---|-----------------------------|---------------------|---|----------------------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>kolka żółciowa</li> <li>1-3 kamienie żółciowe o średnicy 5-30 mm, przepuszczalne dla promieni RTG</li> <li>czynność woreczka żółciowego potwierdzona cholecystografią</li> <li>ocena ryzyka okołoperacyjnego: I-III stopień w skali ASA</li> <li>pisemna zgoda</li> </ul>  |                             |                     |   |                                  |   |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>IV lub V stopień ryzyka okołoperacyjnego w skali ASA</li> <li>rozzrusznik serca lub arytmia</li> <li>niedrożność lub kamienie w przewodzie żółciowym</li> <li>zapalenie woreczka lub dróg żółciowych</li> <li>zapalenie trzustki</li> <li>hemoliza</li> <li>marskość wątroby</li> <li>obecność kamieni barwnikowych (<i>pigment stones</i>)</li> <li>koagulopatia</li> <li>nadwrażliwość na środek kontrastujący</li> <li>przeciwwskazania do przeprowadzania zabiegu ESWL</li> <li>ciąża</li> </ul> |                             |                     |   |                                  |   |
| <b>Charakterystyka populacji</b> | N   | Średni wiek (zakres) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | N | Liczba kamieni żółciowych, n (%) | Średnia wielkość kamieni żółciowych (SD) [mm] |

### Maier 1990

|   | populacja włączona do badania  |  |                                       | populacja z danymi z 6 mies. leczenia           |   |               |            |
|---|--|--|---------------------------------------|---|---|---------------|------------|
| <b>UDCA</b>                             | 133  | 48,6 (15-95)   | 40 (30%)                              | 116   | 1: 91 (78%)   | 2-3: 25 (22%) | 16,0 (6,6) |
| <b>placebo</b>                          |  |  |                                       |   |   |               |            |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | w populacji chorych z danymi z okresu pierwszych 6 miesięcy leczenia wyjściowe charakterystyki były zbliżone u chorych w obu grupach; nie przedstawiono takiej informacji odnośnie ogółem populacji włączonej do badania |  |                                       |   |   |               |            |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy włączeni do badania   | Chorzy, którzy ukończyli 6 miesięcy obserwacji w momencie publikacji badania | Analiza skuteczności i bezpieczeństwa | Wykluczenie z badania (uwzględnieni w analizie) | Chorzy utraceni z obserwacji (ang. <i>lost to follow up</i> ) |               |            |
| <b>UDCA</b>                             | bd.  | 58   | 58                                    | bd.   | bd.   |               |            |
| <b>placebo</b>                          | bd.  | 58   | 58                                    | bd.   | bd.   |               |            |
| <b>łącznie</b>                          | 133  | 116  | 116                                   | 5   | bd.   |               |            |

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna (UDCA vs placebo)

Okres leczenia: 6 miesięcy (N = 58 vs N = 58):

- całkowity zanik kamieni żółciowych: 21 (36%) vs 10 (17%),  $p < 0,05$

#### Bezpieczeństwo (UDCA vs placebo)

- szczegółowe dane liczbowe dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla obu grup, dlatego nie zostały one opisane w raporcie

### Uwagi

- nie przedstawiono opisu metody randomizacji
- do badania włączono 133 chorych, z czego dla 116 były dostępne dane dotyczące badania USG z okresu pierwszych 6 miesięcy terapii (u pozostałych pacjentów w momencie publikacji wyników badania okres leczenia był krótszy, dlatego zostali oni wykluczeni z analizy)
- 5 chorych wykluczono z badania: ciąża  $n = 1$ , zmiana miejsca zamieszkania  $n = 1$ , pozostałe fragmenty kamieni po 6 mies., w wyniku przerwania przyjmowania leków (chorzy przerywający leczenie w trakcie pierwszych 6 miesięcy, uwzględnieni w analizie jako przypadki z brakiem zaniku kamieni żółciowych)  $n = 3$
- w publikacji przedstawiono dane dotyczące chorych, u których wykonano zabieg ESWL i zastosowano randomizację do terapii UDCA vs placebo w innym badaniu klinicznym (nie przedstawiono referencji źródłowej); w niniejszym raporcie uwzględniono dane wyłącznie z okresu pierwszych 6 miesięcy leczenia, przed zaplanowaną zmianą placebo na UDCA

Tabela 44. Charakterystyka (critical appraisal) badania Marks 1994.

