



IGNORANTIA NOCET

Ocaliva[®] (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa 04.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 04.08.2022 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.20.2022.ML.6. Pierwotnie analiza została zakończona 20 grudnia 2019 r. W ramach uzupełnienia do APD zaktualizowano zgodnie z uzgodnionym w trakcie trwania procesu refundacyjnego programem lekowym.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; ⊗ Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; ⊗ Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy; ⊗ Opis badań wtórnych włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; ⊗ Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy; ⊗ Opis badań wtórnych włączonych do analizy; ⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; ⊗ Opis punktów końcowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	28
2. Metodyka.....	28
3. Przegląd systematyczny	30
3.1. Źródła danych	30
3.2. Selekcja odnalezionych badań	31
3.1. Ocena jakości badań.....	31
3.2. Strategia wyszukiwania	32
3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	33
3.4. Badania włączone	36
3.4.1. Opracowania wtórne	38
3.4.2. Badania pierwotne	38
3.4.3. Dodatkowe publikacje	46
3.4.4. Punkty końcowe	47
3.5. Ekstrakcja danych	71
3.6. Ocena jakości informacji	73
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	77
3.8. Ocena skuteczności OCA+BSC względem PLC+BSC na podstawie badań randomizowanych	81

3.8.1. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	81
3.8.2. Aktywność ALP	85
3.8.3. Pozostałe parametry biochemiczne	88
3.8.4. Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie.....	93
3.8.5. Elastografia	98
3.8.6. Jakość życia.....	98
3.8.7. Ocena zmian histopatologicznych	100
3.9. Ocena skuteczności OCA+BSC względem PLC+BSC na podstawie przedłużenia badań randomizowanych <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i>	106
3.9.1. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	107
3.9.2. Aktywność ALP	108
3.9.3. Pozostałe parametry biochemiczne	109
3.9.4. Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby	112
3.10. Ocena skuteczności OCA względem PLC na podstawie badania randomizowanego <i>Kowdley 2018</i>	113
3.10.1. Aktywność ALP	113
3.10.2. Pozostałe parametry biochemiczne	115
3.10.3. Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie.....	117
3.10.4. Jakość życia.....	118
3.11. Ocena skuteczności OCA+BSC na podstawie przedłużenia badania randomizowanego <i>Kowdley 2018</i>	119
3.11.1. Aktywność ALP i pozostałych parametrów biochemicznych	119

3.12. Ocena skuteczności OCA+BSC na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej	121
3.12.1. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy według badania <i>POISE</i>	123
3.12.2. Aktywność ALP	125
3.12.3. Pozostałe parametry biochemiczne	128
3.12.4. Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie.....	134
3.12.5. Elastografia	135
3.12.6. Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby	136
3.13. Ocena bezpieczeństwa OCA+BSC względem PLC+BSC na podstawie badań randomizowanych	137
3.13.1. Zgony	137
3.13.2. Zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z badanym lekiem	138
3.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	138
3.13.4. Zdarzenia niepożądane.....	149
3.13.5. Ocena świądu	158
3.14. Ocena bezpieczeństwa OCA+UDCA na podstawie przedłużenia badań randomizowanych <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i>	159
3.14.1. Zgony	160
3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	160
3.14.3. Zdarzenia niepożądane.....	164
3.14.4. Ocena świądu	168

3.14.5. Masa ciała.....	169
3.15. Ocena bezpieczeństwa OCA względem PLC na podstawie badania randomizowanego.....	169
3.15.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	170
3.15.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).....	170
3.15.3. Ocena świądu	174
3.16. Ocena bezpieczeństwa OCA+BSC na podstawie przedłużenia badania randomizowanego <i>Kowdley 2018</i>	174
3.16.1. Zdarzenia niepożądane.....	174
3.17. Ocena bezpieczeństwa OCA na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej	176
3.17.1. Zgony.....	177
3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	177
3.17.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	178
3.17.4. Zdarzenia niepożądane.....	179
3.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	182
3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	184
3.19.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	184
3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	185
3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA	188
3.19.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez EMA i URPL.....	192

3.19.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP) EMA	192
3.19.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	193
3.19.7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	194
4. Ograniczenia.....	196
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	198
6. Dyskusja.....	210
7. Załączniki	214
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	214
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	217
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	218
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	219
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	222
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	225
7.6.1. Badanie <i>POISE</i>	225
7.6.2. Badanie <i>Hirschfield 2015</i>	231
7.6.3. Badanie <i>Kowdley 2018</i>	235
7.6.4. Badanie <i>D'Amato 2021</i>	238
7.6.5. Badanie <i>Gomez 2021</i>	240
7.6.6. Badanie <i>Roberts 2020</i>	242
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	246

7.8. Skale oceny jakości badań	251
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	259
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	260
8. Spis tabel	262
9. Spis rysunków	269
10. Bibliografia.....	270

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5D	ang. <i>5-D Itch Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny świądu składający się z 5 domen
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> – Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AIH	ang. <i>autoimmune hepatitis</i> – autoimmunologiczne zapalenie wątroby
ALBI	ang. <i>albumin-bilirubin score</i> – wskaźnik stężenia albumin i bilirubin w surowicy krwi
AMA	ang. <i>anti-mitochondrial antibodies</i> – przeciwciała przeciwmitochondrialne
ANA	ang. <i>antinuclear antibodies</i> – przeciwciała przeciwjądrowe
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APRI	ang. <i>AST to platelet ratio index</i> – wskaźnik stosunku AspAT do płytek krwi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CK-18	ang. <i>cytokeratin-18</i> – cytokeratyna 18
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPT	ang. <i>Child-Turcotte-Pugh score</i> – wynik w skali Child-Turcotte-Pugh
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
DSC	ang. <i>Drug Safety Communication</i> – komunikat bezpieczeństwa
EASL	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> – Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą
EE	ang. <i>efficacy evaluable</i> – skuteczność możliwa do oceny
ELF	ang. <i>enhanced liver fibrosis</i> – wskaźnik włóknienia wątroby
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FAERS	ang. <i>FDA's Adverse Event Reporting System</i> – system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGF-19	ang. <i>fibroblast growth factor-19</i> – czynnik wzrostu fibroblastów
FIB-4	ang. <i>fibrosis index based on the four factors</i> – kalkulator oceny stopnia zwłóknienia wątroby w oparciu o 4 czynniki: wiek chorego, wartość AspAT, wartość AlAT i liczbę płytek krwi
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GGT	ang. <i>gamma-glutamyl transferase</i> – gamma-glutamylotranspeptydaza
HA	ang. <i>hyaluronic acid</i> – kwas hialuronowy
HDL	ang. <i>High Density Lipoprotein</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartyłowy
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IS	istotność statystyczna
ISRCTN	ang. <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number</i> – międzynarodowy rejestr randomizowanych badań klinicznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kPa	kilopaskal
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LSM	ang. <i>Least Square Mean</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>Least Squares Means Difference</i> – średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów
LOCF	ang. <i>Observation Carried Forward</i> – metoda ekstrapolacji danych z ostatniej obserwacji
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MELD	ang. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> – model schyłkowej niewydolności wątroby
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MCID	ang. <i>Minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>overall cohort</i> – populacja chorych ogółem
OCA	ang. <i>obeticholic acid</i> – kwas obetycholowy
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
P3NP	ang. <i>procollagen-3 N terminal peptide</i> – N-końcowy peptyd prokolagenu-3
PBC	ang. <i>Primary Biliary Cholangitis</i> – pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych
PBC-40	ang. <i>Primary biliary cholangitis-40</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na PBC
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PLC	placebo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
Q1	ang. <i>Quartile 1</i> – kwartył 1,
Q3	ang. <i>Quartile 3</i> – kwartył 3
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
SE	ang. <i>Standard Error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short-Form Health Survey-36</i> – Krótki Kwestionariusz do Badania Zdrowia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – Plan Zarządzania Ryzykiem
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIMP-1	ang. <i>tissue inhibitor of metalloproteinase-1</i> – tkankowy inhibitor metaloproteiny-1
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UDCA	ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> – kwas ursodeoksycholowy
U/l	ang. <i>units per litre</i> – jednostki na litr
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ocaliva® (kwas obetycholowy, OCA) stosowanego w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Saffioti 2017, Suraweera 2017, Gao 2021, Kulkarni 2021* oraz *Li 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania randomizowane, podwójnie zaślepione mające na celu ocenę OCA względem zdefiniowanego komparatora:

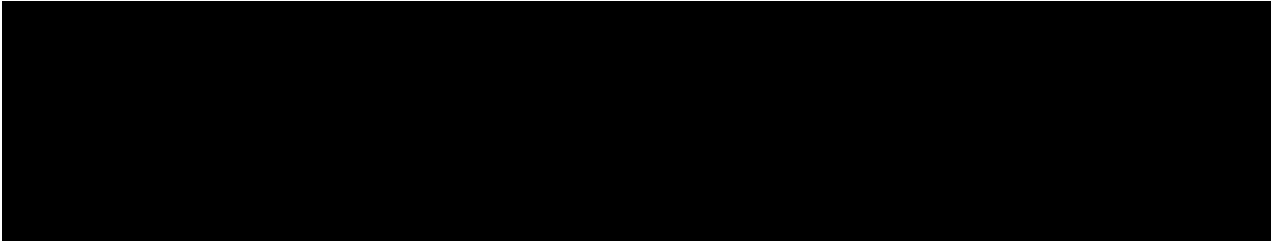
- ⊕ badanie *POISE* (publikacja *Nevens 2016*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA stosowanego w dawce 10 mg lub z dostosowywaniem dawki (5 mg zwiększane do 10 mg w 6. miesiącu w zależności od odpowiedzi terapeutycznej/tolerancji) względem placebo (PLC). W obu grupach chorzy pomogli kontynuować stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jak również stosować leki przeciwświądowe. W związku z powyższym można uznać, że komparator odpowiada temu zdefiniowanemu dla analizowanego problemu zdrowotnego;
 - ⊕ badanie *Hirschfield 2015*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA stosowanego w dawce 10, 25 lub 50 mg względem PLC. W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. W badaniu wszyscy chorzy stosowali
-

kwasy ursodeoksycholowe w różnych dawkach jak również mogli stosować leki przeciw świądowi, w związku z czym komparator należy uznać za zgodny ze zdefiniowanym.

- ⊕ badanie *Kowdley 2018*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OCA w monoterapii względem PLC (po ukończeniu etapu zaślepionego badania 42,9% chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z opinią badacza). W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. Badanie to umożliwia ocenę skuteczności leku stosowanego w monoterapii, które to zastosowanie jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Chorzy mogli dodatkowo stosować leki przeciwświądowe.

W analizie uwzględniono wyniki zarówno dla etapów zaślepionych, jak i otwartych przedłużeń ww. badań (w tym dane z publikacji *Trauner 2019*, *Bowlus 2020* i publikacji *EMA 2016*).

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego.



Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych, publikacje *Nevens 2016*, *Kowdley 2018*, *Hirschfield 2015* stanowią wiarygodne źródło danych dla populacji chorych na PBC uwzględnionej w raporcie i uzasadnione jest wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności i bezpieczeństwa OCA w populacji docelowej.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej analizowanej interwencji, tj. badania obserwacyjne *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*. Badania *D'Amato 2021* i *Roberts 2020* były badaniami retrospektywnymi, natomiast badanie *Gomez 2021* było badaniem prospektywnym. Wszystkie 3 badania cechowały się wysoką wiarygodnością.

