



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kwas ursodeoksycholowy
we wskazaniu:

pierwotne stwardniające zapalenie
dróg żółciowych (PSC)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.6.2017

Data ukończenia: 2 listopada 2017 r.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|--|
| AASLD | American Association for the Study of Liver Diseases |
| ACG | American College of Gastroenterology |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ALP | Fosfataza zasadowa |
| ALT | Aminotransferaza alaninowa |
| AST | Aminotransferaza asparaginowa |
| CD | Cena detaliczna |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CZN | Cena zbytu netto |
| EASL | European Association for the Study of the Liver |
| ECWP | endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| GGTP | Gamma-glutamylotransferaza |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | Hazard względny |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142) |
| MD | Różnica średnich |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Iloraz szans |
| PLC | Placebo |
| PSC | Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych |
| PTG-E | Polskie Towarzystwo Gastroenterologii |
| RR | Ryzyko względne |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | Urzędowa cena zbytu |
| UDCA | kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.) |
| WDŚ | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |

| | |
|-------------|---|
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WLF | Wysokość limitu finansowania |
| WMD | Średnia ważona różnic |
| WZJG | Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe Informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 7 |
| 3. Problem zdrowotny | 8 |
| 3.1. Problem zdrowotny..... | 8 |
| 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 9 |
| 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne | 10 |
| 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii..... | 10 |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą | 11 |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne..... | 12 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 13 |
| 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii | 14 |
| 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych..... | 16 |
| 7. Wskazanie dowodów naukowych | 18 |
| 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 18 |
| 7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych | 18 |
| 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa | 19 |
| 7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej..... | 26 |
| 7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 26 |
| 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 27 |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 27 |
| 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 27 |
| 9. Kluczowe informacje i wnioski | 29 |
| 10. Źródła..... | 31 |
| 11. Załączniki..... | 32 |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 32 |
| 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań | 35 |

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2017-10-23
PLA.4604.732.2017.2.MB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Leki zawierające kwas ursodeoksycholowy;
we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Kwas ursodeoksycholowy

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kwas ursodeoksycholowy, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii |
|----------------------------|-------------------------------|---|---|
| Prousan, kaps., 250 mg | 90 szt. (9 blist. po 10 szt.) | 5909991203924 | PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska |
| Ursocam, tabl., 250 mg | 100 szt. | 5909990414741 | POLFARMEX S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno |

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.), pismem z dnia 23 października 2017 r. znak PLA.4604.732.2017.2.MB (data wpływu do AOTMiT 23.10.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- Kwas ursodeoksycholowy (*acidum ursodeoxycholicum*)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC).

Produkty lecznicze zawierające w składzie kwas ursodeoksycholowy nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu.

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia nie było możliwe przygotowanie pełnego raportu HTA zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- Przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- Opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- Przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinię do Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, przy czym do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis*) (PSC) to przewlekła, cholestatyczna choroba wątroby. Występują w niej nacieki zapalne oraz zwłóknienie dróg żółciowych. Choroba prowadzi do uszkodzenia wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (Szczeklik 2016, Habiór 2010).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

PSC jest chorobą rzadką. Zapadalność na świecie oscyluje pomiędzy 0,9 a 1,3 przypadków na 100 000 mieszkańców. Chorobowość natomiast wynosi od 8,5 do 13/100 000 mieszkańców. PSC występuje głównie u mężczyzn (2-krotnie częściej niż u kobiet). Choroba ta współwystępuje również z nieswoistymi zapaleniami jelit. W Europie i Ameryce Północnej 63-90% chorych z PSC cierpi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (Habiór 2010).

Etiologia i patogenezę

Etiologia PSC nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie do uszkodzenia dróg żółciowych dochodzi w wyniku procesu autoimmunologicznego. Potwierdzenie dla tej hipotezy może stanowić fakt, iż choroba ta często współwystępuje z innymi chorobami o udowodnionej autoimmunologicznej etiopatogenezie (nieswoiste zapalenie jelit). Z drugiej jednak strony fakt, iż leczenie immunosupresyjne nie jest skuteczną formą terapii PSC, a choroba rzadziej dotyka kobiet, przemawia przeciw uznaniu autoimmunologicznej etiologii choroby (Habiór 2010, Szczeklik 2016).

Obraz kliniczny

Do objawów PSC należą przewlekłe zmęczenie, świąd skóry, chudnięcie i ból w prawym górnym kwadracie jamy brzusznej. U pacjenta mogą również występować epizody gorączki. U 15-45% chorych nie występują powyższe objawy. Badanie przedmiotowe wykazuje obecność hepato- i splenomegalii (Habiór 2010, Szczeklik 2016).

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie: badań krwi (podwyższony poziom AST, ALT, GGTP, bilirubiny, poziom przeciwciał (IgG, IgM), obecność autoprzeciwciał przeciwjądrowych i okołojądrowych), badań obrazowych (cholangiografia rezonansu magnetycznego (MRCP) lub endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW)). Objawy podmiotowe i przedmiotowe nie stanowią podstawy do rozpoznania PSC, ze względu na fakt, iż u części pacjentów choroba dłuższy czas przebiega bezobjawowo (Habiór 2010, Szczeklik 2016).

Rokowanie

PSC może prowadzić do marskości i niewydolności wątroby. Około połowa pacjentów po 10-15 latach od rozpoznania choroby wymaga przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

U 6-20% chorych dochodzi do rozwoju raka dróg żółciowych wywodzącego się z nabłonka przewodów żółciowych.

Chorzy, u których PSC współwystępuje z WZJG zagrożeni są rozwojem dysplazji i raka okrężnicy (PTG 2013).

Leczenie i cele leczenia

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. brak jest aktualnie skutecznego leczenia PSC. W leczeniu zainteresowaniem cieszy się kwas ursodeoksycholowy, aczkolwiek jego zastosowanie pozostaje kontrowersyjne. W najnowszym wydaniu publikacji Szczeklik 2016 wskazuje się, iż lek ten może wpływać na zmniejszenie ryzyka dysplazji i raka jelita grubego u pacjentów z PSC i współistniejącym WZJG. W leczeniu nie wykazano również skuteczności glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.

Leczenie endoskopowe prowadzi się jedynie u pacjentów z dominującym zwężeniem przewodów żółciowych. Leczeniem z wyboru u pacjentów w późnym stadium PSC pozostaje przeszczepienie wątroby (Szczeklik 2016, PTG 2013).

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac nie występowało o dane dotyczące wielkości populacji do NFZ ze względu na brak przypisanego kodu ICD-10, definiującego pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Zwrócono się natomiast z prośbą o oszacowanie populacji docelowej do ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji niniejszego opracowania nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne liczebności populacji na podstawie informacji epidemiologicznych zawartych w publikacji Habor 2010, iż chorobowość PSC wynosi od 8,5 do 13/100 000 mieszkańców oraz danych GUS dotyczących liczebności ludności w Polsce dla I półrocza 2017 r. – 38 422 tys. osób. Na podstawie powyższych danych oszacowano, iż populacja pacjentów z PSC może obejmować od 3266 do 4995 osób.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną kwas ursodeoksycholowy. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 2 leki zawierające w swoim składzie ww. substancję: Prousan i Ursocam.

Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy

| Nazwa handlowa | Prousan | Ursocam |
|---------------------------------------|---|--|
| Refundowane opakowania | Prousan, kaps., 250 mg, 90 szt. (9 bilst. po 10 szt.) | Ursocam, tabl., 250 mg, 100 szt. |
| Kod ATC | A05AA02* | |
| Substancja czynna | acidum ursodeoxycholicum | |
| Droga podania | Doustna | |
| Wskazania zarejestrowane | <ul style="list-style-type: none"> – Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. – • Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. – • Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci. <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – • Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. | <ul style="list-style-type: none"> – Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. – Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby. |
| Zakres wskazań objętych refundacją | <ul style="list-style-type: none"> – Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą. – Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. | <ul style="list-style-type: none"> – Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. |
| Wnioskowane wskazanie | Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych | |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | 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. | |
| Podmiot odpowiedzialny | PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska | POLFARMEX S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno |
| Dopuszczenie do obrotu | 22.04.2004 r. | 10.05.1999 r. |

*DDD dla kwasu ursodeoksycholowego według WHO wynosi 0,75 g
[Źródło: ChPL Prousan (ostatnia aktualizacja 1.02.2017 r.), ChPL Ursocam]

Komentarz Agencji

Leki zawierające kwas ursodeoksycholowy, obecnie refundowane są w Polsce w dwóch wskazaniach: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. Jako potencjalną przyczynę rozważań nad stosowaniem kwasu ursodeoksycholowego w PSC można wskazać wpływ leku na regulowanie procesów immunologicznych.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu PSC.

Produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy, które podlegały ocenie Agencji to Ursopol i Prousan.

Lek Ursopol uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa AOTMiT we wskazaniu rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego ze względu na fakt, iż zalecaną formą terapii w tym wskazaniu jest cholecystektomia i brak jest dowodów naukowych na możliwość całkowitego wyleczenia kamicy żółciowej przy zastosowaniu procedur nieoperacyjnych.

[Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 274/2014 z dnia 22 września 2014 r., Rekomendacja nr 218/2014 z dnia 22 września 2014 r.]

Negatywne było również stanowisko Rady Przejrzystości i opinia Prezesa AOTMiT dotycząca refundacji leku Prousan we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Jako uzasadnienie rekomendacji podano, iż wyniki analizy klinicznej wskazały, że terapia lekiem Prousan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby. Wnioskowanie opiera się na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej.

[Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2015 z dnia 21 września 2015 r., Rekomendacja nr 75/2015 z dnia 25 września 2015 r.]

Ocenie Agencji we wskazaniu m.in. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych podlegał w 2013 r. produkt Vasosan P (colestyraminum). Produkt ten uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji na wydawanie zgód na sprowadzanie go z zagranicy. Lek ten stosowany jest u pacjentów w celu łagodzenia świądu, w związku z powyższym jego wskazanie do stosowania nie jest zgodne z obecnie ocenianym dla kwasu ursodeoksycholowego.

[Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r., Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.]

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Leczenie farmakologiczne pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych pozostaje kontrowersyjne. Wytyczne kliniczne nie wskazują na skuteczność ani kortykosteroidów, ani leków immunosupresyjnych. W zaawansowanej chorobie zalecane jest postępowanie zabiegowe: operacja endoskopowa i przeszczepienie wątroby. Obydwie operacje mogą zostać przeprowadzone u wybranego, nielicznego grona pacjentów. Ze względu na fakt, iż obecnie oceniana technologia miałaby być stosowana na wcześniejszym etapie leczenia należy wskazać, iż w chwili obecnej nie istnieje dla niej technologia alternatywna. Stąd jedynym postępowaniem jakie może zostać zastąpione przez kwasu ursodeoksycholowy w leczeniu PSC jest obserwacja pacjentów.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 25.10.2017 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych towarzystw zajmujących się chorobami wątroby w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych.

Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej MEDLINE przy użyciu słów „*guideline*”, „*recommendation*” oraz „*primary sclerosing cholangitis*” oraz przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>),
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk>),
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w chwili obecnej nie ma ustalonego leczenia farmakologicznego pacjentów z PSC. Jedynym lekiem omówionym szerzej w wytycznych jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Wytyczne Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. stanowiące adaptację wytycznych europejskich wskazują, że brak jest jednoznacznych rekomendacji dla stosowania UDCA w leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Jednocześnie w powyższych wytycznych zaznaczono, że zastosowanie UDCA należy rozważyć u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo chemoprewencyjnego działania UDCA w stosunku do tego nowotworu u chorych z PSC. Najnowsze odnalezione wytyczne dotyczące terapii PSC przygotowane przez American College of Gastroenterology w 2015 r. wskazują, że UDCA w dawce powyżej 28 mg/kg/dobę nie powinien być stosowany w leczeniu pacjentów z PSC. Jest to dawka znacznie przekraczająca DDD leku wynoszącą 0,75 g. W wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania UDCA w innych dawkach, które były testowane w badaniach klinicznych.

Starsze wytyczne przygotowane przez American Association for the Study of Liver Diseases w 2010 r. wskazują, iż nie jest rekomendowane stosowanie UDCA jako terapii farmakologicznej u pacjentów z PSC. Natomiast w wytycznych European Association for the Study of the Liver z 2009 r. zaznaczono, że ograniczone dane nie pozwalają w tym momencie na rekomendowanie szerokiego stosowania UDCA u pacjentów z PSC. Jednakże w powyższych wytycznych wspomniano, że zastosowanie UDCA może być rozważone u pacjentów z grup wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego.

W wytycznych American College of Gastroenterology z 2015 r. wspomniano także, iż najlepiej zbadanym ze wszystkich potencjalnych terapii w PSC jest UDCA. Zaznaczono ponadto, że w wielu badaniach wykazano, iż pacjenci z PSC, u których uzyskano normalizację biochemii wątroby, czy to spontanicznie czy też częściej podczas terapii UDCA, mają lepsze prognozy. To doprowadziło do ponownego omówienia kwestii leczenia UDCA pacjentów z PSC; wielu lekarzy stosuje dawkę ok. 20 mg/kg/dobę, chociaż dane z dobrze przeprowadzonych kontrolowanych badań klinicznych są niewystarczające. Innymi terapiami, które testowano bez uzyskania wyraźnych dowodów świadczących o korzyściach klinicznych lub poprawie wyników testów biochemicznych wątroby były m.in.: azatiopryna, budesonid, kwas dokozaheksaenowy, metotreksat, metronidazol, minocyklina, mykofenolan mofetylu, nikotyna, pentoksifilina, prednizolon, takrolimus, wankomycyna (ACG 2015).

Innymi formami leczenia pacjentów z PSC wspomnianymi w odnalezionych wytycznych są:

- techniki endoskopowej dylatacji zwężeń dróg żółciowych oraz
- przeszczepienie wątroby.

Odnalezione wytyczne nie zalecają stosowania glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych w leczeniu dorosłych chorych z PSC, ze względu na brak potwierdzonej skuteczności.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu.

| Organizacja, rok (kraj) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii – adaptacja europejskich wytycznych, 2013 (Polska)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak jednoznacznych rekomendacji dla zastosowania UDCA w leczeniu PSC. UDCA w dawce 15-20 mg/kg/dobę poprawia parametry biochemiczne u pacjentów z PSC (I/B1), jednak pozostaje bez wpływu na czas przeżycia (III/C2). 2. Zastosowanie UDCA należy rozważyć, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego tj. z wywiadem rodzinnym raka jelita grubego, uprzednio stwierdzonym rakiem lub zaawansowanym gruczolakiem jelita oraz wieloletnim zapaleniem jelita o dużym zasięgu (III/C2) 3. Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych w leczeniu dorosłych chorych z PSC. Leki te mają zastosowanie u chorych z zespołem nakładania PSC/AIH (III/C2) 4. Dominujące zwężenia z towarzyszącą znaczną cholestazą należy leczyć techniką endoskopowej dyatacji. Protezowanie dróg żółciowych należy zarezerwować dla chorych, u których dyatacja nie przynosi zadowalających efektów (IIIC2). Przed protezowaniem należy stosować profilaktykę antybiotykową (III/C1) 5. Przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w późnym stadium PSC (II-2/A1) i powinno być rozważane w przypadku stwierdzenia dysplazji nabłonka przewodów żółciowych lub nawrotowego bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych o ciężkim przebiegu (III/C2). <p>Poziom dowodów: I – badania kliniczne z randomizacją; II-1 – kontrolowane badania bez randomizacji; II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; II-3 – serie przypadków lub badania bez kontroli; III – opinie ekspertów, epidemiologiczne badania opisowe; Jakość dowodów: A – wysoka (mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły jakość dowodu); B – średnia (dalsze badania mogą zmienić jakość dowodu); C – niska (dalsze badania zapewne zmienią jakość dowodu). Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p> |
| <p>American College of Gastroenterology, 2015 (Stany Zjednoczone)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie farmakologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a. UDCA w dawce powyżej 28 mg/kg/dobę nie powinien być stosowany w leczeniu pacjentów z PSC (silna rekomendacja i wysoka jakość dowodów). 2. Leczenie endoskopowe: <ol style="list-style-type: none"> a. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECWP) z cewnikiem balonowym jest rekomendowana u pacjentów z PSC, u których występuje dominujące zwężenie oraz świąd i/lub zapalenie dróg żółciowych, w celu łagodzenia objawów (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). b. Pacjenci z PSC, u których w badaniu obrazowym stwierdzono silne zwężenie powinni mieć wykonaną ECWP wraz z cytologią, biopsjami i fluorescencyjną hybrydyzacją <i>in situ</i> (FISH), w celu wykluczenia diagnozy nowotworu dróg żółciowych. c. Pacjenci poddani ECWP powinni otrzymać profilaktykę antybiotykową (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów). d. Nie zaleca się rutynowego stentowania po rozszerzaniu dominującego zwężenia, jednakże krótkoterminowe stentowanie może być wymagane u pacjentów z poważnym zwężeniem (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów). 3. Przeszczep wątroby <ol style="list-style-type: none"> a. Przeszczep wątroby, jeśli jest to możliwe, jest rekomendowany ponad terapią farmakologiczną i drenażem chirurgicznym u pacjentów z PSC i poważną marskością wątroby, w celu przedłużenia przeżycia (silna rekomendacja, umiarkowane jakość dowodów). b. Pacjenci powinni być kierowani do przeszczepu wątroby, w przypadku gdy ich wynik MELD (ang. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i>) przekracza 14 (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) 4. Ogólne zalecenia <ol style="list-style-type: none"> a. Miejscowe leczenie skóry z użyciem emolientów i/lub leków antyhistaminowych powinno być zastosowane u pacjentów z PSC i łagodnym świądem, w celu zmniejszenia objawów (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). b. Leki wiążące kwasy żółciowe, jak cholestyramina, powinny być przepisywane pacjentom z PSC i umiarkowanym świądem, w celu zmniejszenia objawów. Leki drugiej linii takie jak ryfampicyna i naltrekson można rozważyć w przypadku, gdy cholestyramina jest nieskuteczna lub źle tolerowana (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p> |
| <p>American Association for the Study of Liver Diseases, 2010 (Stany Zjednoczone)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia farmakologiczna: <ol style="list-style-type: none"> a. U dorosłych pacjentów z PSC, nie jest rekomendowane stosowanie UDCA jako terapii farmakologicznej (1A). b. U dorosłych pacjentów z PSC i zespołem nakładania (ang. <i>overlap syndrome</i>) rekomendowane jest stosowanie kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych w terapii farmakologicznej (1C). 2. Przeszczepienie wątroby <ol style="list-style-type: none"> a. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, rekomendujemy przeprowadzenie transplantacji wątroby jako skutecznego sposobu leczenia (1A). |