### Marks 1994

#### Metodyka

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Rodzaj badania</b> | prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym z kontrolą placebo |
| <b>Zaślepienie</b>    | podwójne   |

### Marks 1994

|                                    |   |                          |   |
|------------------------------------|---|--------------------------|---|
| <b>Skala Jadad</b>                 | 4 (R1; B2; W1)  | <b>Klasyfikacja AOTM</b> | IIA   |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | bd.   | <b>Sponsor</b>           | National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases<br>Ciba-Geigy |
| <b>Okres obserwacji</b>            | Leczenie przynajmniej 3 miesiące  |                          |   |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | bd.   |                          |   |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | ocena wyższości (analiza <i>superiority</i> ) UDCA nad placebo w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych                                  |                          |   |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, u których stwierdzono zanik kamieni żółciowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul> |                          |   |

### Interwencja i komparatory

- **Interwencja: UDCA** – kwas ursodeoksycholowy 600 mg 2 × dziennie
- **Komparator: placebo** (wyglądające identycznie jak aktywna interwencja)

Po 3 miesiącach terapii wykonywano USG, jeśli kamienie były dalej obecne terapię kontynuowano przez kolejne 6 miesięcy. Jeśli po 9 miesiącach terapii kamienie były dalej obecne, rozpoczynano terapię UDCA (600 mg × dziennie) bez zaślepienia (bez odślepiania poprzednio stosowanej interwencji). Niezależnie od czasu leczenia, w przypadku stwierdzenia rozpuszczenia kamieni żółciowych, profilaktycznie lek podawano jeszcze przez trzy kolejne miesiące i po tym okresie następowała ostateczna ocena USG. Wyniki USG odczytywane przez jednego technika, który nie miał informacji o stosowanej terapii.

**Dodatkowe leczenie:** nie sprecyzowano.

### Populacja

|                                  |   |                         |                     |                              |
|----------------------------------|---|-------------------------|---------------------|------------------------------|
| <b>Kryteria włączenia</b>        | • pacjenci, u których stwierdzono wystąpienie kamieni żółciowych (< 1 cm średnicy) po intensywnej terapii odchudzającej |                         |                     |                              |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>      | • nie sprecyzowano  |                         |                     |                              |
| <b>Charakterystyka populacji</b> | N   | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | Średnia masa ciała (SD) [kg] |
| <b>UDCA</b>                      | 10  | 41 (13)                 | 4 (40%*)            | 89,3 (25,2)                  |
| <b>Placebo</b>                   | 12  | 46 (12)                 | 4 (33%*)            | 82,1 (18,4)                  |

### Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami

| <b>Liczba chorych:</b> | Chorzy potencjalnie kwalifikujący się do badania | Chorzy poddani randomizacji | Analiza skuteczności ( <i>per protocol</i> ) | Analiza bezpieczeństwa (ITT) | Ukończenie badania |         |
|------------------------|--|-----------------------------|--|------------------------------|--------------------|---------|
|                        |  |                             |  |                              | 3 mies.            | 9 mies. |
| <b>UDCA</b>            |  | 10                          | 6  | 10                           | 7 (70%)            | 2 (20%) |
| <b>Placebo</b>         | 27   | 12                          | 11   | 12                           | 11 (92%)           | 6 (50%) |
| <b>łącznie</b>         |  | 22                          | 17   | 22                           | 18 (82%)           | 8 (36%) |



### Marks 1994

#### Wyniki

##### Skuteczność kliniczna

- w grupie UDCA 7 chorych ukończyło 3 miesiące terapii, z czego 4/7 (57%) miało całkowity zanik kamieni żółciowych, u dwóch chorych kończących 9 miesięcy terapii nie zaobserwowano zaniku kamieni żółciowych
- w grupie placebo 11 chorych ukończyło 3 miesiące terapii, wśród których 5/11 (45%) miało zanik kamieni żółciowych; 6 chorych ukończyło 9 miesięcy terapii, wśród których 1 (17%) miał zanik kamieni żółciowych