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Skuteczność kliniczna

OCA+BSC vs PLC+BSC

Etap podwójnie zaślepiony

W ramach analizy skuteczności w ocenie częstości występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego odnotowano **istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA 5-10 mg** (ok. 46% chorych) oraz OCA 10 mg (ok. 47% chorych) względem PLC (ok. 10% chorych) w okresie 12 miesięcy. Znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej stwierdzono również dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy. Niskie wartości NNT¹ świadczą o dużej sile interwencji.

Przedstawione w publikacji *EMA 2016* analiza pomocnicza i analiza wrażliwości dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OCA 5-10 mg i OCA 10 mg a PLC na korzyść grup badanych.

Również analiza złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego chorych z grupy OCA 5-10 mg w podziale na podgrupy według zwiększenia lub braku zwiększenia dawki po 6 miesiącach badania oraz w subpopulacjach chorych z normalną funkcją nerek, z łagodną niewydolnością nerek oraz u chorych na PBC o ciężkim nasileniu wykazała istotne statystyczne różnice na korzyść interwencji badanej.

W analizie zmian aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) względem wartości początkowych w badaniach *POISE* oraz *Hirschfield 2015* stwierdzono znamienne statystycznie różnice świadczące o przewadze interwencji badanej względem kontrolnej, zarówno w odniesieniu do zmian bezwzględnych, jak i procentowych.

¹ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Zaobserwowano znamienne statystycznie bezwzględną i względną redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych w obu podgrupach OCA 5-10 mg (zwiększenie lub brak zwiększenia dawki po 6 miesiącach badania) zarówno po 6 miesiącach, jak i po 12 miesiącach badania.

W badaniu POISE istotnie statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie PLC występowała $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ i $\geq 40\%$ redukcja aktywności ALP. Różnice te odnotowano zarówno dla okresu obserwacji 6 miesięcy, jak i dla 12 miesięcy. Uzyskane wartości NNT (2-4) świadczą o dużej sile interwencji. **Również w czasie 3 miesięcy badania Hirschfield 2015, 10%, 20% i 40% redukcja aktywności ALP występowała istotnie statystycznie częściej w grupie OCA 10 mg niż w grupie PLC.** Uzyskane wartości NNT (2-5) świadczą o dużej sile interwencji.

W badaniu POISE istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grup OCA względem PLC odnotowano także w przypadku oceny zmian w aktywności/stężeniu parametrów biochemicznych takich jak aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginowa (AspAT), gamma-glutamylotranspeptydaza (GGT), bilirubina całkowita oraz bilirubina sprzężona, zarówno w 6., jak i 12. miesiącu badania. Wyjątek stanowiła jedynie ocena procentowej zmiany stężenia bilirubiny całkowitej w okresie obserwacji równym 6 miesięcy dla OCA 10 mg oraz ocena zmian stężenia albumin w grupach OCA 5-10 mg, OCA 10 mg, gdzie zaobserwowano podobne wartości jak w grupie PLC.

Zarówno w 6., jak i 12. miesiącu odnotowano istotną statystycznie zmianę średniego stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych u chorych, u których w 6. miesiącu zwiększono dawkę OCA (przy czym stężenie w 6. i 12. miesiącu było podobne – odpowiednio 9,6 i 9,9 $\mu\text{mol/l}$). U chorych, u których zwiększono dawkę OCA odnotowano statystycznie znaczącą zmianę stężenia bilirubiny sprzężonej w 6. miesiącu ($p=0,0378$).

W populacji chorych na PBC o ciężkim nasileniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami badanymi a kontrolną na korzyść grup OCA w odniesieniu do zmian aktywności ALP oraz stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych.

W badaniu Hirschfield 2015 na podstawie raportowanych wartości parametrów biochemicznych w momencie zakończenia okresu trwania badania stwierdzono, iż mediana

aktywności AIAT w grupie OCA 10 mg mieściła się w granicy normy (wynosiła 27 U/l), a w grupie PLC aktywność AIAT znajdowała się na granicy normy (mediana 40 U/l). Różnica pomiędzy aktywnością AspAT w obu grupach była niewielka (OCA 10 mg: mediana 33 U/l, PLC: mediana 36 U/l), a obie wartości mieściły się w granicach normy. Nie odnotowano różnicy pomiędzy wartościami stężenia bilirubiny sprzężonej w grupie badanej i kontrolnej. Dużą różnicę median stwierdzono dla aktywności GGT. W momencie zakończenia 3-miesięcznego badania mediana dla tego parametru w grupie OCA 10 mg wynosiła 62 U/l co stanowi ok. 2-krotność górnej granicy normy (GGN), a mediana w grupie PLC wynosiła 141 U/l, co stanowi prawie 5-krotność GGN.

W badaniu *POISE* zarówno w czasie 6, jak i 12 miesięcy okresu obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie definiowanej według większości złożonych kryteriów w obu grupach OCA niż w grupie kontrolnej. Jednym wyjątkiem była odpowiedź na leczenie określona na podstawie kryteriów rotterdamskich, dla której nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, chociaż odsetek chorych z odpowiedzią był wyższy u chorych stosujących OCA niż PLC.

W badaniu *Hirschfield 2015* odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie złożonych wskaźników występowała istotnie statystycznie częściej w grupie OCA niż w PLC w przypadku definicji opartej na kryteriach paryskich I (w podgrupie chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania), kryteriach paryskich II, kryteriach Mayo II w wersji 1 oraz kryteriach Toronto I (u chorych ogółem oraz chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania).

W analizie wyników elastografii oraz jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza PBC-40 (w tym w zakresie zmiany wyników oceny świądu) u chorych na PBC w badaniu *POISE* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Otwarty etap przedłużony

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w etapie przedłużonym badania *POISE* w 12. miesiącu występował u około 55% i 58% chorych odpowiednio w grupach OCA 5-10 mg i OCA 10 mg i u około 41% chorych w grupie PLC, a w 18. miesiącu przedłużenia odpowiednio u 74%, 70% i 55% chorych. Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019*, złożony

pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *POISE* w 48. miesiącu okresu obserwacji wystąpił u 65 (51,2%) chorych stosujących terapię OCA+BSC.

W badaniu *POISE* chorzy, którzy w trakcie etapu zaślepionego otrzymywali OCA utrzymali redukcję aktywności ALP i stężenia bilirubiny, co oznacza utrzymanie trwałej odpowiedzi na leczenie w czasie 2 lat terapii. U chorych, którzy w etapie przedłużonym zmienili terapię z PLC na OCA, stwierdzono podobną skuteczność leczenia jak u chorych, którzy otrzymywali OCA w etapie zaślepionym.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy obserwacji aktywność ALP obniżyła się względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC średnio o 95,6 U/l (obniżenie średnio o około 29%). Według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiana ta była istotna statystycznie. Stężenie bilirubiny całkowitej i sprzężonej było generalnie ustabilizowane. W czasie 48 miesięcy stężenie bilirubiny całkowitej obniżyło się względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC średnio o 0,8 $\mu\text{mol/l}$. Według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,016). Zmiana stężenia dla bilirubiny sprzężonej po 28 miesiącach obserwacji nie była istotna statystycznie.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w badaniu *POISE* w czasie 48 miesięcy obserwacji u chorych stosujących OCA+BSC względem wartości początkowych obniżyło się także stężenie GGT, AIAT i AspAT (średnio odpowiednio o około 58%, 36% i 18%), a według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiany te były istotne statystycznie (p-wartość wynosiła <0,0001).

W chwili rozpoczęcia terapii OCA+BSC ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat oceniono na 20% w skali GLOBE (19,76% z korektą pod kątem wieku) oraz 5,99% w skali UK-PBC. Po maksymalnie 48 miesiącach terapii OCA+BSC wykazano redukcję ryzyka do 18,95% w skali GLOBE (16,14% z korektą pod kątem wieku) oraz do 4,45% w skali UK-PBC. Redukcja ryzyka względem wartości początkowych wynosiła 0,44% w skali GLOBE i 0,96% w skali UK-PBC (mediana).

OCA vs PLC

Etap podwójnie zaślepiony

W czasie 3 miesięcy badania wykazano **istotną statystycznie przewagę OCA względem PLC w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. procentowej zmiany aktywności ALP względem wartości z początku badania.** Zmiana ta wyniosła -53,9% w grupie badanej i -0,8% w grupie kontrolnej. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA względem PLC odnotowano także w przypadku zmiany aktywności ALP wyrażonej w U/l.

Odnotowano także istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii OCA w porównaniu z PLC odnośnie uzyskanych wartości ALP <2 x GGN, <1,67 x GGN, <1,5 x GGN oraz w zakresach normy, a także w przypadku redukcji aktywności ALP względem wartości początkowych o 10%, 20%, 40% i 60%. Niskie wartości NNT (od 2 do 4) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Zaobserwowano także znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące o przewadze terapii OCA względem placebo w przypadku zmian w aktywności GGT, AIAT i stężenia bilirubiny sprzężonej. W grupie OCA odnotowano także redukcję aktywności AspAT, jednakże różnice między OCA a PLC nie były istotne statystycznie.

W badaniu *Kowdley 2018* oceniano także odpowiedź na leczenie na podstawie złożonych wskaźników uwzględniających dane wartości parametrów biochemicznych (np. aktywność ALP, czy stężenie bilirubiny). Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść stosowania OCA względem PLC zaobserwowano w przypadku oceny na podstawie kryteriów Toronto I (NNT=4), Toronto II (NNT=3), Toronto III (NNT=4), Toronto IV (NNT=3) i kryteriów barcelońskich (NNT=2). Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów paryskich I był większy w grupie badanej (65,0%) niż kontrolnej (47,8%), jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza PBC-40 wykazała istotne statystycznie różnice między grupami świadczące o przewadze OCA względem PLC w odniesieniu do oceny domeny analizującej zmęczenie. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku oceny za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz dla pozostałych domen kwestionariusza PBC-40.

Otwarty etap przedłużony

Podczas etapu otwartego badania *Kowdley 2018* zmiany wartości ALP, AIAT, AspAT, GGT oraz stężenie bilirubiny sprzężonej utrzymały się aż do 6. roku okresu obserwacji u chorych, którzy kontynuowali terapię OCA.

Ocena skuteczności OCA+BSC na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Analizę skuteczności kwasu obetycholowego w populacji chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przeprowadzono także na podstawie dodatkowych badań obserwacyjnych: *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*.

W badaniach obserwacyjnych *oceniano* złożony pierwszorzędowy punkt końcowy według kryteriów badania *POISE*. W badaniu *D'Amato 2021* dla populacji chorych ogółem odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami z badania *POISE* odnotowano u 42,9% chorych leczonych OCA. Natomiast w podgrupie chorych bez marskości wątroby odpowiedź na leczenie według kryteriów *POISE* raportowano u 49,2% chorych. W badaniu *Roberts 2020* 43% chorych osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy do 19 miesiąca terapii.