| Organizacja, rok (kraj) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | <p>Siła rekomendacji w systemie GRADE: 1 – silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja. Jakość dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska jakość. Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: autorzy wytycznych zgłosili brak konfliktu interesów</p> |
| <p>European Association for the Study of the Liver, 2009 (Europa)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dostępne dane wskazały, że UDCA (15-20 mg/d) wpływa na poprawę testów wątrobowych w surowicy oraz zastępczych markerów prognozy (I/B1), ale nie wykazały wpływu terapii UDCA na poprawę przeżycia (III/C2). Ograniczone dane nie pozwalają w tym momencie na rekomendowanie szerokiego stosowania UDCA w pacjentów z PSC. 2. Aktualnie istnieją przekonujące, ale ograniczone dowody dotyczące stosowania UDCA w chemoprotekcyjnej raka jelita grubego u pacjentów z PSC (II-2/C2). Zastosowanie UDCA może być rozważone u pacjentów z grup wysokiego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego, takich jak: osoby z rodzinnym wywiadem raka jelita grubego, z wcześniejszą neoplazją jelita grubego lub z długotrwałym rozległym zapaleniem jelita (III/C2). 3. Kortykosteroidy i inne leku immunosupresyjne nie są wskazane w leczeniu dorosłych pacjentów z PSC chyba, że istnieją dowody na występowanie zespołu nakładania (ang. <i>overlap syndrome</i>) (III/C2). 4. Dominujące zwężenia dróg żółciowych z istotną cholestazą powinny być leczone z rozszerzeniem dróg żółciowych (II-2/B1). Protezowanie dróg żółciowych powinno być zarezerwowane dla przypadków, u których rozszerzenie zwężenia i drenaż dróg żółciowych były niesatysfakcjonujące (III/C2). Profilaktyczna antybiotykoterapia jest rekomendowana w tych przypadkach (III/C1). 5. Przeszczep wątroby jest zalecany u pacjentów z późnym stadium PSC (II-2/A1) i może być rozważony u pacjentów z dowodami na dysplazję cholangiocyty lub poważnym, nawracającym bakteryjnym zapaleniem dróg żółciowych (III/C2). <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> I – randomizowane badania kliniczne, II-1 – badania kontrolowane bez randomizacji, II-2 – kohortowe i kliniczno-kontrolne badania analityczne, II-3 – wielokrotne szeregi czasowe lub niekontrolowane eksperymenty, III – opinie uznanych autorytetów, opisowa epidemiologia. Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</p> |

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,

- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- SÚKL – State Institute for Drug Control,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- ZonMw– the Medical and Health Research Council of The Netherlands,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *ursodeoxycholicum* i *ursodeoxycholic*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 24.10.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leków zawierających substancję czynną kwas ursodeoksycholowy.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kwas ursodeoksycholowy w leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC – ang. *primary sclerosing cholangitis*). Wyszukiwanie przeprowadzono 24 października 2017 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy

| PICOS | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|-----------------------|---|--|
| Populacja | Pacjenci z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych. | Inna niż w kryterium włączenia badań. |
| Interwencja | Kwas ursodeoksycholowy | Inna niż w kryterium włączenia |
| Komparator | Placebo lub brak leczenia | Aktywne leczenie |
| Punkty końcowe | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowania kwasu ursodeoksycholowego. | Nie zdefiniowano |
| Typ badań | Przeglądy systematyczne RCT z meta-analizą lub bez; badania kliniczne opublikowane po terminie wyszukiwania przeprowadzonego w odnalezionych przeglądach systematycznych. | Przeglądy systematyczne uwzględniające opisy przypadków, serie przypadków, badania kohortowe, przeglądy niesystematyczne, beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki, czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji, opisy serii przypadków, opisy przypadków, rekomendacje. |
| Inne | Publikacje w języku polskim lub angielskim. | Nie zdefiniowano |

7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w ocenianym wskazaniu w dniu 25.10.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie korzystano ze słowa kluczowego: ursodeoxycholic.

Na stronie WHO odnaleziono 3 badania dotyczące stosowania UDCA w monoterapii u pacjentów z PSC.

Tabela 5. Badania rozpoczęte i niezakończone odnalezione w ramach przeglądu rejestrów klinicznych

| Tytuł | Nr | Status | Sponsor | Metodyka | Cel | Data rozpoczęcia | Zakończenie |
|---|------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|------------------|-----------------|
| UDCA w profilaktyce nowotworów dróg żółciowych i jelita grubego u | EUCTR2015-003310-24-SE | Rekrutacja w trakcie lub zak. | ALF Västra Götaland Regional Council | Otwarte, prospektywne RCT | Ocena skuteczności UDCA w prewencji nowotworów | 9.10.2015 | Brak informacji |

| Tytuł | Nr | Status | Sponsor | Metodyka | Cel | Data rozpoczęcia | Zakończenie |
|---|-------------|--------|--|---|--|------------------|-------------|
| pacjentów z PSC | | | | | dróg żółciowych i jelita grubego u pacjentów z PSC | | |
| Badanie bezpieczeństwa i skuteczności UDCA u pediatrycznych pacjentów z PSC | NCT01088607 | Zak. | Uniwersytet w Tennessee | Badanie interwencyjne z grupą odstawiającą leczenie | Ocena bezpieczeństwa i skuteczności UDCA u pediatrycznych pacjentów z PSC | 10.2010 | 6.2017 |
| Badanie nad stosowaniem wysokiej dawki UDCA u pacjentów z PSC | NCT00059202 | Zak. | National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) | Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT | Badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wysokich dawek UDCA u pacjentów z PSC | 21.04.2003 | 11.2013 |

<http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003310-24-SE>

<http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088607>

<http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059202>

7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, które spełniały wszystkie kryteria włączenia do oceny skuteczności i bezpieczeństwa UDCA w ocenianym wskazaniu.

Jakość przeglądów została oceniona wg skali AMSTAR 2, stanowiącej aktualizację skali AMSTAR, wskazywanej w wytycznych ATOMiT z 2016 r. Opracowania wysokiej jakości charakteryzują się brakiem lub posiadaniem jednej niekrytycznej wady.

Wyniki przeglądu Saffioti 2017 należy uznać za wysoce wiarygodne, gdyż przegląd systematyczny dostarcza dokładnego i wyczerpującego podsumowania wyników dostępnych badań. Przegląd Zhu 2015, Othman 2012 i Shi 2009 uzyskały niską ocenę ze względu na obecność jednej krytycznej wady – brak listy badań wykluczonych z analizy. Do analizy Zhu 2015 nie włączono badania Bansji 1996. Natomiast do przeglądu Othman 2012 nie włączono badania Bansji 1996 i Lo 1992, ze względu na fakt, iż stanowiły one abstrakty. Nie wyjaśniono natomiast braku włączenia do analizy innych badań. Przegląd systematyczny Poroprat 2011 oceniono jako wysoce wiarygodny – autorzy przeglądu nie podali jedynie potencjalnych źródeł konfliktu interesów.