##### Bezpieczeństwo

- w grupie 20 chorych z nowo rozpoznaną chorobą (randomizowano w czasie do 4. tygodni po diagnozie), dwóch chorych w grupie placebo oraz jeden w grupie UDCA doświadczył bólu typowego dla kamicy żółciowej w okresie 2 tygodni-6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

#### Uwagi

- losowy przydział do grup, podwójne maskowanie (*double-masked*)
- 20 chorych włączonych do badania miało niedawno zdiagnozowaną chorobę (do 4 tygodni przed randomizacją), natomiast 2 chorych zostało poddanych randomizacji po 19 i 20 miesiącach od badania USG potwierdzającego kamicy żółciową; wszyscy chorzy uczestniczyli wcześniej w badaniach oceniających częstość występowania kamieni nerkowych podczas intensywnej terapii odchudzającej
- w badaniu po stwierdzeniu kamieni w USG po 9 miesiącach terapii chorzy otrzymywali UDCA bez zaślepienia; dwóch chorych poddanych randomizacji do grupy UDCA otrzymało potem lek bez zaślepienia (tylko jeden z nich ukończył 9 miesięcy terapii, bez zaniku kamieni żółciowych), w grupie placebo było 5 chorych otrzymujących lek bez zaślepienia, żaden z nich nie uzyskał zaniku kamieni żółciowych.

Tabela 45. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nakagawa 1977.

### Nakagawa 1977

#### Metodyka

|                                    |   |                          |     |
|------------------------------------|---|--------------------------|-----|
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym z aktywną kontrolą oraz kontrolą placebo  |                          |     |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne  |                          |     |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 4 (R1; B2; W1)  | <b>Klasyfikacja AOTM</b> | IIA |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | bd.   | <b>Sponsor</b>           | bd. |
| <b>Okres obserwacji</b>            | Leczenie przez 6 miesięcy   |                          |     |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | bd.   |                          |     |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | ocena wyższości (analiza <i>superiority</i> ) UDCA nad placebo w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych; różnice pomiędzy analizowanymi grupami oceniano za pomocą metody Fishera lub testu chi-kwadrat, w zależności od rodzaju porównań. |                          |     |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów u których stwierdzono zmniejszenie lub zanik kamieni żółciowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>   |                          |     |

## Nakagawa 1977

### Interwencja i komparatory

- **Interwencja: UDCA** – kwas ursodeoksycholowy 600 mg dziennie (3 × dziennie po 2 tabletki); średnia 10,2 (SD: 1,0), zakres: 9,0-12 mg/kg mc./dziennie

- **Komparator: placebo**

**Dodatkowe leczenie:** nie sprecyzowano.

### Populacja

|   |  |   |                     |   |
|---|--|---|---------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z kamieniami żółciowymi przepuszczalnymi dla promieni RTG (<i>radiolucent</i>), przy widocznym woreczku żółciowym</li> </ul>   |   |                     |   |
| <b>Kryteria wyłączenia</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• częste ataki kolki wątrobowej</li> <li>• laboratoryjnie potwierdzona choroba obstrukcyjna wątroby (<i>obstructive hepatic dysfunction</i>)</li> <li>• alergia na leki w wywiadzie</li> <li>• przyjmowanie leków żółciopędne (<i>cholagogues</i>) lub leków z rodziny barbituranów</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> </ul> |   |                     |   |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        | N  | Średni wiek (zakres) [lata]   | Liczba mężczyzn (%) | Średnia masa ciała (zakres) [kg]        |
| <b>UDCA</b>                             | 55   | 46 (23-75)  | 21 (38%)            | 56 (37-78)                              |
| <b>Placebo</b>                          |  |   |                     |   |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem płci, masy ciała lub obecności innych schorzeń lub użycia innych leków; ogółem pacjenci otrzymujący UDCA byli starsi niż chorzy z grupy placebo   |   |                     |   |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy włączeni do badania   | Chorzy poddani randomizacji; Analiza skuteczności; Analiza bezpieczeństwa (populacja ITT) |                     | Ukończenie badania (≥ 6 mies. leczenia) |
| <b>UDCA</b>                             | bd.  | 15  |                     | 15                                      |
| <b>Placebo</b>                          | bd.  | 13  |                     | 13                                      |
| <b>łącznie</b>                          | 55   | 28 (51%)  |                     | 28 (51%)                                |