W badaniu *Gomez 2021* w 12-miesięcznym okresie obserwacji występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego odnotowano u 29,5% chorych. Niższy odsetek chorych z odpowiedzią może być spowodowany bardziej przeleczoną populacją, tj. 20% populacji badanej było po niepowodzeniu zarówno UDCA, jak i fibratów.

W badaniu *D'Amato 2021* w populacji chorych ogółem raportowano zmniejszenie o 32,3% aktywności ALP względem wartości początkowych. Zbliżony wynik odnotowano również w podgrupie chorych bez marskości wątroby. W badaniu *Roberts 2020* odnotowano istotną statystycznie redukcję średniej aktywności ALP zarówno w 12., jak i w 15. miesiącu badania. Dla podgrupy chorych spełniających kryteria włączenia do badania *POISE* i chorych ze sztywnością wątroby wynoszącą < 16,9 kPa zaobserwowana redukcja aktywności ALP po 12 miesiącach leczenia OCA wynosiła odpowiednio 70 U/l i 67 U/l. Istotny statystycznie spadek aktywności ALP (-81,3 U/l) względem wartości wyjściowej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano również w kohorcie badania *Gomez 2021*.

Wśród 17 chorych z badania *Roberts 2020*, którzy spełnili kryteria włączenia do badania *POISE*, co najmniej 15% redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych

odnotowano w przypadku 10 chorych (58,8%), 3 (17,6) chorych uzyskało wynik w granicach normy, a dla 6 (35,3%) chorych był on niższy od 1,67 x GGN.

W 12-miesięcznym okresie obserwacji badania *D'Amato 2021* w populacji ogółem odnotowano zmniejszenie aktywności AIAT o 31,4% względem wartości początkowych. Natomiast zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowych wyniosło 11,2%. Zmiana aktywności AIAT i stężenia bilirubiny względem wartości początkowych w podgrupie chorych bez marskości wątroby była spójna z wynikami dla populacji ogółem.

W badaniach *Gomez 2021* oraz *Roberts 2020* średnie wartości AIAT i AspAT uległy istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych podczas terapii OCA.

Bezpieczeństwo

OCA+BSC vs PLC+BSC

Etap podwójnie zaślepiiony

W badaniu *POISE* w grupie OCA 5-10 mg stwierdzono jeden zgon, którego przyczyną było zaostrzenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca oraz choroba niedokrwienna serca. W badaniu *Hirschfield 2015* nie odnotowano żadnych zgonów.

W badaniu *Hirschfield 2015* odnotowano **zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z badanym lekiem u 74% chorych w grupie OCA 10 mg i u 58% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie**. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono znamienne statystycznie różnicę na korzyść interwencji kontrolnej w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (porównanie OCA 5-10 mg względem PLC).

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *POISE* stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie ciężkiej niestrawności w grupie PLC niż w grupie OCA 10 mg oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie świądu w obu grupach OCA względem PLC. W badaniu *Hirschfield 2015* również zaobserwowano znamienne statystycznie częstsze występowanie świądu o ciężkim nasileniu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Na podstawie własnych obliczeń wykonanych w oparciu o dane z badania *POISE* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OCA i PLC w odniesieniu do zmiany wyników oceny świądu względem wartości początkowych i według kwestionariusza 5D. Według informacji podanych w publikacji znamieną statystycznie była jedynie różnica pomiędzy grupą OCA 10 mg badanymi i grupą kontrolną dla zmiany wyniku w skali VAS w 6 miesiącu.

Otwarty etap przedłużony

W badaniu *POISE* odnotowano jeden zgon (w czasie 12 miesięcy obserwacji i w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji). Zgon nastąpił po około 6 miesiącach od włączenia chorego do etapu przedłużonego w wyniku powikłań posocznicy związanej z zapaleniem wsierdza, które wystąpiło po zabiegu wymiany zastawki (w opinii personelu szpitala).

W czasie 12 miesięcy okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 14% chorych w etapie przedłużonym badania *POISE*. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczały się choroba zwyrodnieniowa stawów (5 chorych) i krwawienie z żyłaków przełyku (3 chorych). W czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 63 (32,6%) chorych.

W czasie 12 miesięcy okresu obserwacji wśród zdarzeń niepożądanych w badaniu *POISE* najczęściej obserwowano świąd (72% chorych), zmęczenie (26%), zapalenie nosogardzieli (23%), ból głowy (19%). Według danych wskazanych w publikacji *Trauner 2019*, w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (13,5%) chorych. Najczęściej u chorych występowały świąd (u 77,2% chorych), zmęczenie (u 32,6% chorych), zapalenie nosogardzieli (u 26,4% chorych), zakażenie dróg moczowych (u 23,3% chorych), ból stawów i ból głowy (każde u 22,3% chorych). Jak wskazano w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy okresu obserwacji w badaniu *POISE*, z powodu świądu udział w badaniu przerwało około 4% chorych.

W badaniu *Hirschfield 2015* również najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym był świąd (87% chorych), a następnie bezsenność, zakażenie górnych dróg oddechowych i zmęczenie (po 13%).

Jak wskazali autorzy publikacji *Trauner 2019*, nasilenie świądu (oceniane w skali VAS) zwiększyło się w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia a następnie powróciło do wartości początkowej. W czasie trwania fazy przedłużonej obserwowano następnie nieznaczne zamiany nasilenia świądu. W maksymalnie 48. miesiącu obserwacji, u chorych stosujących OCA+BSC średnie nasilenie świądu oceniono w skali VAS na 24 pkt.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy obserwacji masa ciała nie zmieniła się znacząco względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC (średnia zmiana jedynie o 0,14 kg).

OCA vs PLC

Etap podwójnie zaślepiiony

W czasie 3 miesięcy badania u 1 (4,3%) chorego z grupy PLC i żadnego z chorych z grupy OCA odnotowano wysypkę, zaklasyfikowaną jako ciężkie zdarzenie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano ogółem u 90,0% chorych z grupy OCA i 91,3% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia był świąd – wystąpił on u 70,0% chorych z grupy OCA i 34,8% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Z kolei znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż OCA odnotowano występowanie nudności, które zaobserwowano u 17,4% chorych z grupy PLC i u żadnego chorego z grupy OCA.

Nasilenie świądu oceniano na podstawie skali VAS i kwestionariusza 5D. Wyższe wyniki odnotowano w przypadku chorych poddanych terapii OCA niż PLC, jednakże istotne statystycznie różnice między grupami zaobserwowano jedynie w przypadku oceny na podstawie skali VAS.

Otwarty etap przedłużony

Profil bezpieczeństwa podczas etapu przedłużonego badania *Kowdley 2018* był spójny z obserwowanym w trakcie etapu zaślepionego.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd obserwowany u 89,3% chorych. Jak wskazali autorzy badania, u 20 (71,4%) chorych zastosowano dodatkowe leki przeciw temu objawowi.

Ocena bezpieczeństwa OCA+BSC na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Analizę bezpieczeństwa kwasu obetycholowego w populacji chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przeprowadzono również na podstawie dodatkowych badań obserwacyjnych: *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*.

W badaniu *Gomez 2021* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród 6,7% chorych w populacji ogólnej. Natomiast w badaniu *D'Amato 2021* ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano 2,1% wśród chorych.

Leczenie OCA z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 17,3% chorych z badania *D'Amato 2021*, 17,2% z badania *Roberts 2020* oraz 11,7% z badania *Gomez 2021*. We wszystkich badaniach najczęstszą przyczyną przerwania leczenia OCA był świąd.

W badaniu *D'Amato 2021* najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd, który odnotowano u 27,2% chorych, przy czym pogorszenie występującego świądu wystąpiło u 6,3% chorych, a świąd de novo u 20,9% chorych. W kohorcie badania *Gomez 2021* u 35% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, wśród których prawie 32 % przypadków związane były ze świądem. Należy jednak zaznaczyć, że świąd 1. stopnia odnotowano u 24% chorych w momencie rozpoczęcia badania. Również w grupie chorych badania *Roberts 2020* świąd był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, występował u 40,6% chorych – połowa osób badanych zgłosiła jego pojawienie się, a połowa nasilenie już istniejącego problemu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały rzadko, u 3,1% chorych wystąpiły nudności, u 4,7% zaparcia a u 1 1,6% wzdęcia.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W dokumencie EMA 2016 podkreślono, iż u chorych na PBC występuje niezaspokojona potrzeba medyczna, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że aż do 50% chorych wykazuje niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub brak tolerancji UDCA. Rokowania w tej populacji są złe ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych. Chorzy ci mogą uzyskać korzyści ze stosowania OCA. Efekt terapeutyczny leku opiera się obecnie na ocenie zmian w parametrach biochemicznych. Mimo iż dostępne są ograniczone dane kliniczne (takie jak

wyniki histologii lub innych parametrów włóknienia wątroby), ustalono wystarczającą korelację pomiędzy aktywnością ALP i wynikami dotyczącymi funkcjonowania wątroby na podstawie wcześniejszego doświadczenia klinicznego z UDCA. Ponadto profil bezpieczeństwa OCA uznano za akceptowalny, a zdarzenia niepożądane są w większości przypadków możliwe do opanowania poprzez zastosowanie terapii wspomagających. **Stwierdzono zatem, że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla leku Ocaliva® w leczeniu chorych na PBC jest pozytywna.**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie włączonych publikacji można wnioskować, że profil bezpieczeństwa OCA jest spójny z przedstawionym w badaniach włączonych do analizy.

Zaburzeniami najczęściej występującymi podczas stosowania leku były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

W ww. źródłach zwrócono uwagę na działania niepożądane związane z czynnością wątroby, tj. zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, czy występowanie klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji wątroby. Wskazano, aby po rozpoczęciu leczenia objąć chorych obserwacją w kierunku progresji PBC z oceną laboratoryjną i kliniczną w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki, przy czym ściślejszą obserwacją powinni być objęci chorzy z grupy podwyższonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby.

W ChPL Ocaliva® oraz dokumentach wydanych przez FDA podkreślono także możliwość występowania świądu u chorych leczonych OCA i sposoby postępowania w razie jego wystąpienia (jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych, dostosowanie dawki, zmniejszenie częstości dawkowania lub tymczasowe przerwanie stosowania leku).

WNIOSKI

Opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone. Oprócz OCA jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym w terapii chorych na PBC jest kwas ursodeoksycholowy. Brak odpowiedzi na leczenie UDCA częściej występuje u chorych zdiagnozowanych w młodszym wieku oraz wśród mężczyzn, co najprawdopodobniej odzwierciedla szybszą progresję PBC w tych grupach chorych oraz stanowi najsilniejszy

czynniki prognostyczny wskazujący na gorsze rokowanie, tj. konieczność przeszczepu wątroby lub schyłkowa niewydolność wątroby. W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. **Według EMA, OCA stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych wymagających dalszego leczenia w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji PBC.**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Ocaliva® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii PBC u dorosłych chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA/ inne brane pod uwagę w wytycznych leczenie (w skojarzeniu z UDCA) oraz w monoterapii u dorosłych chorych z nietolerancją UDCA/ innego branego pod uwagę w wytycznych leczenia. Chorzy na PBC znajdują się obecnie w bardzo trudnej sytuacji, ponieważ oprócz UDCA, który u znacznego odsetka chorych nie przynosi rezultatów, nie mają dostępu do skutecznych opcji terapeutycznych. Najnowsze wytyczne kliniczne jednoznacznie rekomendują stosowanie kwasu obetycholowego u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA oraz w monoterapii u chorych nietolerujących UDCA, dlatego tak ważne jest zapewnienie dostępu do tej terapii chorym w Polsce.

Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*)*, celem analizy klinicznej dla leku Ocaliva® (OCA, ang. *obeticholic acid* – kwas obetycholowy) stosowanego w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *Primary Biliary Cholangitis*) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego (APD)*;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

-
- ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
 - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
-

-
- ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), WHO UMC³, FDA oraz URPLWMiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie każdorazowo dwóch z czterech analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem czwartego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 0.

Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

³ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

W załączniku 0 przedstawiono wzory skal.

Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych) oraz interwencji badanej (kwas obetycholowy). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kwasu obetycholowego w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 0. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 0.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych przeszukiwane są pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych z niedostateczną odpowiedzią na kwas ursodeoksycholowy (UDCA, ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>) lub z nietolerancją UDCA.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego leczenia pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10 K74.3)</i>.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Kwas obetycholowy stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej zgodnie z zapisami Charakterystki Produktu Leczniczego.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ⁴	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC ⁵) w ramach którego stosowane są przede wszystkim kwas ursodeoksycholowy i leczenie objawowe mające na celu zmniejszenie nasilenia występującego u chorych świądu (dawkowanie zgodne z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych).	Inny niż wymienione.
	Dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję względem zdefiniowanego komparatora.	Inna niż wymieniona.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ parametry biochemiczne świadczące o odpowiedzi na leczenie; ⊗ elastografia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka ⁶	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁵ ang. *best supportive care*

⁶ nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁷).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ parametry biochemiczne świadczące o odpowiedzi na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 735 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

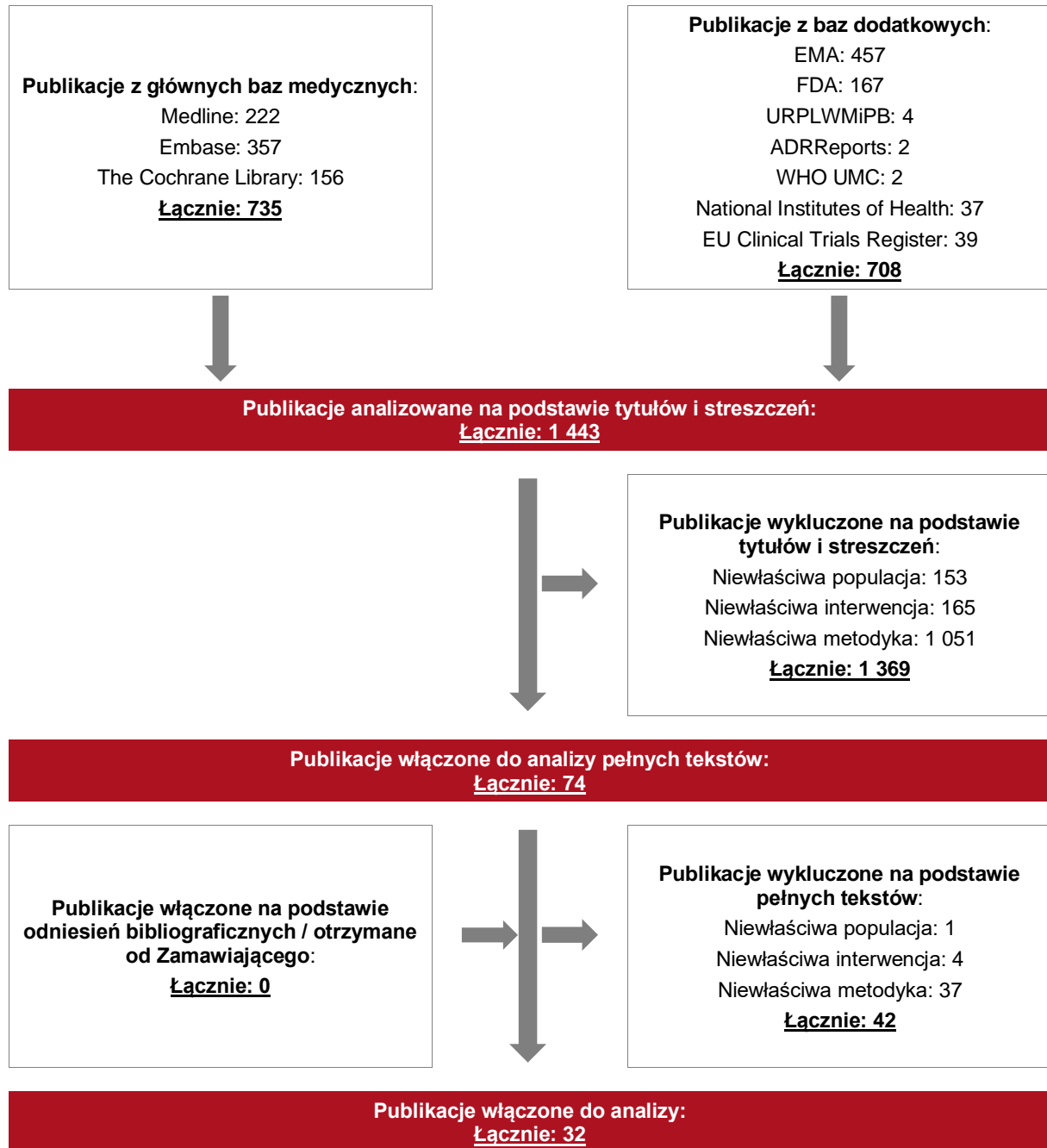
Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 167 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 457 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 4 publikacje;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy (1 dla substancji czynnej i drugi dla nazwy handlowej);
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy (1 dla substancji czynnej i drugi dla nazwy handlowej).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 32 publikacje.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 0.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Saffiotti 2017*, *Suraweera 2017*, *Gao 2021*, *Kulkarni 2021* oraz *Li 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 0 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W przeglądzie systematycznym *Gao 2021* oceniano wpływ leczenia OCA na profil lipidowy u chorych z PBC. W przeglądzie systematycznym *Kulkarni 2021* uwzględniono populację chorych na PBC, a także chorych na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych leczonych kwasem obetycholowym. Natomiast celem publikacji *Li 2020* była ocena klinicznych wyników skojarzonej terapii UDCA i OCA w porównaniu z UDCA w monoterapii u chorych z PBC.

Celem przeglądu *Saffiotti 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych terapii u chorych na PBC na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej, natomiast celem przeglądu systematycznego *Suraweera 2017* ocena terapii stosowanych w leczeniu chorych na PBC opornych na terapię UDCA.

W ramach wszystkich włączonych przeglądów uwzględniono dwa badania kliniczne dla kwasu obetycholowego włączone do niniejszej analizy, tj. *Hirschfield 2015* i badanie *POISE*. Dodatkowo w przeglądach *Gao 2021*, *Kulkarni 2021* uwzględniono również badanie *Kowdley 2018*.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 0 i 0.

Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 3 badania randomizowane, podwójnie zaślepione mające na celu ocenę OCA względem zdefiniowanego komparatora u chorych na PBC:

- ⊕ badanie *POISE* (publikacja *Nevens 2016*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA stosowanego w dawce 10 mg lub z dostosowywaniem dawki (5 mg zwiększane do 10 mg w 6. miesiącu w zależności od odpowiedzi

terapeutycznej/tolerancji) względem PLC. W obu grupach chorzy pomogli kontynuować stosowanie UDCA (stosowało 93,0% chorych z grupy OCA 5-10 mg, 91,8% chorych z grupy OCA 10 mg oraz 93,2% chorych z grupy PLC) jak również stosować leki przeciwświądowe. W związku z powyższym można uznać, że komparator odpowiada temu zdefiniowanemu dla analizowanego problemu zdrowotnego;

- ⊕ badanie *Hirschfield 2015*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo OCA stosowanego w dawce 10, 25 lub 50 mg względem PLC. W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. W badaniu wszyscy chorzy stosowali UDCA w różnych dawkach jak również mogli stosować leki przeciw świądowi, w związku z czym komparator należy uznać za zgodny ze zdefiniowanym.
- ⊕ badanie *Kowdley 2018*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OCA w monoterapii względem PLC (po ukończeniu etapu zaślepionego badania 42,9% chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie UDCA, zgodnie z opinią badacza). W analizie przedstawiono wyniki dla OCA stosowanego w dawce 10 mg. Badanie to umożliwia ocenę skuteczności leku stosowanego w monoterapii, które to zastosowanie jest zgodne z ChPL. Chorzy mogli dodatkowo stosować leki przeciwświądowe.

W analizie uwzględniono wyniki zarówno dla etapów zaślepionych, jak i otwartych przedłużeń ww. badań (w tym dane z publikacji *Trauner 2019*, *Bowlus 2020* i publikacji *EMA 2016*).

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego.

Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych, publikacje *Nevens 2016*, *Kowdley 2018*, *Hirschfield 2015* stanowią wiarygodne źródło danych dla populacji chorych na PBC uwzględnionej w raporcie i uzasadnione jest wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności i bezpieczeństwa OCA w populacji docelowej.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej analizowanej interwencji, tj. badania obserwacyjne *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*. Badania *D'Amato 2021* i *Roberts 2020* były badaniami retrospektywnymi, natomiast badanie *Gomez 2021* było badaniem prospektywnym. Wszystkie 3 badania cechowały się wysoką wiarygodnością.

W tabelach poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 0.