Przeglądy systematyczne obejmujące badania dotyczące stosowania kwasu ursodeoksycholowego obejmują łącznie 9 randomizowanych badań klinicznych. Wyniki włączonych do raportu przeglądów wskazują, iż UDCA nie stanowi technologii bardziej skutecznej od placebo w zakresie redukcji śmiertelności, konieczności przeprowadzenia przeszczepienia wątroby, poprawy objawów, poprawy obrazu cholangiograficznego oraz ryzyka rozwoju nowotworów przewodów żółciowych. Uzyskane wyniki na korzyść analizowanej interwencji dotyczą jedynie surogatowych punktów końcowych – zmniejszenia poziomu ALP, AST, GGTP i bilirubiny. Jedynie w przeglądzie systematycznym Shi 2009 wykazano istotny statystycznie ($p=0,05$) trend w kierunku poprawy wyniku histologicznego (OR = 9,19 (95% CI (0,98, 86,15))). W przeglądach Othman 2012, Poroprat 2011 i Shi 2009 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic dla porównania UDCA vs PLC w zakresie pogorszenia zmian histologicznych w wątrobie.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania analizowanej technologii w populacji pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych opublikowanych po dacie publikacji najnowszego przeglądu Saffioti z 2017 r.

Tabela 6. Wyniki przeglądów systematycznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu PSC

| Źródło | Metodyka | Wyniki |
|---|---|---|
| <p>Saffioti 2017 <i>Źródło finansowania: środki państwowe (Dania).</i> <i>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p> | <p>Metodyka: Przeгляд systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Cel opracowania: Ocena porównawcza korzyści i bezpieczeństwa różnych interwencji farmakologicznych u osób z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.</p> <p>Przeszukane bazy: CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index – Expanded, WHO International Clinical Trials Registry Platform, rejestry randomizowanych badań klinicznych (okres objęty wyszukiwaniem – do lutego 2017 r.)</p> <p>Kryteria selekcji: Randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.</p> <p>Włączone RCT dot. porównania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) vs placebo (PLC): Do przeglądu włączono łącznie 22 badania, w tym 9 dotyczących porównania UDCA z PLC:</p> <p>Lindor 2009: UDCA – 28-30 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 76/ PLC – 76 – follow up – 60 mies.</p> <p>Bansi 1996 UDCA – 20 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 11/ PLC – 11 – follow up – 12 mies.</p> <p>Mitchell 2001 UDCA – 20 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 13/ PLC – 13 – follow up – 24 mies.</p> <p>Olsson 2005 UDCA – 17-23 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 97/ PLC – 97 – follow up – 14 lat</p> <p>Beuers 1992</p> | <p>Poniżej przedstawiono wyniki porównania UDCA vs PLC</p> <p>Śmiertelność (2 RCT – Olsson 2005 i Lindor 2009) OR = 1,51 (95% CI (0,63; 3,63)), I² = 0%, P = 0,87 – badania nie były heterogeniczne. Metaanaliza włączonych badań wykazała, iż szansa zgonu w grupie przyjmującej UDCA jest nieistotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo.</p> <p>Jakość życia (Olsson 2005) Tylko w jednym badaniu uwzględnionym w przeglądzie oceniano jakość życia z zastosowaniem zwalidowanej skali SF-36 General Health Scale po 5 letnim okresie follow up. MD = 1,30 (95% CI (-5,61; 8,21)) Nie wykazano IS różnicy w zakresie jakości życia w grupie przyjmującej UDCA i PLC.</p> <p>Przeszczepienie wątroby (Olsson 2005, Lindor 2009) OR = 0,97 (95% CI (0,52; 1,81)), I² = 74%, P = 0,05 – badania heterogeniczne Wyniki metaanalizy nie wykazały IS różnic w zakresie szansy konieczności wykonania przeszczepienia wątroby.</p> <p>Rak dróg żółciowych (Olsson 2005, Lindor 2009) OR = 1,34 (95% CI (0,48; 3,68)), I² = 0%, P = 0,13 – badania heterogeniczne Szansa wystąpienia raka dróg żółciowych w grupie stosującej UDCA w porównaniu do pacjentów stosujących PLC była NS wyższa.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane (Lindor 2009) W badaniu Lindor 2009 nie podano proporcji pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, jednak autorzy badania wskazali, iż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej UDCA.</p> <p>Zdarzenia niepożądane (Olsson 2005) OR = 1,22 (95% CI (0,68; 2,17)) Zdarzenia niepożądane w grupie stosującej UDCA występowały NS częściej niż w grupie przyjmującej PLC.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wnioski autorów przeglądu odnosiły się do wszystkich ocenianych interwencji. Autorzy przeglądu wskazali, iż obecnie dostępne dowody są niewystarczające dla przedstawienia różnic w efektywności leków w stosunku do braku leczenia w zakresie śmiertelności, jakości życia związanej ze zdrowiem lub transplantacji.</p> |

| Źródło | Metodyka | Wyniki |
|--|--|--|
| | <p>UDCA – 13-15 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 6/ PLC – 6 – follow up – 12 mies.</p> <p>Lindor 1997 UDCA – 13-15 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 51/ PLC – 51 – follow up – 27 mies.</p> <p>Lo 1992 UDCA – 10 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 7/ PLC – 7 – follow up – 24 mies.</p> <p>Stiehl 1994 UDCA – 8-10 mg/kg/d – Liczebność populacji: UDCA – 6/ PLC – 6 – follow up – nie rozpoczęto</p> <p>De Maria 1996 UDCA – 300 mg 2x dziennie – Liczebność populacji: UDCA – 20/kolchicyna – 20/ brak leczenia – 20 – follow up – 24 mies.</p> <p>Wszystkie badania wiązały się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego według Cochrane.</p> | |
| <p>Zhu 2015 <i>Źródło finansowania: m.in. grant z National Natural Science Foundation of China, Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China, Ministerstwo Zdrowia Chin, Fundację badań naukowych z Wenzhou.</i> <i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p> | <p>Metodyka: Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych z metaanalizą. Przeprowadzono metaanalizę w parach i metaanalizę sieciową metodą bayesowską.</p> <p>Cel opracowania: Ocena porównawcza interwencji: UDCA, leczenia skojarzonego UDCA z metronidazolem lub mykofenolanem mofetilu w zakresie śmiertelności, przeszczepienia wątroby, progresji choroby wątroby (ocena histologiczna), poziomu bilirubiny, ALP (fosfataza zasadowa) i występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Library (okres objęty wyszukiwaniem – do 31 stycznia 2015 r.)</p> <p>Kryteria selekcji: Randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia</p> | <p>Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania UDCA vs PLC Śmiertelność lub przeszczepienie wątroby – 8 badań Metaanaliza w parach: HR = 1,03 (95% CI (0,50; 2,17)), I² = 0% - badania homogeniczne Metaanaliza sieciowa: HR = 1,02 (95% CI (0,46; 2,36)) Zarówno metaanaliza przeprowadzona w parach, jak i metaanaliza sieciowa nie wykazały IS różnic w zakresie śmiertelności lub konieczności wykonania przeszczepienia wątroby w populacji pacjentów stosujących UDCA i PLC.</p> <p>Ocena histologiczna stopnia progresji choroby wątroby – 4 badania Metaanaliza w parach: OR = 0,78 (95% CI (0,23; 2,63)), I² = 34,2% - badania homogeniczne Metaanaliza sieciowa: OR = 0,79 (95% CI (0,22; 2,48)) Przeprowadzone metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania wyn ku świadczącego o progresji choroby.</p> <p>Badania biochemiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom bilirubiny – 3 badania Metaanaliza w parach: MD = -14,64 (95% CI (-18,70; -10,58)), I² = 16,7% - badania homogeniczne |