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna

- w grupie UDCA odnotowano zmniejszenie kamieni u 2/15 (13%) chorych, podczas gdy w grupie placebo (n = 13) nie odnotowano żadnego przypadku zmniejszenia kamieni żółciowych
- całkowity zanik kamieni żółciowych odnotowano u 2/15 (13%) chorych otrzymujących UDCA i u żadnego chorego z grupy placebo

#### Bezpieczeństwo

- nie stwierdzono różnic w aktywności enzymów (ALP, AST) w surowicy podczas terapii UDCA
- u chorych otrzymujących UDCA nie stwierdzono zmian poziomu cholesterolu w surowicy, odnotowano jednak spadek zawartości trójglicerydów od wyjściowej wartości średnio 143 (SD: 59) mg/dl do 123 (SD: 39) mg/dl po 3 miesiącach terapii i do 113 (SD: 42) mg/dl po 6 miesiącach terapii, co oznaczało zmniejszenie o 21% po 6 miesiącach terapii
- w badaniu nie odnotowano przypadków biegunki

### Nakagawa 1977

#### Uwagi

- podwójne zaślepienie: zapakowane tabletki o identycznym kolorze i wielkości
- w badaniu oceniano również UDCA w dawce 150 mg/dzień, jednak wyniki dla tej grupy pominięto gdyż dawka była zbyt mała w stosunku do zalecanych w charakterystyce produktu leczniczego wartości
- 6/15 (40%) chorych otrzymujących UDCA w dawce 600 mg oraz 5/13 (38%) otrzymujących placebo miało kamienie wielkości  $< 10$  mm

Tabela 46. Charakterystyka (critical appraisal) badania TCGSG 1980.

### TCGSG 1980 (Tokyo Cooperative Gallstone Study Group 1980)

#### Metodyka

|                                    |  |                          |     |
|------------------------------------|--|--------------------------|-----|
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo  |                          |     |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne   |                          |     |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 4 (R1; B2; W1)   | <b>Klasyfikacja AOTM</b> | IIA |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 21 (Japonia)   | <b>Sponsor</b>           | bd. |
| <b>Okres obserwacji</b>            | okres trwania badania: marzec 1975 – sierpień 1976 roku; okres leczenia: $\geq 6$ i $\leq 12$ miesięcy   |                          |     |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji  |                          |     |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) UDCA nad placebo w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych;<br>istotność różnic między grupami oceniano za pomocą testu t studenta oraz testu $\chi^2$ ; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$  |                          |     |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych</li> <li>• odsetek chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul> |                          |     |

#### Interwencja i komparatory

- **Interwencja: UDCA:** kwas ursodeoksycholowy 600 mg/dzień (średnia 10,5 mg/kg mc.)
  - **Kontrola: placebo:** laktoza, tabletki dopasowane do leku pod względem wielkości, koloru i smaku
- okres leczenia:  $\geq 6$  i  $\leq 12$  miesięcy; średnia około 9 mies. (UDCA vs placebo): 294 (SD: 14) vs 279 (SD: 16) dni; w przypadku całkowitego zaniku kamieni żółciowych leczenie kontynuowano przez kolejny miesiąc i wykonywano kontrolną cholecystografię

**Dodatkowe leczenie:** zabronione: hormony płciowe, leki antyhiperlipidemiczne, barbiturany, leki żółciopędne

#### Populacja

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Kryteria włączenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobjawowi chorzy z potwierdzonymi kamieniami żółciowymi, przepuszczalnymi dla promieni RTG, z lub bez wapnienia</li> <li>• dodatkowo zaznaczono, że żaden chory nie miał choroby wątroby, zapalenia pęcherzyka</li> </ul> |
|---------------------------|--|