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
POISE	RCT ⁸ , podwójnie zaślepione, III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5.	12 miesięcy – <u>etap podwójnie zaślepiony</u> ; 60 miesięcy (5 lat) – założony czas trwania <u>otwartego etapu przedłużonego</u> badania. W publikacji <i>Nevens 2016</i> przedstawiono wyniki dla 12 miesięcy obserwacji w ramach otwartego etapu przedłużonego, zaś w publikacji <i>Trauner 2019</i> przedstawiono wyniki z pierwszych 3 lat obserwacji z przedłużonego etapu badania <i>POISE</i> ⁹ (data odcięcia danych 1 sierpnia 2017 roku);	Dorośli chorzy na PBC, stosujący UDCA co najmniej 12 mies. (w stabilnej dawce ≥3 mies.) lub chorzy u których jest niemożliwe lub nie tolerują stosowania UDCA (brak stosowania UDCA ≥3 mies.), z aktywnością ALP ¹⁰ ≥1,67 x GGN ¹¹ lub nieprawidłowym stężeniem bilirubiny całkowitej <2 x GGN.	OCA 5-10 mg: N=70 OCA 10 mg: N=73 PLC: N=73	<u>Etap podwójnie zaślepiony</u> OCA w dawce 5 mg raz na dobę, która mogła być zwiększona do 10 mg w 6. miesiącu w zależności od odpowiedzi terapeutycznej/tolerancji oraz OCA w dawce 10 mg raz na dobę.	<u>Etap podwójnie zaślepiony</u> PLC raz na dobę.
						<u>Otwarty etap przedłużony</u> Chorzy przez pierwsze 3 miesiące otrzymywali OCA w dawce 5 mg/dobę (również chorzy, którzy w podwójnie zaślepionym etapie badania otrzymywali dawkę 10 mg/dobę). Po upływie 3 miesięcy dozwolone było zwiększenie dawki leku.	
Uwagi:							

⁸ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

⁹wyniki w publikacji *Trauner 2019* przedstawiono łącznie dla 48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz dla 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych, którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

¹⁰ ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza zasadowa

¹¹ górna granica normy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>Chorzy mogli stosować UDCA (stosowało go 93,0% chorych z grupy OCA 5-10 mg, 91,8% chorych z grupy OCA 10 mg oraz 93,2% chorych z grupy PLC).</p> <p>Chorzy mogli stosować leki przeciw świądowi (np. substancje wiążące kwasy żółciowe).</p>	
<i>Hirschfield 2015</i>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	Jadad: 5/5.	<p>3 miesiące (85 dni) – <u>etap podwójnie zaślepiony</u>;</p> <p>12 miesięcy – <u>otwarty etap przedłużony</u>.</p>	<p>Chorzy na PBC w wieku 18-75 lat, stosujący UDCA w stabilnej dawce przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, z aktywnością ALP 1,5-10 x GGN.</p>	<p>OCA 10 mg: N=38</p> <p>OCA 25 mg: N=48</p> <p>OCA 50 mg: N=41</p> <p>PLC: N=38</p>	<p><u>Etap podwójnie zaślepiony</u></p> <p>OCA w dawce 10, 25 lub 50 mg raz na dobę.</p> <p><u>Otwarty etap przedłużony</u></p> <p>Chorzy ponownie stosowali OCA w dawce 10 mg lub w dawce stosowanej podczas etapu podwójnie zaślepionego. Lekarz prowadzący mógł zmienić dawkę OCA w zależności od odpowiedzi terapeutycznej/tolerancji.</p>	<p><u>Etap podwójnie zaślepiony</u></p> <p>PLC raz na dobę.</p>
<i>Kowdley 2018</i>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, II fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p>	Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia).	<p>3 miesiące – <u>etap podwójnie zaślepiony</u> (dla części chorych okres ten był krótszy, ze względu na ich przedwczesną utratę z badania); po tym czasie, chorzy byli</p>	<p>Chorzy na PBC w wieku 18-75 lat, niestosujący wcześniej UDCA, z aktywnością ALP w surowicy >1,5-10 x GGN.</p>	<p>OCA 10 mg: N=20</p> <p>OCA 50 mg: N=16</p> <p>PLC: N=23</p>	<p><u>Etap podwójnie zaślepiony</u></p> <p>OCA w dawce 10 lub 50 mg raz na dobę.</p> <p><u>Otwarty etap przedłużony</u></p> <p>Chorzy przyjmujący wcześniej PLC lub chorzy, których okres przerwy w stosowaniu leków po</p>	<p><u>Etap podwójnie zaślepiony</u></p> <p>PLC raz na dobę.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .		poddani ocenie w ramach wizyt w okresie <i>follow-up</i> (2 tygodnie po zakończeniu leczenia); 69 miesięcy – <u>otwarty etap przedłużony</u> (od 3. do 72. miesiąca); 6 lat – maksymalny łączny czas trwania badania.			zakończeniu etapu głównego badania wynosił ≥ 1 miesiąc, rozpoczynali etap od stosowania OCA w dawce 10 mg. Chorzy leczeni OCA, którzy ukończyli etap główny badania kontynuowali stosowanie dawki otrzymywanej w etapie głównym.	
<p>Uwagi:</p> <p>W przypadku konieczności leczenia świądu dopuszczalne było podawanie innych leków niż interwencja badana.</p> <p>W etapie przedłużonym badania dozwolone było zwiększenie dawki OCA maksymalnie do 75 mg na podstawie odpowiedzi na leczenie (zgodnie z opinią badacza). Dozwolone również było zmniejszenie dawki przez lekarza prowadzącego. Jeśli lekarz stwierdził taką potrzebę, dozwolone było rozpoczęcie stosowania UDCA (12 z 28 (42,9%) chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie UDCA).</p>							

Tabela 3.
Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (OCA)
<i>D'Amato 2021</i>	Obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne,	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli	Wrzesień 2017- luty 2020.	Dorośli chorzy, u których rozpoznano PBC.	Grupa badana: N= 191;	Interwencja badana: kwas obetycholowy, stosowany w dawce <5 mg/dobę (n = 10), 5

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (OCA)
	kohortowe, wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	kolejno włączani)			Grupa kontrolna: n/d.	mg/dobę (n = 115) oraz w dawce 5 mg/dobę ze zwiększeniem do 10 mg/dobę po 6 miesiącach leczenia (n=66). Leczenie wspomagające: u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby stosowano stabilne dawki leków immunosupresyjnych (prednizon i azatiopryna) od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.
<i>Gomez 2021</i>	Obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli kolejno włączani, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych).	Co najmniej 12 miesięcy.	Dorośli chorzy z rozpoznaniem pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, u których nie uzyskano optymalnej odpowiedzi lub nietolerancji na UDCA lub u których doszło do progresji choroby do zaawansowanego włóknienia pomimo odpowiedniej odpowiedzi biochemicznej.	Grupa badana: N= 120; Wyniki dla co najmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji dostępne były dla 78 chorych; Grupa kontrolna: n/d.	Interwencja badana: OCA w dawce 5 mg. Dawkę OCA zwiększono do 10 mg u 31 chorych: u 12 po 6 miesiącach i u 19 po 12 miesiącach. Leczenie wspomagające: 20% chorych otrzymywało fibraty w skojarzeniu z UDCA i OCA. Leczenie świądu obejmowało cholestyraminę (69%), leki przeciwhistaminowe (11,9%), bezafibrat (7,1%), naltrekson (4,8%), sertralinę (2,4%) oraz stosowane miejscowo maść kalaminową, kremy nawilżające i krem z pramoksyną (4,8%). Ponadto we wszystkich przypadkach nastąpiło zmniejszenie dawki OCA przed ostatecznym odstawieniem leku.
<i>Roberts 2020</i>	Obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIIE;	NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli kolejno włączani).	Sierpień 2017- czerwiec 2019. Mediana 13,1 miesiąca	Dorośli chorzy, u których rozpoznano PBC na podstawie przyjętych wytycznych międzynarodowych.	Grupa badana: N=64; Grupa kontrolna: n/d.	Interwencja badana: Chorym podawano OCA w dawce 5 mg; zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg po 6 miesiącach leczenia zaplanowano dla wszystkich chorych, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego <i>POISE</i> w 6-miesięcznym punkcie czasowym i tolerowali leczenie. Ponadto, dawki dostosowywano do 5

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (OCA)
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d.		(zakres 0,5-22,5);			<p>mg tygodniowo u chorych z marskością wątroby stopnia B/C w skali Childa-Pugha.</p> <p>Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy tolerujący UDCA w momencie rozpoczęcia badania otrzymywali stabilną, dostosowaną do masy ciała dawkę UDCA,</p> <p>W przypadku wystąpienia świądu stosowano indywidualne podejście do leczenia. Zmniejszano dawkę i/lub skracano odstępy między dawkami, po których zazwyczaj następowała eskalacja schematu przeciwswiądowego (stosowano żywice jonowymienne, ryfampicynę, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i/lub gabapentynę) lub przerwę w farmakoterapii przeciwswiądowej.</p>

Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 5 publikacji EMA [*EMA 2016, ChPL Ocaliva®*, *PRAC 2018, EMA RMP 2021, EMA 2022*];
- ⊕ 4 publikacje FDA [*FDA DSC 2017, FDA DSC 2018, FDA 2018, FDA DSC 2021*];
- ⊕ 1 publikacja URPLW MiPB [*URPL 2022*];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [*ADDR 2022*];
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane) oraz 7 badań trwających, w fazie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 0.

Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 0.

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby z 2018 roku (AASLD, ang. *American Association for the Study of Liver Diseases*) stężenie ALP ≤ 2 xGGN stanowi odpowiedni wskaźnik świadczący o skuteczności leczenia [AASLD 2018]. W przypadku chorych, którzy nie osiągnęli tego punktu odcięcia, obserwowano wyższe ryzyko względne zgonu lub przeszczepu wątroby, niż u chorych z odpowiedzią biochemiczną [Carey 2015]. W metaanalizie uwzględniającej dane dla ponad 4 800 chorych z PBC wartość ta była najsilniejszym wskaźnikiem pozwalającym przewidzieć zgon lub konieczność przeszczepu wątroby [Carey 2015, Lammers 2014]. Niniejszy punkt końcowy można zatem z powodzeniem stosować jako zastępczy punkt końcowy w badaniach klinicznych oraz w innych przypadkach, gdy konieczna jest ocena skuteczności terapii u chorych z PBC [Carey 2015].

Za inny ważny wskaźnik pozwalający ocenić odpowiedź na leczenie uznano stężenie bilirubiny $>$ GGN [BSG 2018, Lammers 2014]. Wskaźnik ten stanowi również ważny element większości modeli predykcyjnych [AASLD 2018]. Modele te wykorzystywane są w celu podziału chorych na odpowiadających na leczenie oraz niewykazujących odpowiedzi na terapię, a tym samym określenia ryzyka wystąpienia przewlekłej niewydolności wątroby [Carbone 2016]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą z 2017 roku (EASL, ang. *European Association for the Study of the Liver*) wybrany model powinien uwzględniać stężenie ALP i bilirubiny, ponieważ te dwa wskaźniki cechują się najwyższą skutecznością w ocenie odpowiedzi na terapię. Za modele o największej dokładności uznaje się kryteria paryskie I (stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl, stężenie ALP ≤ 3 xGGN, aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) ≤ 2 x GGN) i kryteria paryskie II (stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl, stężenie ALP $\leq 1,5$ x GGN, aktywność AspAT $\leq 1,5$ x GGN) [EASL 2017].

W metaanalizie *Lammers 2014* wykazano, iż za istotne zastępcze punkty końcowe należy uznać stężenie ALP i bilirubiny, gdyż silnie korelują one z występowaniem twardych punktów końcowych, takich jak zgon lub konieczność przeszczepu wątroby [Lammers 2014]. W wytycznych EASL z 2017 roku również zaleca się stosowanie podwyższonego stężenia

ALP oraz bilirubiny jako odpowiednich zastępczych punktów końcowych u chorych z PBC. Ponadto zaleca się zastosowanie innych badań nieinwazyjnych, takich jak badanie stężenia albumin, liczby płytek krwi, aktywności AspAT oraz elastografia [EASL 2017].