| Źródło | Metodyka | Wyniki |
|---|---|--|
| | <p>farmakologicznego pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>Do przeglądu włączono łącznie 10 badań, w tym 8 dotyczących porównania UDCA z PLC: Stiehl 1994, Beuers 1992, Lo 1992, De Maria 1996, Lindor 1997, Lindor 2009, Mitchell 2001, Olsson 2005</p> <p>Autorzy ocenili, iż ogólnie badania charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną (ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego według Cochrane).</p> | <p>Metaanaliza sieciowa: MD = -13,92 (95% CI (-26,15; -0,16))</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom fosfatazy zasadowej (ALP) – 4 badania <p>Metaanaliza w parach: MD = -506,24 (95% CI (-582,93; -429,55)), $I^2 = 96,3\%$ - znacząca heterogeniczność</p> <p>Metaanaliza sieciowa: MD = -484,34 (95% CI (-709,54; -203,97))</p> <p>Wyniki metaanaliz wskazują na IS korzystny wpływ stosowanego leczenia w porównaniu ze stosowaniem placebo na parametry biochemiczne świadczące o funkcji wątroby. Należy jednak zauważyć, iż badania włączone do metaanalizy odznaczały się wysoką heterogenicznością.</p> <p>Zdarzenia niepożądane – 5 badań</p> <p>Metaanaliza w parach: OR = 1,22 (95% CI (0,74; 2,04))</p> <p>Metaanaliza sieciowa: OR = 0,79 (95% CI (0,22; 2,48))</p> <p>Nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Wnioski autorów przeglądu odnosiły się do skuteczności stosowania UDCA w monoterapii i w terapii skojarzonej, z tego względu przytoczono jedynie wnioski odnoszące się do leku stosowanego w monoterapii.</p> <p>Analiza dostarcza niebezpośrednie dowody, że stosowana interwencja jest skuteczniejsza od obserwacji w zakresie zmniejszenia poziomu bilirubiny i ALP. Bezpośrednie porównanie terapii opartych na UDCA powinny stanowić priorytet prowadzonych badań. Ponadto niezbędne jest przeprowadzenie badań uwzględniających duże grupy uczestników i ocenę skuteczności w długim okresie obserwacji.</p> |
| <p>Othman 2012*</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p> | <p>Metodyka:</p> <p>Przegląd systematyczny randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych z metaanalizą.</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Ocena skuteczności stosowania kwasu ursodeoksycholowego w populacji pacjentów z PSC.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>Medline (1966-2011), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, abstrakty z głównych gastroenterologicznych spotkań z okresu ostatnich 5 lat – do maja 2015 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <p>Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dotyczące porównania stosowania UDCA vs PLC u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>RCT dot. porównania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) vs placebo (PLC): 7 badań – Stiehl 1994, Beuers 1992, De Maria 1996, Lindor 1997, Lindor 2009, Mitchell 2001, Olsson 2005</p> <p>Autorzy ocenili, iż ogólnie badania charakteryzowały się wysoką</p> | <p>Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy badań RCT – UDCA vs PLC.</p> <p>Śmiertelność – 7 badań</p> <p>RR = 1,04 (95% CI (0,04; 2,35)), $I^2 = 0\%$</p> <p>Nie wykazano IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu w grupie badanej vs gr. kontrolna.</p> <p>Konieczność przeprowadzenia przeszczepienia wątroby – 4 badania</p> <p>RR = 1,22 (95% CI (0,7; 2,12)), $I^2 = 0\%$</p> <p>Nie wykazano IS różnic w zakresie konieczności przeprowadzenia przeszczepienia wątroby w obu grupach.</p> <p>Objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Współczynnik słabości – 2 badania: SMD = -0,13 (95% CI (-0,59; 0,33)) Występowanie świądu – 2 badania: SMD = -0,18 (95% CI (-0,64; 0,28)) Pogorszenie u pacjentów symptomatycznych, lub wystąpienie nowych objawów u pacjentów bezobjawowych – 3 badania: RR = 1,07 (95% CI (0,33; 3,44)) <p>Metaanaliza badań nie wykazała IS różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie występowania słabości, świądu i pogorszenia objawów lub wystąpienia nowych objawów.</p> <p>Występowanie nowotworu dróg żółciowych</p> <p>RR = 0,61 (95% CI (0,21; 1,79))</p> <p>Ryzyko wystąpienia nowotworu dróg żółciowych w grupie pacjentów stosujących UDCA było NS niższe niż w grupie stosujących PLC.</p> |

| Źródło | Metodyka | Wyniki |
|---|---|---|
| | <p>jakością metodologiczną (ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego według Cochrane).</p> | <p>Badania biochemiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom fosfatazy zasadowej (ALP) – 5 badań: WMD = -382,7 IU/L (95% CI (-594,0; -171,0)) Poziom gamma-glutamylotransferazy (GGT) – 2 badania: WMD = -259,7 IU/L (95% CI (-314,8; -204,5)) Poziom bilirubiny – 4 badania: WMD = -0,62 mg/dl (95% CI (-1,06; -0,17)) Poziom aminotransferaza alaninowa (ALT) – 2 badania: WMD = -58,1 IU/L (95% CI (-65,8; -50,37)) Poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) – 2 badania: WMD = -44,77 IU/L IU/L (95% CI (-70,09; -19,45)) <p>Wykazano IS poprawę wyników parametrów biochemicznych u pacjentów stosujących UDCA w porównaniu z pacjentami z grup PLC.</p> <p>Nie wykazano IS różnic w zakresie pogorszenia zmian histologicznych występujących w wątrobie (3 badania) oraz zmian zapalnych ocenianych w biopsji (2 badania), a także zmian cholangiograficznych (2 badania).</p> <p>Zdarzenia niepożądane – biegunka – 3 badania RR = 1,13 (95% CI (0,24; 5,39))</p> <p>Zdarzenia niepożądane w postaci biegunki występowały nieistotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących UDCA.</p> <p>Przeprowadzona w ramach przeglądu analiza wrażliwości, uwzględniająca trzy badania, w których stosowano wysokie dawki UDCA nie wpłynęła na uzyskane powyżej wyniki.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Stosowanie UDCA wpłynęło na poprawę wyników biochemicznych, nie wpłynęło natomiast na poprawę przeżycia, objawów lub zmniejszenie konieczności przeprowadzania przeszczepienia wątroby. Dodatkowo stosowanie wysokich dawek UDCA (28-30 mg/kg/dzień) w jednym wielośrodkowym RCT wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i zdarzeń niepożądanych. Klinicyści powinni zachować ostrożność podczas stosowania wysokich dawek UDCA u pacjentów z PSC.</p> |
| <p>Poroprat 2011 <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i></p> | <p>Metodyka: Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych z metaanalizą.</p> <p>Cel opracowania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasów żółciowych u pacjentów z PSC.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, <i>The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trial Register</i>, <i>The Cochrane Library</i>, <i>Science Citation Index Expanded</i> – do października 2010 r.</p> <p>Kryteria selekcji: Randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie kwasów żółciowych w dowolnej dawce i bez względu na czas leczenia z</p> | <p>RCT dotyczące porównania UDCA vs PLC</p> <p>Śmiertelność – 8 badań (Stiehl 1994, Beuers 1992, Lo 1992, De Maria 1996, Lindor 1997, Lindor 2009, Mitchell 2001, Olsson 2005) RR = 1,00 (95% CI (0,46; 2,20)), I² = 0%</p> <p>Metaanaliza ośmiu badań nie wykazała IS różnic w zakresie występowania zgonów w grupie stosującej UDCA vs PLC.</p> <p>Niepowodzenie terapii – 4 badania (Lindor 1997, Mithcell 2001, Olsson 2005, Lindor 2009) RR = 1,22 (95% CI (0,91; 1,64))</p> <p>Niepowodzenie terapii występowało nieistotnie statystycznie częściej w grupie stosującej UDCA.</p> <p>Jakość życia – 1 badanie (Olsson 2005) Komponent dotyczący jakości życia związanej z funkcjonowaniem fizycznym MD = -0,80 (95% CI (-3,19; 1,59))</p> |