**TCGSG 1980 (Tokyo Cooperative Gallstone Study Group 1980)**

|   |   |   |  |  |
|---|---|---|--|--|
| <b>Kryteria wykluczenia</b>             | żółciowego, zapalenia trzustki, wrzodów i u żadnego nie odnotowano ataków kolki żółciowej w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania |   |  |  |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        |   |   |  |  |
|   | N   | Średni wiek (SD) [lata]                               | Liczba mężczyzn (%)  | Średnia masa ciała (SD) [kg]   |
| <b>UDCA</b>                             | 52  | 51,8 (12,2)   | 24 (46%)   | 57,4 (9,6)   |
| <b>placebo</b>                          | 45  | 51,0 (9,4)  | 15 (33%)   | 56,0 (9,7)   |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach chorych w obu grupach   |   |  |  |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy poddani randomizacji, populacja ITT (analiza bezpieczeństwa)   | Analiza skuteczności (populacja <i>per-protocol</i> ) | Wykluczenie z powodu dłuższego przerwania leczenia (≥ 1 mies.) lub braku odpowiedzi chorego w danym okresie obserwacji | Wykluczenie z powodu kamieni w przewodach żółciowych lub nieprawidłowych zdjęć RTG |
| <b>UDCA<sub>600 mg/d</sub></b>          | 52  | 29 (55,7%)  | 16 (30,8%)   | 7 (13,5%)  |
| <b>UDCA<sub>150 mg/d</sub></b>          | 54  | 23 (42,6%)  | 28 (51,9%)   | 5 (9,3%)   |
| <b>placebo</b>                          | 45  | 20 (44,4%)  | 16 (35,6%)   | 9 (20,0%)  |
| <b>łącznie</b>                          | 151   | 72 (47,7%)  | 58 (38,4%)   | 21 (13,9%)   |

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (UDCA<sub>600 mg/d</sub> vs placebo), N = 29 vs N = 20**

- całkowity zanik kamieni żółciowych: 7 (24%) vs 1 (5%), p < 0,05
- częściowy zanik kamieni żółciowych: 3 (10%) vs 0 (0%)
- odpowiedź na leczenie: 10 (34,5%) vs 1 (5%), p < 0,05

**Bezpieczeństwo (UDCA<sub>600 mg/d</sub> vs placebo), N = 52 vs N = 45**

- AEs: 3 (5,8%) vs 3 (6,7%), NS
- poważne (*major*) AEs: biegunka: 3 (5,8%) vs 0 (0%); przejściowe AEs, bez konieczności przerwania leczenia
- nie odnotowano istotnych zmian masy ciała w trakcie leczenia w obu grupach
- nie odnotowano istotnych zmian stężenia cholesterolu w osoczu i trójglicerydów w trakcie leczenia w obu grupach
- nie odnotowano zaburzeń hematologicznych i zaburzeń układu moczowego
- przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz: 2 (4%) vs 1 (2%); kontrolowane bez konieczności przerwania leczenia

**Uwagi**

- randomizacja: za pomocą kodów randomizacyjnych
- lek i placebo dostarczano w identycznie wyglądających tabletkach 100 mg i 25 mg
- wyróżniono dodatkowo grupę z dawką 150 mg/dzień UDCA (średnia 2,7 mg/kg) – niższą niż zalecana w *ChPL Ursopol 2013*, której nie uwzględniono w raporcie
- ocena skuteczności klinicznej – populacja *per protocol*
- ocena bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji (ITT)

**TCGSG 1980 (Tokyo Cooperative Gallstone Study Group 1980)**

- odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych

Tabela 47. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tuncer 2012.