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Złożony punkt końcowy	<i>POISE (Nevens 2016, EMA 2016)</i>	<p style="text-align: center;">Etap podwójnie zaślepiony</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była ocena złożonego punktu końcowego, tj. uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN w czasie 12 miesięcy badania.</p> <p>Przedstawiono także wyniki oceniane w czasie 6-miesięcznego okresu obserwacji (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p style="text-align: center;">Otwarty etap przedłużony</p> <p>Oceniano częstość występowania ww. punktu końcowego w czasie 12 mies. (dane z publikacji <i>Nevens 2016</i>), 18 mies. (dane z publikacji <i>EMA 2016</i>) i w czasie maksymalnie 48 mies. (dane z publikacji <i>Trauner 2019</i>).</p>	Im większa częstość występowania złożonego punktu końcowego, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena aktywności ALP, czy stężenia bilirubiny – składowych zdefiniowanego w badaniu złożonego punktu końcowego stanowią surogatowe punkty końcowe, które stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia przeszczepu wątroby, czy zgonu. Uznaje się, że ww. złożony punkt końcowy jest zwalidowanym i odpowiednim do zastosowania w badaniach klinicznych u chorych na PBC [CADTH 2017, Lammers 2014].
Aktywność ALP	<i>POISE (Nevens 2016, EMA 2016)</i>	<p style="text-align: center;">Etap podwójnie zaślepiony</p> <p>Ocena zmian i częstości występowania zmian aktywności ALP (w tym zmiany o co najmniej 10%, 15%, 20% i 40% względem wartości z początku badania) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe w badaniu. Za wartości GGN ALP przyjęto 118,3 U/l¹² w przypadku kobiet i 124,2 U/l w przypadku mężczyzn.</p> <p style="text-align: center;">Otwarty etap przedłużony</p>	Im niższa aktywność ALP (w granicach normy), tym skuteczniejsze leczenie. Im większa częstość	Ocena aktywności ALP stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny aktywności choroby. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie FDA, zastosowanie tego biomarkera jest zasadne,

¹² ang. *units per litre* – jednostki na litr

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Oceniano zmiany w aktywności ALP w czasie 12 mies. (dane z publikacji <i>Nevens 2016</i>) i w czasie maksymalnie 48 mies. (dane z publikacji <i>Trauner 2019</i>).	występowania prawidłowej aktywności ALP, tym skuteczniejsze leczenie.	co potwierdzają badania mechanistyczne, kliniczne, czy epidemiologiczne. Może on być predyktorem dla korzyści klinicznych, w tym poprawy przeżycia wolnego od przeszczepów, czy zgonów.[FDA 2016, Invernizzi 2017, Lammers 2014].
	<i>Hirschfield 2015</i>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena względnych zmian (procentowych) aktywności ALP w czasie 85 dni (na końcu badania) względem wartości z początku badania (dnia 0.) w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (mITT, ang. <i>modified intention-to-treat</i>) stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Otwarty etap przedłużony</p> <p>Oceniano zmiany w aktywności ALP w czasie 12 mies.</p>		
	<i>Kowdley 2018</i>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena procentowych zmian aktywności ALP na końcu etapu zaślepiionego badania względem wartości początkowych stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu</u>. W ocenie zastosowano dane dla chorych, którzy ukończyli 3 miesiące badania, a także tych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie oraz ostatni zmierzony pomiar ALP, dla chorych, którzy nie ukończyli badania (zastosowano metodę ekstrapolacji danych z ostatniej obserwacji (LOCF, ang. <i>Observation Carried Forward</i>).</p> <p>Ocena zmian w aktywności ALP wyrażona w U/l stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu*. Ocena częstości występowania danych wartości ALP stanowiła <u>eksploracyjny punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Określano częstość występowania odpowiedzi na leczenie, tj. redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych do zakresu normy, <1,5 x GGN, <1,67 x GGN, <1,76 x GGN lub <2 x GGN oraz redukcję względem wartości początkowych o 10%, 15%, 20%, 40% lub 60%.</p> <p>Za wartości ALP w normie przyjęto aktywność ALP ≤117 U/l w przypadku kobiet i ≤129 U/l w przypadku mężczyzn.</p> <p>Otwarty etap przedłużony</p> <p>Pierwszorzędom punktem końcowym w badaniu była ocena skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa OCA.</p> <p>W ramach analizy skuteczności ocenie poddano zmiany w aktywności ALP i pozostałych parametrów biochemicznych, tj. gamma-</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		glutamylotranspeptydaza (GGT), AIAT, AspAT i stężenie bilirubiny sprzężonej.		
Pozostałe parametry biochemiczne	<i>POISE (Nevens 2016, EMA 2016, Bowlus 2020)</i>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena aktywności GGT, AIAT, AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej i sprzężonej oraz albumin stanowiły <u>drugorzędowe punkty końcowe</u> w badaniu.</p> <p>Za wartości GGN dla aktywności GGT przyjęto 23,6 U/l w przypadku kobiet i 35,2 U/l w przypadku mężczyzn, dla aktywności AIAT przyjęto 22,9 U/l w przypadku kobiet i 33,4 U/l w przypadku mężczyzn, dla aktywności AspAT przyjęto 25,7 U/l w przypadku kobiet i 33,0 U/l w przypadku mężczyzn, dla stężenia bilirubiny całkowitej przyjęto 19 µmol/l w przypadku kobiet i 25 µmol/l w przypadku mężczyzn, a dla bilirubiny sprzężonej 3,42 µmol/l.</p> <p>Otwarty etap przedłużony</p> <p>Oceniano zmiany w wymienionych powyżej parametrach biochemicznych w czasie 12 mies. (dane z <i>Nevens 2016</i>) i w czasie maksymalnie 48 mies. (dane z publikacji <i>Trauner 2019</i>).</p>	Im niższa aktywność GGT, AIAT, AspAT i niższe stężenie bilirubiny (w granicach normy), tym skuteczniejsze leczenie.	AIAT, AspAT i GGT stanowią swoiste markery funkcjonowania wątroby. Wskaźnik AspAT/AIAT >1 może stanowić marker dla trwającego zwłóknienia wątroby, natomiast podwyższona aktywność GGT może zostać wykryta jeszcze zanim odnotowany zostanie wzrost aktywność ALP [EASL 2017]. Ocena stężenia bilirubiny stanowi surowotowy punkt końcowy, będący predyktorem dla wystąpienia przeszczepu wątroby, czy zgonu [Lammers 2014].
	<i>Hirschfield 2015</i>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena zmian w aktywności GGT, AIAT, AspAT, stężeniu bilirubiny sprzężonej i stężeniu albumin w populacji ITT stanowiły <u>drugorzędowe punkty końcowe</u> w badaniu.</p> <p>Za wartości referencyjne uznawano: aktywność AIAT – 10-40 U/l, aktywność AspAT – 20-48 U/l, aktywność GGT – 0-30 U/l, stężenie bilirubiny sprzężonej: 0,2 mg/dl.</p>		
	<i>Kowdley 2018</i>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena zmian w aktywności GGT, AIAT, AspAT i stężeniu bilirubiny sprzężonej stanowiły <u>drugorzędowe punkty końcowe</u> w badaniu*.</p> <p>Za wartości w zakresie normy przyjęto: aktywność GGT ≤50 U/l w przypadku kobiet i ≤73 U/l w przypadku mężczyzn, aktywność AspAT ≤50 U/l; AIAT: ≤67 U/l, stężenie bilirubiny sprzężonej ≤0,41 mg/dl.</p>		
	<i>Bowlus 2020</i>	Dodatkowa ocena zmiany markerów biochemicznych, w tym: czynnika wzrostu fibroblastów-19 (FGF-19), ocena uszkodzenia wątroby na poziomie komórkowym przy użyciu nieinwazyjnych metod pomiaru	Im niższa aktywność FGF-19	FGF 19 jest hormonem, który bierze udział w regulacji wielu procesów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zwłóknienia, w tym: rozszczepioną cytokeratynę-18 (CK18), białko C-reaktywne (CRP), wskaźnik stosunku AST do poziomu płytek krwi (APRI) oraz wynik rozszerzonego zwłóknienia wątroby (ELF) wraz z jego składnikami (kwas hialuronowy [HA], prokolagen-3N-końcowy peptyd [P3NP] i tkankowy inhibitor metaloproteinazy-1 [TIMP-1]).</p> <p>Ocena stopnia zaawansowania zwłóknienia (potwierzonego biopsją) za pomocą wskaźnika ELF:</p> <p><7,7: łagodny; ≥7,7-<9,8: umiarkowany; ≥9,8: ciężki; ≥11,3: marskość wątroby [Siemens Healthcare 2021].</p>	<p>tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>biologicznych, takich jak rozwój embrionalny, proliferacja komórek, różnicowanie i naprawa tkanek. Deregulacja hormonu została zaobserwowana w różnych rodzajach chorób, metabolicznych, a w szczególności nieprawidłowa ekspresja FGF19 przyczynia się do progresji raka wątrobowokomórkowego (HCC) [ACRO 2017].</p> <p>FGF-19 spełnia rolę nieinwazyjnego biomarkera dla HCC. Może on przyczyniać się do poprawy rokowania ze względu na swoją użyteczność w aspekcie wykrywania i przebiegu HCC [Maeda 2019, Mohamed 2022].</p>
			<p>Im niższa aktywność CK18 tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>CK18 jest cytoszkieletowym białkiem, ulegającym ekspresji w wątrobie. Rozpuszczalne fragmenty CK18 mogą być wykrywane w surowicy ludzkiej za pomocą testów immunologicznych. CK18 jest uważany za obiecujący biomarker, w szczególności w odniesieniu do diagnozy niealkoholowego</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				stłuszczeniowego zapalenia wątroby [Tarrant 2018].
			Im niższy poziom CRP tym skuteczniejsze leczenie.	CRP jest białkiem ostrej fazy syntetyzowanym przez hepatocyty w odpowiedzi na procesy zapalne i regulowanym przez cytokiny prozapalne. Stężenie CRP jest ważnym czynnikiem przeżycia i koreluje z niekorzystną charakterystyką guza w przebiegu HCC. CRP może być markerem zastępczym dla wczesnej identyfikacji zakażenia u chorych z marskością wątroby [Kwon 2015].
			Im niższy wynik APRI, tym skuteczniejsze leczenie.	Wskaźnik stosunku AspAT do płytek krwi (APRI) jest jednym z lepiej zwalidowanych modeli prognostycznych w PBC. Wskaźniki APRI stosuje się w celu oceny progresji zwłóknienia wątroby, które pośrednio przewidują wynik kliniczny [Kouromalis 2018].
			Im niższy wynik wskaźnika ELF, tym skuteczniejsze leczenie.	Wykazano, że wskaźnik ELF, oparty na pomiarze trzech bezpośrednich markerów zwłóknienia: stężenia kwasu

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>hialuronowego (HA)¹³ w surowicy, tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 (TIMP-1)¹⁴ i aminopeptydu prokolagenu III (P3NP)¹⁵, ma zdolność prognostyczną nawet we wczesnych stadiach procesu chorobowego. W metaanalizie, do której włączono dziewięć badań określono łączną czułość testu na poziomie 83%, swoistość 73% i AUC 0,88 dla znacznego lub ciężkiego zwłóknienia i marskości¹⁶[Kouroumalis 2018]</p> <p>Test ELF, w połączeniu z innymi wynikami badań, może być stosowany do oceny ryzyka progresji do marskości wątroby i innych zdarzeń związanych z czynnikami wątrobowymi u chorych z przewlekłą</p>

¹³ Wysoki poziom HA w surowicy może odzwierciedlać zwiększoną syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej przez komórki gwiazdiste wątroby [Liu 2012].