| Źródło | Metodyka | Wyniki |
|--|---|---|
| | <p>placebo, brakiem interwencji lub inną interwencją bez względu na występowanie zaślepienia, języki i status publikacji.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>RCT dot. porównania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) vs placebo (PLC): 8 badań – Stiehl 1994, Beuers 1992, Lo 1992, De Maria 1996, Lindor 1997, Lindor 2009, Mitchell 2001, Olsson 2005</p> <p>Wszystkie badania wiązały się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego według Cochrane.</p> | <p>Komponent dotyczący jakości życia związanej z funkcjonowaniem psychicznym MD = -0,20 (95% CI (-2,69; 2,29))</p> <p>W badaniu Olsson 2005 nie zaobserwowano IS różnic w zakresie oceny jakości życia pacjentów leczonych UDCA vs PLC.</p> <p>Pogorszenie zmian histologicznych w wątrobie – 4 badania (Beuers 1992, de Maria 1996, Lindor 1997, Mitchell 2001) RR = 0,89 (95% CI (0,45; 1,74))</p> <p>W badaniu Mitchell 2001 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny histologicznej stanu zapalnego. W 3 badaniach (Stiehl 1994, de Maria 1996, Mitchell 2001) nie zaobserwowano IS różnic w zakresie zmian w obrazie cholangiograficznym.</p> <p>Objawy kliniczne – 3 badania (Stiehl 1994, Lindor 1997, Mitchell 2001) RR = 0,66 (95% CI (0,20; 2,19))</p> <p>Objawy kliniczne występowały NS rzadziej w grupie pacjentów z ramienia interwencji.</p> <p>Badania biochemiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom fosfatazy zasadowej (ALP) – 4 badania: MD = -506,7 IU/l (95% CI (-583,0; -430,0)) (redukcja o 45-67%) • Poziom gamma-glutamylotransferazy (GGT) – 2 badania: MD = -260 IU/l (95% CI (-315; -205)) (redukcja o 70-79%) • Poziom bilirubiny – 3 badania: MD = -14,6 µmol/l (95% CI (-18,7; -10,6)) (redukcja o 30-60%) • Poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) – 2 badania: WMD = -46 IU/l (95% CI (-77; -16)) (redukcja o 41-48%) <p>Metaanaliza badań, w których oceniano parametry biochemiczne wykazała IS korzystny wpływ stosowania UDCA na poziom ALP, GGT, AST i bilirubiny w porównaniu z PLC.</p> <p>Zdarzenia niepożądane – 6 badań RR = 1,10 (95% CI (0,76; 1,60))</p> <p>Metaanaliza sześciu badań nie wykazała IS różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali, iż nie odnaleźli wystarczających dowodów na poparcie lub odrzucenie możliwości stosowania kwasów żółciowych w leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Stosowanie kwasów żółciowych zdaje się mieć istotny wpływ na poprawę wyników biochemicznych wątroby. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie dalszych randomizowanych badań zanim kwasy żółciowe będą mogły być rekomendowane do stosowania w analizowanym wskazaniu.</p> |
| <p>Shi 2009 <i>Źródło finansowania: Chenguang Project Foundation for the Youth of Second Military Medical</i></p> | <p>Metodyka: Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych z metaanalizą.</p> <p>Cel opracowania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UDCA u pacjentów z PSC.</p> | <p>RCT dotyczące porównania UDCA vs PLC</p> <p>Metaanaliza włączonych badań wykazała brak IS różnicy w zakresie śmiertelności, przeszczepienia wątroby, śmierci i/ lub przeszczepienia wątroby, nowotworu dróg żółciowych (8 badań), zdarzeń niepożądanych (6 badań), zmian histologicznych (4 badania) i zmian w obrazie cholangiograficznym (3 badania).</p> <p>Stwierdzono trend w kierunku poprawy wyniku histologicznego w ramieniu UDCA (OR = 9,19 (95%</p> |

| Źródło | Metodyka | Wyniki |
|--|--|--|
| <p>University. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> | <p>Przeszukane bazy: Medline (1966 – styczeń 2009), Embase (1980 – styczeń 2009), The Cochrane Library (2008), Web of Science (1981 – styczeń 2009), PubMed (do stycznia 2009).</p> <p>Kryteria selekcji: Randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie UDCA z placebo lub aktywnym leczeniem.</p> <p>Włączone badania: RCT dot. porównania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) vs placebo (PLC): 8 badań – Stiehl 1994, Beuers 1992, Lo 1992, Bansi 1996, De Maria 1996, Lindor 1997, Mitchell 2001, Olsson 2005</p> <p>Badania oceniono w skali Jadada na 3 do 5 punktów.</p> | <p>CI (0,98, 86,15), p=0,05).</p> <p>Metaanaliza wykazała również trend w kierunku poprawy w badaniu histologicznym i w zakresie zmian w obrazie cholangiograficznym.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której uwzględniono 3 badania, w których stosowane były wysokie dawki UDCA (średnia dawka > 20 mg/kg/dobę). Analiza wykazała brak różnic w zdarzeniach klinicznych, zmianach histologicznych w wątrobie i zmianach w obrazie cholangiograficznym.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: UDCA może wpływać na poprawę parametrów biochemicznych świadczących o funkcji wątroby i wpływa na trend w kierunku poprawy wyników biopsji i cholangiografii. Nie ma natomiast wpływu na przeżycie bez konieczności wykonania przeszczepienia. Ocena wpływu na przeżycie pacjentów wymaga przeprowadzenia dużych badań RCT.</p> |

*Przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Othman 2012 ze względu na odrębne przedstawienie wyników RCT i nierandomizowanych CT.

7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Wszystkie przeglądy systematyczne włączone do analizy oparte są na 7-9 tych samych badaniach, w których stosowano różne dawki UDCA. W przeglądach Shi 2009 i Othman 2011 przeprowadzono analizę wrażliwości, polegającą na uwzględnieniu badań, w których stosowano wysokie dawki UDCA. Należy zaznaczyć, iż w przeglądzie Othman 2012 wskazano, iż stosowanie wysokich dawek UDCA (28-30 mg/kg/dzień) w jednym z analizowanych RCT (badanie wieloośrodkowe) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i zdarzeń niepożądanych. Jest to informacja zgodna z najnowszymi wytycznymi American College of Gastroenterology z 2015 r. Niemniej przeprowadzone metaanalizy nie umożliwiają określenia dokładnej dawki leku, jaką należy stosować w populacji docelowej.

W publikacji Zhu 2015 wskazano, iż z przeglądu wykluczano badania dotyczące pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i pacjentów w trakcie leczenia WZJG. W innych przeglądach nie wskazano takiego kryterium wykluczenia. Niemniej większość badań włączonych do metaanaliz nie wskazywała w kryteriach wyłączenia pacjentów z WZJG. Jedynie w badaniu Lindor 2009 z uczestnictwa w badaniu wyłączało pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, wymagających specyficznej terapii w okresie 3 miesięcy. Biorąc pod uwagę, iż WZJG u wielu pacjentów współwystępuje z PSC zasadnym wydaje się uzyskanie wyników porównań dla tej szczególnej grupy pacjentów. Niestety jak wskazano w przeglądzie Saffioti 2017 włączone do analizy badania nie umożliwiały dokonania takiej oceny w podgrupach.

W zakresie skuteczności leczenia pacjentów z PSC z zastosowaniem UDCA w przeglądach systematycznych wykazano jedynie IS wpływ leczenia na parametry biochemiczne świadczące o funkcji wątroby. Są to surogatowe punkty końcowe, których związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi nie został przedstawiony. Co więcej w badaniach nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności, jakości życia i zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów. Być może brak uzyskania istotnych statystycznie różnic może wynikać z małych grup pacjentów włączanych do badań – PSC stanowi chorobę rzadką. Największe badanie obejmowało łącznie 194 pacjentów. Ponadto pacjenci włączani do badań znajdowali się na różnym etapie zaawansowania choroby, co nie pozwala na ocenę, w jakim momencie lek mógłby być włączany do terapii.

Autorzy przeglądów włączali różną liczbę badań do metaanaliz dla poszczególnych punktów końcowych. Wprawdzie różnice te nie wpływają na ostateczne wyniki dokonanych syntez, jednakże mogą świadczyć o braku uwzględnienia znacznej heterogeniczności badań w niektórych przeglądach.

Należy również zauważyć, iż w przeglądach różnie oceniana jest jakość włączonych badań. W przeglądach systematycznych Cochrane (Saffioti 2017, Poroprat 2011) ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono w badaniach jako wysokie, natomiast w przeglądzie Zhu 2015 jako niskie. Biorąc pod uwagę jakość przeglądów Cochrane należy wskazać, iż ocena dokonana w ramach tych opracowań jest bardziej wiarygodna.

Zgodnie z polskimi wytycznymi z 2013 r. i europejskimi wytycznymi z 2009 r. UDCA może wpływać na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów jelita grubego u pacjentów z PSC, niemniej wnioski te wysnuto na podstawie dowodów niskiej jakości. Niniejsza analiza kliniczna została oparta na dowodach naukowych z najwyższego szczebla kwalifikacji doniesień, w których nie oceniano wpływu UDCA na ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego.

Ponadto ostatnie badanie włączone do przeglądów systematycznych zostało opublikowane w 2009 r., od tego czasu standard opieki nad pacjentem mógł ulec zmianie.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Prousan i Ursocam:

Według ChPL w badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki. Podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby bardzo rzadko występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha oraz nasilenie marskości wątroby, które ustępowało po odstawieniu leku. W bardzo rzadkich przypadkach podczas stosowania leku może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych i wystąpienia pokrzywki.

Na stronach URPL, EMA, FDA i WHO nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających w składzie kwas ursodeoksycholowy.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. obecnie refundowane są 2 leki zawierające kwas ursodeoksycholowy w ramach grupy limitowej 245.0, *Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy* i dostępne są dla pacjentów za odpłatnością wynoszącą 30%.