| Tuncer 2012  |   |
|--|---|
| Metodyka   |   |
| Rodzaj badania   | prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym z aktywną kontrolą oraz grupą z brakiem leczenia   |
| Zaślepienie  | brak  |
| Skala Jadad  | 2 (R1; B0; W1)  |
| Liczba ośrodków  | bd.   |
| Okres obserwacji   | Leczenie przez 12 miesięcy  |
| Oszacowanie wielkości próby  | bd.   |
| Analiza statystyczna   | ocena wyższości (analiza <i>superiority</i> ) UDCA nad brakiem leczenia w skuteczności rozpuszczania kamieni żółciowych; różnice pomiędzy analizowanymi grupami oceniano za pomocą analizy ANOVA, zmiany w obrębie grup za pomocą sparowanego testu t, natomiast różnice pomiędzy grupami w częstości zaniku kamieni żółciowych za pomocą testu $\chi^2$ , przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$  |
| Punkty końcowe   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów u których stwierdzono zanik kamieni żółciowych</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>  |
| Interwencja i komparatory  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interwencja: UDCA:</b> kwas ursodeoksycholowy 15 mg/kg mc. dziennie</li> <li>• <b>Komparator:</b> brak leczenia</li> </ul> |   |
| Jeśli po 6 miesiącach leczenia kamienie były dalej obecne, przerywano terapię.   |   |
| <b>Dodatkowe leczenie:</b> zabroniono stosowania leków mających wpływ na lipidy żółciowe lub syntezę cholesterolu  |   |
| Populacja  |   |
| Kryteria włączenia   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z kamieniami żółciowymi przepuszczalnymi dla promieni RTG (<i>radiolucent</i>) o średnicy &lt; 2 cm, prawidłowa czynność woreczka żółciowego, drożne przewody żółciowe, łagodne objawy choroby, brak dowodów na ostre zapalenie woreczka żółciowego</li> <li>• kamienie pojedyncze lub wiele kamieni żółciowych</li> <li>• brak niedawnego zapalenia trzustki, zapalenia przewodów żółciowych oraz kolki żółciowej</li> </ul> |
| Kryteria wykluczenia   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• schorzenia ogólnoustrojowe</li> <li>• ciąża lub laktacja</li> <li>• nadużywanie alkoholu</li> <li>• stosowanie innych leków</li> <li>• wszelkie nieprawidłowości pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego lub trzustki,</li> </ul>   |

### Tuncer 2012

| Charakterystyka populacji | widoczne w RTG lub USG |                         |                     |   |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|---|
|                           | N                      | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | Średnia wartość BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ] |
| UDCA                      | 22                     | 45,4 (12)               | 4 (18%)             | 29,0 (4)                                      |
| Placebo                   | 13                     | 49,0 (8)                | 2 (15%)             | 30,3 (5)                                      |

Wyjściowe różnice między grupami  
nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych

| Liczba chorych: | Chorzy poddani randomizacji | Analiza skuteczności | Analiza bezpieczeństwa | Ukończenie badania |
|-----------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| UDCA            | 30                          | 22                   | 22                     | 22                 |
| Brak leczenia   | 15                          | 13                   | 13                     | 13                 |
| łącznie         | 45                          | 35                   | 35                     | 35                 |

### Wyniki

#### Skuteczność kliniczna

- po 12 miesiącach leczenia, całkowity zanik kamieni żółciowych stwierdzono u 9/22 (40,9%) chorych z grupy UDCA, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zaniku kamieni żółciowych ( $p < 0,05$ )
- u chorych z zanikiem kamieni żółciowych stwierdzono istotną redukcję objawów

#### Bezpieczeństwo

- w trakcie leczenia UDCA oraz podawania placebo nie stwierdzono istotnych zmian w ocenianych parametrach laboratoryjnych (aktywność ALT, AST, ALP), podobnie nie stwierdzono różnic w stężeniu cholesterolu oraz trójglicerydów
- jedynym istotnym odnotowanym działaniem niepożądanym był łagodny do umiarkowanego ból w prawej górnej części brzucha (czasami wymagający podania leków spazmolitycznych) u 4 chorych z grupy UDCA

### Uwagi

- w badaniu obecna była grupa w której podawano UDCA oraz domperidon, ponieważ nie spełniała jednak kryteriów włączenia do niniejszego raportu (terapia skojarzona), nie uwzględniono jej w analizie
- u chorych z częściowym zanikiem kamieni żółciowych kontynuowano UDCA po zakończeniu okresu obserwacji

#### 4.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy    | Udział w opracowaniu raportu   |
|------------|--|
| [Redacted] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu   |
| [Redacted] | ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu   |
| [Redacted] | opis metodyki badań, korekta i formatowanie tekstu   |
| [Redacted] | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis skuteczności z badań, charakterystyka badań, dyskusja, ograniczenia, wnioski,   |
| [Redacted] | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis bezpieczeństwa z badań, charakterystyka badań, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [Redacted] | opis kryteriów selekcji populacji i charakterystyka włączonej populacji, opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL, URPL, EMA i FDA  |
| [Redacted] | analiza problemu decyzyjnego, bieżące konsultacje medyczne   |
| [Redacted] | bieżące konsultacje statystyczne   |