¹⁴ Nadekspresja TIMP-1 utrudnia degradację i usuwanie macierzy włóknistej, co prowadzi do zwiększenia poziomu śródmiąższowej macierzy zewnątrzkomórkowej i postępującego zwłóknienia. Dodatkowo, niski poziom TIMP-1 może powodować apoptozę komórek gwiazdzystych wątroby.

¹⁵ P3NP uzyskał ograniczone zastosowanie kliniczne - wiadomo, że poziomy P3NP są podwyższone w ostrym i przewlekłym aktywnym zapaleniu wątroby i korelują z poziomami aminotransferaz. P3NP nie jest specyficzny dla zwłóknienia wątroby, ponieważ jego poziom jest również podwyższony w zwłóknieniu płuc, przewlekłym zapaleniu trzustki i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Będzie on zatem bardziej prawdopodobnym markerem stanu zapalnego niż zwłóknienia [Liu 2012].

¹⁶ próba obejmowała również chorych z innymi chorobami wątroby

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				chorobą wątroby [Siemens Healthcare 2021].
Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie	<p><i>POISE (Nevens 2016, EMA 2016)</i></p>	<p>Etap podwójnie zaślepiony</p> <p>Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie wcześniej zdefiniowanych złożonych wskaźników odpowiedzi stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie obejmowały różne kombinacje markerów cholestazy, uszkodzenia komórek wątrobowych i czynności wątroby (ALP, AspAT, bilirubina całkowita i albumina) związanych z możliwością predykcji niekorzystnych wyników klinicznych i długoterminowym rokowaniem chorych na PBC. Kryteria te obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteria paryskie I – aktywność ALP ≤ 3 x GGN, aktywność AspAT ≤ 2 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leqGGN; • kryteria paryskie II – aktywność ALP $\leq 1,5$ x GGN, aktywność AspAT $\leq 1,5$ x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leqGGN; • kryteria Mayo II – aktywność ALP $\leq 1,67$ x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leqGGN; <ul style="list-style-type: none"> • kryteria Toronto II – aktywność ALP $\leq 1,76$ x GGN; • kryteria rotterdamskie – stężenie bilirubiny całkowitej \leqGGN i stężenie albumin \geqDGN. 	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsza terapia.</p>	<p>Złożone kryteria odpowiedzi na leczenie stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia niekorzystnych wyników klinicznych i pozwalają ocenić długoterminową prognozę u chorych na PBC [Kowdley 2018].</p>
	<p><i>Hirschfield 2015</i></p>	<p>Etap podwójnie zaślepiony</p> <p>Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie wcześniej zdefiniowanych złożonych wskaźników odpowiedzi stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Zastosowano następujące kryteria odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteria paryskie I – aktywność ALP ≤ 3 x GGN, aktywność AspAT ≤ 2 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl; • kryteria paryskie II – aktywność ALP $\leq 1,5$ x GGN, aktywność AspAT $\leq 1,5$ x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl; <ul style="list-style-type: none"> • kryteria Toronto I – aktywność ALP $\leq 1,67$ x GGN; • kryteria Toronto II – aktywność ALP $\leq 1,76$ x GGN; • kryteria Mayo II (wersja 1) – aktywność ALP $\leq 1,67$ x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> kryteria Mayo II (wersja 2) – aktywność ALP $\leq 1,67 \times$ GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leqGGN. 		
	Kowdley 2018	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie wcześniej zdefiniowanych złożonych wskaźników odpowiedzi stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu*.</p> <p>Zastosowano następujące kryteria odpowiedzi na leczenie:</p> <p>kryteria paryskie I – aktywność ALP $\leq 3 \times$ GGN, AspAT $\leq 2 \times$ GGN, stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl;</p> <ul style="list-style-type: none"> kryteria Toronto I – aktywność ALP $< 1,76 \times$ GGN; kryteria Toronto II – aktywność ALP $< 1,67 \times$ GGN; kryteria Toronto III – aktywność ALP $< 1,76 \times$ GGN i stężenie bilirubiny całkowitej $<$GGN; kryteria Toronto IV – aktywność ALP $< 1,67 \times$ GGN i stężenie bilirubiny całkowitej $<$GGN; kryteria barcelońskie – $>40\%$ redukcja ALP lub aktywność ALP w zakresie normy. 		
Elastografia	POISE (Nevens 2016)	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena wyników elastografii stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Elastografia impulsowa (ang. <i>transient elastography</i>) stanowi zwalidowaną i nieinwazyjną metodę oceny zwłóknienia wątroby, wykonywano przy użyciu urządzenia Fibroscan®.</p> <p>Poszczególne stopnie zwłóknienia (sztywność wątroby) oceniano następująco: F1 – zakres od 7,1 do 8,7 kPa, F2 – zakres od 8,8 do 10,6 kPa, F3 – zakres od 10,7 do 16,8 kPa, F4 – $\geq 16,9$ kPa.</p>	Im niższy wynik uzyskany w elastografii, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Elastografia stanowi mało inwazyjną metodę pomiaru zwłóknienia wątroby. Umożliwia ona ocenę progresji choroby [Ehklen 2016].</p> <p>Pomiar sztywności wątroby (ang. <i>liver stiffness measurement</i>) powyżej 9,6 kPa jest związany z 5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia dekomensacji funkcji wątroby, konieczności przeszczepu wątroby oraz zgonu [Corpechot 2012].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Ocena zmian histopatologicznych</p>	<p>Bowlus 2020</p>	<p>Wszystkie próbki histopatologiczne oceniane były przez dwóch patologów przy użyciu systemu punktacji określonego w oryginalnym protokole badania w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • F0: brak włóknienia wątroby • F1: włóknienie wrotne/okołowrotne bez włóknienia przegrodowego • F2: włóknienie wrotne/okołowrotne z włóknieniem przegrodowym <ul style="list-style-type: none"> • F3: włóknienie przegrodowe • F4: wyrównana marskość wątroby • F5: dokonana marskość wątroby. <p>Histologiczne stadium choroby oceniano za pomocą skali Nakanuma uwzględniającej 3 kryteria (włóknienie, utratę przewodów żółciowych, odkładanie złogów orceinowych). Szczegółowy opis skali znajduje się w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i>. Ze względu na brak wyników dotyczących odkładania złogów orceinowych wykorzystano zmodyfikowaną wersję skali Nakanuma obejmującą tylko dwa pozostałe kryteria, zgodnie z którą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium 1: 0 pkt; • Stadium 2: 1 lub 2 pkt; • Stadium 3: 3 lub 4 pkt; • Stadium 4: 5 lub 6 pkt. <p>W badaniu oceniano także inne cechy histologiczne, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duktopenia (utrata >50% dróg żółciowych); • reakcja przewodzikowa (brak lub bardzo łagodna, łagodna lub silna); • nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych i obwodowych strefach płacików wątrobowych (brak, miejscowe, rozproszone w obrębie niektórych przestrzeni wrotnych, rozproszone w obrębie większości przestrzeni wrotnych); • zrazikowe zapalenie wątroby (brak, łagodne, umiarkowane lub ciężkie). <p>Badanie morfometrycznego kolagenu wykonano za pomocą zautomatyzowanego mikroskopu SHG/2PE. W badaniu oceniano: stosunek powierzchni kolagenu, gęstość włókien kolagenowych, wskaźnik retikulacji włókien kolagenowych i wskaźnik zwłóknienia wątroby.</p>	<p>Im niższy wynik uzyskany w skali Nakanuma lub w systemie punktacji z badania POISE tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Skala Nakanuma umożliwia dokładniejszą klasyfikację chorych ze względu na ryzyko rozwoju powikłań marskości wątroby [Skubala 2014, Nakanuma 2010].</p> <p>Wykazano związek duktopenii, definiowanej jako utrata >50% dróg żółciowych, z histologiczną progresją PBC [Kumagi 2010].</p> <p>Wykazano, że zwłóknienie wątroby jest skorelowane z nadmiernym odkładaniem kolagenu [Almpanis 2016].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia	Nevens 2016	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza PBC-40 (ang. <i>primary biliary cirrhosis-40</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych na PBC) stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Objawy choroby oceniano za pomocą zweryfikowanego kwestionariusza składającego się z 40 pytań. Kwestionariusz ten umożliwia ocenę objawów przedmiotowych w kilku domenach. Zakresy ocen w poszczególnych domenach PBC-40 są następujące: objawy ogólne (od 7 do 35), świąd (od 3 do 15), zmęczenie (od 11 do 55), funkcje poznawcze (od 6 do 30), funkcjonowanie społeczne (od 10 do 50) i funkcjonowanie emocjonalne (od 3 do 15); wyższe wyniki wskazują na gorszą jakość życia¹⁷.</p>	Im wyższy wynik uzyskany w kwestionariuszy SF-36 i niższy wynik uzyskany w kwestionariuszu PBC-40, tym lepsza jakość życia i skuteczniejsze leczenie.	<p>Ocena jakości życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>W przypadku kwestionariusz SF-36 za minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID, ang. <i>Minimal clinically important difference</i>) należy uznać zmianę wyniku całkowitego o 3-5 punktów [NICE 2016, Samsa 1999]</p> <p>Nie odnaleziono zmian, jakie należałoby uznać za istotne klinicznie w przypadku kwestionariusza PBC-40 w analizowanej populacji chorych.</p>
	Kowdley 2018	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Ocena zmian w jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short-Form Health Survey-36</i> – Krótki Kwestionariusz do Badania Zdrowia) i PBC-40 stanowiły <u>eksploracyjne punkty końcowe</u> w badaniu*.</p> <p>W kwestionariuszu SF-36 wartości mieściły się w zakresie od 0 do 100. Oceniane domeny obejmowały: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych i poczucie zdrowia psychicznego.</p> <p>Wyniki możliwe do uzyskania w kwestionariuszu PBC-40 różniły się w zależności od ocenianych domen, przedstawiono je w wierszu powyżej.</p>		