Tabela 7. Refundacja produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|----------------------------|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| Proursan, kaps., 250 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 5909991203924 | 81,00 | 85,05 | 95,98 | 74,77 | 30% | 43,64 |
| Ursocam, tabl., 250 mg | 100 szt. | 5909990414741 | 68,04 | 71,44 | 83,08 | 83,08 | | 24,92 |

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, nd – nie dotyczy

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ze względu na różnice w dawkach UDCA stosowanych w badaniach klinicznych w obliczeniach przyjęto jako dawkę dobową leku DDD według WHO wynoszącą 0,75 g. Należy zauważyć, iż jest to jedynie założenie, które może nie odpowiadać dawce stosowanej w praktyce w grupie pacjentów z PSC. Ze względu na wieloletni przebieg choroby przyjęto, iż pacjent stosować będzie lek przewlekle.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Liczebność populacji: min. 3266 – max. 4995 osób
- Dawkowanie: 0,75 g (3 kapsułki leku Proursan lub 3 tabletki leku Ursocam dziennie)
- Okres leczenia: 365,25 dni w roku
- Średni koszt ważony za DDD kwasu ursodeoksycholowego obliczono na podstawie danych dotyczących cen z Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 r. oraz danych DGL dotyczących udziału leków w rynku (średnia cena detaliczna za DDD wynosi 3,16 zł).
- Lek będzie dostępny dla pacjentów za odpłatnością wynoszącą 30%.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych roczne wydatki wyniosą ok. 3 mln zł przy przyjęciu minimalnych oszacowań dotyczących populacji i 4,5 mln zł przy przyjęciu maksymalnej liczebności populacji. Natomiast z perspektywy pacjenta koszty te wyniosą odpowiednio ok. 1,7 mln zł i 2,6 mln zł. Należy przy tym zauważyć, iż oszacowania populacji dokonane w niniejszej analizie obarczone są dużą niepewnością. W związku z faktem, iż u części pacjentów PSC przez pewien czas nie daje żadnych objawów, pacjenci ci mogą nie być świadomi choroby i nie podejmować prób leczenia.

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

| Wariant | Koszt dla płatnika publicznego [mln zł] | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [mln zł] |
|-----------|---|---|
| Minimalny | 2,97 | 1,69 |

| Wariant | Koszt dla płatnika publicznego [mln zł] | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy[mln zł] |
|-------------------|--|---|
| Maksymalny | 4,55 | 2,58 |

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.), pismem z dnia 23 października 2017 r. znak PLA.4604.732.2017.2.MB (data wpływu do AOTMiT 23.10.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- Kwas ursodeoksycholowy (*acidum ursodeoxycholicum*)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC).

Produkty lecznicze zawierające w składzie kwas ursodeoksycholowy nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu.

Problem zdrowotny

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis*, PSC) jest przewlekłym cholestatycznym schorzeniem wątroby, o niewyjaśnionej etiologii. Ze względu na zachorowalność w granicach 0,9 – 1,3 przypadków na 100 000 mieszkańców na świecie, należy do chorób rzadkich. PSC może prowadzić do marskości i niewydolności wątroby. Około połowa pacjentów po 10-15 latach od rozpoznania choroby wymaga przeprowadzenia przeszczepu wątroby. PSC współwystępuje z nieswoistymi zapaleniami jelit. Chorzy z pierwotnie stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zagrożeni są rozwojem dysplazji i raka okrężnicy. Obecnie brak jest skutecznego leczenia PSC.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na korzyści leczenia farmakologicznego, zalecane zaś interwencje tj. operacja endoskopowa i przeszczepienie wątroby, mogą zostać przeprowadzone u wybranego, nielicznego grona pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, postępowaniem jakie może zostać zastąpione przez kwasu ursodeoksycholowy w leczeniu PSC jest obserwacja pacjentów.

Analiza skuteczności

Do analizy klinicznej włączono 5 przeglądów systematycznych, obejmujących łącznie 9 randomizowanych badań klinicznych. Wyniki włączonych do raportu przeglądów wskazują, iż UDCA nie stanowi technologii bardziej skutecznej od placebo w zakresie redukcji śmiertelności, konieczności przeprowadzenia przeszczepienia wątroby, poprawy objawów i obrazu cholangiograficznego oraz ryzyka rozwoju nowotworów przewodów żółciowych. Uzyskane wyniki na korzyść analizowanej interwencji dotyczą jedynie surogatowych punktów końcowych – zmniejszenia poziomu ALP, AST, GGTP i bilirubiny, których związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi nie został wykazany w badaniach. Ograniczeniem analizy klinicznej jest również brak możliwości oceny skuteczności stosowania UDCA osobno w populacji, u której jednocześnie występuje WZJG i PSC. Przeprowadzona analiza nie umożliwia również potwierdzenia skuteczności stosowania UDCA u pacjentów z ryzykiem rozwoju nowotworu jelita grubego, ze względu na brak oceny tego punktu końcowego we włączonych do analizy przeglądach systematycznych.

Analiza bezpieczeństwa

We włączonych do analizy klinicznej przeglądach systematycznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego względem PLC. Jednak w jednym przeglądzie wskazano, iż wyższe dawki UDCA mogą się wiązać z wyższą śmiertelnością i większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Według ChPL do częstszych zdarzeń niepożądanych leku należy występowanie jasnych stolców lub biegunki. U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby bardzo rzadko występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha oraz nasilenie marskości wątroby, które ustępowało po odstawieniu leku.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje kliniczne 4 organizacji. Wszystkie wytyczne wskazują, iż obecnie brak jest ustalonego modelu postępowania farmakologicznego w PSC. Polskie wytyczne z 2013 r. i europejskie wytyczne

z 2009 r. wskazują na możliwość rozważenia stosowania UDCA u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego. Najnowsze amerykańskie wytyczne wskazują natomiast na ryzyko związane ze stosowaniem UDCA w dawce powyżej 28 mg/kg/dobę. Natomiast wcześniejsze amerykańskie wytyczne z 2010 r. nie rekomendują stosowania UDCA w PSC.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych roczne wydatki wyniosą ok. 3 mln zł przy przyjęciu minimalnych oszacowań dotyczących populacji i 4,5 mln zł przy przyjęciu maksymalnej liczebności populacji. Natomiast z perspektywy pacjenta koszty te wyniosą odpowiednio ok. 1,7 mln zł i 2,6 mln zł.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

10. Źródła

Przeglądy systematyczne

| | |
|---------------|--|
| Othman 2012 | Othman MO, Dunke berg J, Roy PK, Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A meta-analysis and systematic review, Arab Journal of Gastroenterology 13 (2012) 103–110 |
| Poroprat 2011 | Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Glud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD003626. |
| Saffioti 2017 | Saffioti F, Gurusamy KS, Hawkins N, Toon CD, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. |
| Shi 2009 | Shi J, Li z, Zeng X, et.al., Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials, Hepatology Research 2009; 39: 865–873 |
| Zhu 2015 | Zhu GQ, Shi KQ, Huang GQ, et.al., A network meta-analysis of the efficacy and side effects of udca-based therapies for primary sclerosing cholangitis, Oncotarget, vol. 6, no 29 |

Pozostałe publikacje

| | |
|-----------------|---|
| Habior 2010 | Habior A., Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych — rozpoznawanie i leczenie, Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 14–23 |
| Szczekliak 2016 | Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2016, 1102 –1104 |
| AMSTAR 2 | Shea BJ, Reeves B, Wells G, AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008 |

Wytyczne

| | |
|------------|---|
| PTG-E 2013 | Habior A, Hartleb M, Milkiewicz P i pozostali członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby — adaptacja wytycznych europejskich. Gastroenterologia Kliniczna 2013;5(1):5-39. |
| ACG 2015 | Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2015;110(5):646-59 |
| AASLD 2010 | Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010;51(2):660-78. |
| EASL 2009 | European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009;52:237-67. |