## 4.8. Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Ludność w Polsce – dane GUS oraz prognoza. ....  | 17 |
| Tabela 2. Częstość kamicy żółciowej w Polsce. ....   | 17 |
| Tabela 3. Liczebność dorosłych chorych z kamicią żółciową w Polsce. ....   | 18 |
| Tabela 4. Liczebność dorosłych chorych z pęcherzykową kamicią żółciową w Polsce. ....  | 18 |
| Tabela 5. Częstość objawowej kamicy żółciowej w Polsce. ....   | 18 |
| Tabela 6. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce. ....  | 19 |
| Tabela 7. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej. ....  | 19 |
| Tabela 8. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. .... | 20 |
| Tabela 9. Liczebność dorosłych chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi w Polsce. ....   | 20 |
| Tabela 10. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce, u których kamienie żółciowe są przepuszczalne dla promieniowania rentgenowskiego. ....                     | 20 |
| Tabela 11. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce. ....   | 21 |
| Tabela 12. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....   | 36 |
| Tabela 13. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ...   | 37 |
| Tabela 14. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....   | 37 |
| Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....  | 39 |
| Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....   | 40 |
| Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane. ....  | 40 |
| Tabela 18. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności kwasu ursodeoksycholowego. ....   | 48 |
| Tabela 19. Wynik oceny jakości badań RCT według skali Jadad. ....  | 49 |
| Tabela 20. Przepływ chorych w badaniach RCT. ....  | 51 |
| Tabela 21. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania kwasu ursodeoksycholowy vs placebo. ....  | 56 |
| Tabela 22. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania kwasu ursodeoksycholowy vs placebo. ....                  | 59 |
| Tabela 23. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania kwasu ursodeoksycholowy vs placebo. ....  | 61 |
| Tabela 24. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych. ....  | 64 |
| Tabela 25. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy $\leq 15$ mm. ....                 | 65 |



|  |           |
|--|-----------|
| Tabela 26. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych. ....  | 66        |
| Tabela 27. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy $\leq 10$ mm i $\leq 15$ mm.....   | 69        |
| Tabela 28. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych. ....  | 70        |
| Tabela 29. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy $\leq 15$ mm.....                  | 71        |
| Tabela 30. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego. .... | 72        |
| Tabela 31. Ocena zmian parametrów laboratoryjnych i masy ciała chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej kwasu ursodeoksycholowego. ....         | 73        |
| <i>Tabela 32. Częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych dotyczących kwasu ursodeoksycholowego na podstawie ChPL Ursopol 2013. ....</i>                        | <i>76</i> |
| Tabela 33. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: UDCA vs kontrola.....   | 81        |
| Tabela 34. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....  | 91        |
| Tabela 35. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....  | 95        |
| Tabela 36. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier. ....  | 95        |
| Tabela 37. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane. ....   | 96        |
| Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed. ....  | 96        |
| Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier. ....   | 97        |
| Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane. ....  | 97        |
| Tabela 41. Charakterystyka (critical appraisal) badania DNBSL. ....  | 98        |
| Tabela 42. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fromm 1983. ....   | 100       |
| Tabela 43. Charakterystyka (critical appraisal) badania Maher 1990. ....   | 101       |
| Tabela 44. Charakterystyka (critical appraisal) badania Marks 1994.....  | 103       |
| Tabela 45. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nakagawa 1977. ....  | 105       |
| Tabela 46. Charakterystyka (critical appraisal) badania TCGSG 1980.....  | 107       |
| Tabela 47. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tuncer 2012.....   | 109       |

#### 4.9. Spis wykresów

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....   | 46 |
| Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola, badania Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980.....   | 65 |
| Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980 oraz Tuncer 2012.....                                     | 67 |
| Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (po zabiegu ESWL), badania DNBS, Maher 1990.....  | 68 |
| Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez względu na zabieg ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, DNBS oraz Maher 1990..... | 69 |
| Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980. ....   | 71 |