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2017 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1 | Search "Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] Sort by: [pubsolr12] | 3703 |
| 2 | Search (((Ursodeoxycholic[Title/Abstract]) OR Ursacholic[Title/Abstract]) OR Deoxyursocholic[Title/Abstract]) OR Ursodesoxycholic[Title/Abstract] | 4093 |
| 3 | Search acid[Title/Abstract] | 1424113 |
| 4 | Search (acid[Title/Abstract]) AND (((Ursodeoxycholic[Title/Abstract]) OR Ursacholic[Title/Abstract]) OR Deoxyursocholic[Title/Abstract]) OR Ursodesoxycholic[Title/Abstract]) | 4066 |
| 5 | Search (((((((((((((((((((UDCA[Title/Abstract]) OR ursodiol[Title/Abstract]) OR ursodeoxycholate[Title/Abstract]) OR Ursolvan[Title/Abstract]) OR Delursan[Title/Abstract]) OR Destolit[Title/Abstract]) OR Urdox[Title/Abstract]) OR Urso[Title/Abstract]) OR Ursobilane[Title/Abstract]) OR Ursochol[Title/Abstract]) OR Ursofalk[Title/Abstract]) OR Ursogal[Title/Abstract]) OR Ursolite[Title/Abstract]) OR Cholit-Ursan[Title/Abstract]) OR Cholofalk[Title/Abstract]) OR 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid[Title/Abstract]) OR 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid[Title/Abstract]) OR proursan[Title/Abstract]) OR biliepar[Title/Abstract]) OR ursocam[Title/Abstract]) OR ursopol[Title/Abstract]) OR Actigall[Title/Abstract]) OR ursoxyn[Title/Abstract]) OR Ursosan[Title/Abstract] | 2355 |
| 6 | Search 724L30Y2QR[Title/Abstract] Sort by: [pubsolr12] | 0 |
| 7 | Search 724L30Y2QR[Title/Abstract] Schema: all Sort by: [pubsolr12] | 0 |
| 8 | Search (("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]) OR ((acid[Title/Abstract]) AND (((Ursodeoxycholic[Title/Abstract]) OR Ursacholic[Title/Abstract]) OR Deoxyursocholic[Title/Abstract]) OR Ursodesoxycholic[Title/Abstract]))) OR (((((((((((((((((((UDCA[Title/Abstract]) OR ursodiol[Title/Abstract]) OR ursodeoxycholate[Title/Abstract]) OR Ursolvan[Title/Abstract]) OR Delursan[Title/Abstract]) OR Destolit[Title/Abstract]) OR Urdox[Title/Abstract]) OR Urso[Title/Abstract]) OR Ursobilane[Title/Abstract]) OR Ursochol[Title/Abstract]) OR Ursofalk[Title/Abstract]) OR Ursogal[Title/Abstract]) OR Ursolite[Title/Abstract]) OR Cholit-Ursan[Title/Abstract]) OR Cholofalk[Title/Abstract]) OR 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid[Title/Abstract]) OR 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid[Title/Abstract]) OR proursan[Title/Abstract]) OR biliepar[Title/Abstract]) OR ursocam[Title/Abstract]) OR ursopol[Title/Abstract]) OR Actigall[Title/Abstract]) OR ursoxyn[Title/Abstract]) OR Ursosan[Title/Abstract]) | 5544 |
| 9 | Search (primary[Title/Abstract]) AND Sclerosing[Title/Abstract] | 5007 |
| 10 | Search (Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract] | 12966 |
| 11 | Search (((primary[Title/Abstract]) AND Sclerosing[Title/Abstract])) AND ((Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract]) | 4328 |
| 12 | Search Sclerosing[Title/Abstract] | 15323 |
| 13 | Search (Sclerosing[Title/Abstract]) AND ((Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract]) | 5425 |
| 14 | Search "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] Sort by: [pubsolr12] | 3416 |
| 15 | Search ("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR (((primary[Title/Abstract]) AND Sclerosing[Title/Abstract])) AND ((Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract])) | 5394 |
| 16 | Search (((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR (((primary[Title/Abstract]) AND Sclerosing[Title/Abstract])) AND ((Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract]))) OR ((Sclerosing[Title/Abstract]) AND ((Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract]))) | 6043 |
| 17 | Search (((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]) OR (((primary[Title/Abstract]) AND Sclerosing[Title/Abstract])) AND ((Cholangitis[Title/Abstract]) OR Cholangitides[Title/Abstract]))) AND (((("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh]) OR ((acid[Title/Abstract]) AND (((Ursodeoxycholic[Title/Abstract]) OR Ursacholic[Title/Abstract]) OR Deoxyursocholic[Title/Abstract]) OR Ursodesoxycholic[Title/Abstract]))) OR (((((((((((((((((((UDCA[Title/Abstract]) OR ursodiol[Title/Abstract]) OR ursodeoxycholate[Title/Abstract]) OR Ursolvan[Title/Abstract]) OR Delursan[Title/Abstract]) OR Destolit[Title/Abstract]) OR Urdox[Title/Abstract]) OR Urso[Title/Abstract]) OR Ursobilane[Title/Abstract]) OR Ursochol[Title/Abstract]) OR Ursofalk[Title/Abstract]) OR Ursogal[Title/Abstract]) OR Ursolite[Title/Abstract]) OR Cholit-Ursan[Title/Abstract]) OR Cholofalk[Title/Abstract]) OR 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid[Title/Abstract]) OR 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid[Title/Abstract]) OR proursan[Title/Abstract]) OR | 536 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| | biliepar[Title/Abstract]) OR ursocam[Title/Abstract]) OR ursopol[Title/Abstract]) OR Actigall[Title/Abstract]) OR ursoxyn[Title/Abstract]) OR Ursosan[Title/Abstract])) | |

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2017 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1 | exp ursodeoxycholic acid/ | 11149 |
| 2 | Ursodeoxycholic.ab,kw,ti. | 5266 |
| 3 | Ursacholic.ab,kw,ti. | 0 |
| 4 | Deoxyursocholi.ab,kw,ti. | 0 |
| 5 | Ursodesoxycholic.ab,kw,ti. | 130 |
| 6 | Deoxyursocholic.ab,kw,ti. | 0 |
| 7 | 2 or 3 or 5 or 6 | 5385 |
| 8 | acid.ab,kw,ti. | 1393043 |
| 9 | 7 and 8 | 5351 |
| 10 | UDCA.ab,kw,ti. | 2809 |
| 11 | ursodiol.ab,kw,ti. | 311 |
| 12 | ursodeoxycholate.ab,kw,ti. | 318 |
| 13 | Ursolvan.ab,kw,ti. | 8 |
| 14 | Delursan.ab,kw,ti. | 1 |
| 15 | Destolit.ab,kw,ti. | 1 |
| 16 | Urdox.ab,kw,ti. | 0 |
| 17 | Urso.ab,kw,ti. | 89 |
| 18 | Ursobilane.ab,kw,ti. | 1 |
| 19 | Ursochol.ab,kw,ti. | 3 |
| 20 | Ursofa k.ab,kw,ti. | 29 |
| 21 | Ursogal.ab,kw,ti. | 0 |
| 22 | Ursolite.ab,kw,ti. | 2 |
| 23 | Cholit-Ursan.ab,kw,ti. | 0 |
| 24 | Cholofa k.ab,kw,ti. | 0 |
| 25 | 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid.ab,kw,ti. | 0 |
| 26 | 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid.ab,kw,ti. | 0 |
| 27 | prousan.ab,kw,ti. | 0 |
| 28 | biliepar.ab,kw,ti. | 0 |
| 29 | ursocam.ab,kw,ti. | 0 |
| 30 | ursopol.ab,kw,ti. | 0 |
| 31 | Actigall.ab,kw,ti. | 18 |
| 32 | ursoxyn.ab,kw,ti. | 0 |
| 33 | Ursosan.ab,kw,ti. | 25 |
| 34 | 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 | 3487 |
| 35 | 1 or 9 or 34 | 12075 |
| 36 | exp primary sclerosing cholangitis/ | 7001 |
| 37 | primary.ab,kw,ti. | 1592849 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---------------------------|-----------------|
| 38 | sclerosing.ab,kw,ti. | 16930 |
| 39 | 37 and 38 | 7321 |
| 40 | Cholangitis.ab,kw,ti. | 17427 |
| 41 | Cholangitides.ab,kw,ti. | 9 |
| 42 | 40 or 41 | 17430 |
| 43 | 39 and 42 | 6455 |
| 44 | 36 or 43 | 8488 |
| 45 | 35 and 44 | 1423 |
| 46 | exp animal/ | 19351308 |
| 47 | exp nonhuman/ | 4863498 |
| 48 | exp human/ | 16040072 |
| 49 | 46 or 47 | 20635822 |
| 50 | 45 and "human" [Subjects] | 1349 |

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2017 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees | 76 |
| #2 | primary:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 149760 |
| #3 | sclerosing:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 726 |
| #4 | #2 and #3 | 257 |
| #5 | cholangitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 678 |
| #6 | cholangitides:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #7 | #5 or #6 | 678 |
| #8 | #4 and #7 | 195 |
| #9 | #1 or #8 | 203 |
| #10 | MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees | 405 |
| #11 | Ursodeoxycholic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 980 |
| #12 | Ursacholic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #13 | Ursodesoxycholic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 16 |
| #14 | acid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 83913 |
| #15 | #11 or #12 or #13 | 988 |
| #16 | #15 and #14 | 986 |
| #17 | udca:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 538 |
| #18 | ursodiol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 47 |
| #19 | ursodeoxycholate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5 |
| #20 | Ursolvan:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 |
| #21 | Urso:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 22 |
| #22 | Ursobilane:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #23 | Ursochol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #24 | Ursofa k:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 4 |
| #25 | Ursolite:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #26 | 3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #27 | 3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #28 | Actigall:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3 |
| #29 | Ursosan:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 2 |
| #30 | #10 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 | 1058 |
| #31 | #9 and #30 | 80 |

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