¹⁷ w publikacji *Nevens 2016* podano nieco odmienne zakresy ocen, jednakże w niniejszym opisie wykorzystano wartości podane w referencji – publikacji *Jacoby 2005*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby	POISE (Trauner 2019)	<p>W publikacji <i>Trauner 2019</i> przedstawiono ocenę ryzyka wyłączenia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat u chorych uczestniczących w badaniu POISE. Ocenę wykonano na podstawie wyniku w skali GLOBE i w skali UK-PBC.</p> <p>Wynik w skali GLOBE służy do oszacowania czasu przeżycia wolnego od przeszczepienia w oparciu o wiek chorych, stężenie bilirubiny całkowitej, ALP, albuminy i liczbę płytek krwi po 1 roku terapii UDCA. By ocenić wpływ wieku chorego na przewidywane ryzyko zgonu (z dowolnej przyczyny) lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE, ryzyko dla okresu wynoszącego 10 lat zostało obliczone z zastosowaniem wieku chorego w chwili rozpoczęcia badania. Ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu związanego z zaburzeniami wątroby szacowane jest w skali UK-PBC na podstawie stężenia albumin i liczby płytek krwi w chwili rozpoczęcia badania oraz stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferaz i ALP po zastosowaniu leczenia.</p> <p>Obie skale zostały zaprojektowane w celu oceny odpowiedzi na UDCA ale w badaniu POISE zastosowano je do oceny populacji chorych leczonych OCA.</p>	Im mniejsze ryzyko zgonu lub przeszczepienia wątroby, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2011</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊕ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im wyższy wynik w skali VAS i 5D dot. świadku, tym wyższy stopień nasilenia tego objawu.</p>	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊗ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowane wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych) działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		
	<p><i>Nevens 2016</i></p>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>W badaniu oceniano m.in. zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne, wyniki elektrokardiografii, wyniki badań fizykalnych i oznak życiowych, a także oceniano świąd w skali VAS (ang. <i>Visual Analog</i></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>Scale</i> – wizualna skala analogowa) i 5D (ang. <i>5-D Itch Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny świądu składający się z 5 domen).</p> <p>Świąd został oceniony w ramach zdarzeń niepożądanych (wraz z oceną stopnia nasilenia według badaczy), na podstawie skali VAS oraz kwestionariusza 5D przez chorych, a także na podstawie kwestionariusza PBC-40 (domena dot. świądu oceniana w ramach analizy skuteczności) wypełnianego przez chorych.</p> <p>Chorzy, u których odnotowano świąd o ciężkim stopniu nasilenia lub chorzy wymagający ogólnoustrojowego leczenia świądu w czasie 2 miesięcy od dnia 0. badania byli wykluczeni z analizy. W celu zapewnienia spójności w raportowaniu, wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia świądu zostały wykorzystane do raportowania zdarzeń niepożądanych w trakcie badania oraz przed zastosowaniem leczenia.</p> <p>Ponieważ świąd jest objawem subiektywnym, do oceny jego stopnia nasilenia i postępowania terapeutycznego w przypadku jego wystąpienia, zastosowano ocenę badaczy. Stopnie ciężkości zostały sklasyfikowane w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ łagodny – ogólnie zlokalizowany; niepowodujący ograniczenia zwykłych czynności lub minimalnie zakłócający sen; chory mógł odczuwać niewielki dyskomfort; interwencja medyczna nie była konieczna; ⊗ umiarkowany – intensywny lub rozprzestrzeniony; powoduje pewne ograniczenia w wykonywaniu zwykłych czynności lub minimalne zaburzenia snu; chory mógł odczuwać irytujący dyskomfort; może być konieczna interwencja medyczna; ⊗ ciężki – intensywny lub rozprzestrzeniony oraz zakłócający codzienne funkcjonowanie, tj. powodujący niezdolność do wykonywania codziennych czynności lub poważne zaburzenia snu; chory mógł doświadczyć dyskomfortu trudnego to zaakceptowania; zazwyczaj wskazana była interwencja medyczna. <p>Skala VAS jest jedną z najczęściej stosowanych metod oceny stopnia nasilenia świądu, ponieważ zapewnia łatwą i szybką ocenę. Skala ta została pierwotnie stworzona w celu oceny natężenia bólu, ale następnie została zaadoptowana i zwalidowana w celu oceny świądu. Podczas</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>każdej wizyty wykorzystano poziomą skalę VAS, w celu subiektywnej oceny świądu przez chorych.</p> <p>Kwestionariusz 5D został opracowany jako krótki, wielowymiarowy kwestionariusz, który został zwalidowany u chorych z przewlekłym świądem, aby móc wykryć zmiany w czasie. Umożliwia ocenę objawów w 5 domenach: stopień, czas trwania, kierunek, stopień niesprawności i rozmieszczenie.</p> <p>Otwarty etap przedłużony</p> <p>Podczas otwartego etapu badania wszyscy chorzy mieli zaplanowane wizyty co trzy miesiące. Podczas każdej wizyty gromadzono informacje na temat oznak życiowych, wyników z kwestionariuszy wypełnianych przez chorych, informacji na temat zdarzeń niepożądanych, informacji o stosowanych lekach, wynikach badań chemicznych i hematologicznych oraz wykonywano test ciążowy (z moczu). Dwa razy w roku przeprowadzano badania fizykalne, elektrokardiografię, analizę kwasów żółciowych, lipoprotein (pierwotnie zaplanowane, później od nich odstąpiono) i analizę moczu. Po trzech latach stosowania kwasu obetycholowego u chorych, dla których dostępne były wyniki biopsji na początku badania, wykonywano powtórny biopsję. Ponadto, po trzech latach stosowania kwasu obetycholowego zaplanowano przeprowadzenie badania genetycznego u chorych przebywających w ośrodkach badawczych, którzy byliby chętni, aby dostarczyć próbki.</p> <p>W publikacji <i>Trauner 2019</i> przedstawiono ocenę nasilenia świądu na skali VAS (wynik 0. oznacza brak świądu a 100. świąd o ciężkim stopniu nasilenia).</p>		
	<p><i>Hirschfield 2015</i></p>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony + otwarty etap przedłużony</p> <p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała analizę zdarzeń niepożądanych, świądu (w tym jego stopnia nasilenia), wyników badań fizykalnych, oznak życiowych, wyników badań laboratoryjnych i elektrokardiografii.</p>		
	<p><i>Kowdley 2018</i></p>	<p>Etap podwójnie zaślepiiony</p> <p>Bezpieczeństwo (w tym ocenę zdarzeń niepożądanych) analizowano na podstawie MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)), badań fizykalnych, oznak</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>życiowych, oceny świądu w skali VAS i na podstawie kwestionariusza 5D oraz wyników badania elektrokardiograficznego.</p> <p>Podczas każdej wizyty w badaniu zastosowano poziomą skalę VAS, w celu subiektywnej oceny świądu w zakresie od 0 do 10. Punkcja ta została następnie przekształcona na skalę z zakresu od 0 (brak świądu) do 100 (świąd o ciężkim stopniu nasilenia).</p> <p>Kwestionariusz 5D umożliwia ocenę objawów w 5 domenach (wymienionych powyżej). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 5 (brak świądu) do 25 (świąd o ciężkim stopniu nasilenia).</p> <p>Otwarty etap przedłużony</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była ocena skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa OCA. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie występowania zdarzeń niepożądanych.</p>		

*dla wszystkich drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych w badaniu, wartości określone jako uzyskane w 3. miesiącu badania uwzględniały także wcześniej odnotowane dane dla chorych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie (gdy były one dostępne)

Tabela 5.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy dla badań obserwacyjnych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Złożony punkt końcowy	<i>D'Amato 2021</i>	<p><u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> w badaniu była ocena złożonego punktu końcowego zgodnego z kryteriami przyjętymi w randomizowanym badaniu POISE tj. uzyskanie następujących wartości aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN w czasie 6 miesięcznego i 12 miesięcznego okresu badania.</p>	<p>Im większa częstość występowania złożonego punktu końcowego, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Ocena aktywności ALP, czy stężenia bilirubiny – składowych zdefiniowanego w badaniu złożonego punktu końcowego stanowią surogatowe punkty</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Gomez 2021</i>	Ocena złożonego punktu końcowego zgodnego z kryteriami przyjętymi w badaniu <i>POISE</i> tj. uzyskanie następujących wartości aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN w czasie 12 miesięcznego okresu badania była <u>drugorzędowym punktem końcowym</u> .		końcowe, które stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia przeszczepu wątroby, czy zgonu. Uznaje się, że ww. złożony punkt końcowy jest zwalidowanym i odpowiednim do zastosowania w badaniach klinicznych u chorych na PBC [CADTH 2017, Lammers 2014].
	<i>Roberts 2020</i>			
Aktywność ALP	<i>D'Amato 2021</i>	Ocena zmiany stężenia ALP stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> .	Im niższa aktywność ALP (w granicach normy), tym skuteczniejsze leczenie. Im większa częstość występowania prawidłowej aktywności ALP, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena aktywności ALP stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny aktywności choroby. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie FDA, zastosowanie tego biomarkera jest zasadne, co potwierdzają badania mechanistyczne, kliniczne, czy epidemiologiczne. Może on być predyktorem dla korzyści klinicznych, w tym poprawy przeżycia wolnego od przeszczepów, czy zgonów.[FDA 2016, Invernizzi 2017, Lammers 2014].
	<i>Gomez 2021</i>	Ocena zmiany stężenia ALP stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> .		
	<i>Roberts 2020</i>	<u>Pierwszorzędowym punktem końcowym</u> była ocena zmiany stężenia ALP.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Pozostałe parametry biochemiczne	Gomez 2021	Ocena zmiany stężenia AIAT AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej po 12 miesiącach leczenia OCA stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> .	Im niższa aktywność GGT, AIAT, AspAT i niższe stężenie bilirubiny (w granicach normy), tym skuteczniejsze leczenie.	AIAT, AspAT i GGT stanowią swoiste markery funkcjonowania wątroby. Wskaźnik AspAT/AIAT >1 może stanowić marker dla trwającego zwłóknienia wątroby, natomiast podwyższona aktywność GGT może zostać wykryta jeszcze zanim odnotowany zostanie wzrost aktywność ALP [EASL 2017]. Ocena stężenia bilirubiny stanowi surogatowy punkt końcowy, będący predyktorem dla wystąpienia przeszczepu wątroby, czy zgonu [Lammers 2014].
	Roberts 2020	<u>Pierwszorzędownym punktem końcowym</u> w badaniu była zmiana stężenia GGT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. Ocena zmiany stężenia AIAT oraz AspAT stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> .		
Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie	D'Amato 2021	<u>Drugorzędowym punktem końcowym</u> była odpowiedź biochemiczna po 6 i 12 miesiącach leczenia OCA zgodnie z poniższymi kryteriami: AIAT, AspAT i bilirubina w granicach normy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsza terapia.	Złożone kryteria odpowiedzi na leczenie stanowią czynniki predykcyjne dla wystąpienia niekorzystnych wyników klinicznych i pozwalają ocenić długoterminową prognozę u chorych na PBC [Kowdley 2018].
	Gomez 2021	Ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie według kryteriów paryskich II (aktywność ALP $\leq 1,5$ x GGN, aktywność AspAT $\leq 1,5$ x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN) stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby	Gomez 2021	<p>Przedstawiono ocenę ryzyka wyłączenia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 15 lat u chorych uczestniczących w badaniu. Ocenę wykonano na podstawie wyniku w skali GLOBE i w skali UK-PBC. Był to <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>Wynik w skali GLOBE służy do oszacowania czasu przeżycia wolnego od przeszczepienia w oparciu o wiek chorych, stężenie bilirubiny całkowitej, ALP, albuminy i liczbę płytek krwi po 1 roku terapii UDCA. By ocenić wpływ wieku chorego na przewidywane ryzyko zgonu (z dowolnej przyczyny) lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE, ryzyko dla okresu wynoszącego 10 lat zostało obliczone z zastosowaniem wieku chorego w chwili rozpoczęcia badania. Ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu związanego z zaburzeniami wątroby szacowane jest w skali UK-PBC na podstawie stężenia albumin i liczby płytek krwi w chwili rozpoczęcia badania oraz stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferaz i ALP po zastosowaniu leczenia.</p> <p>Obie skale zostały zaprojektowane w celu oceny odpowiedzi na UDCA, ale w badaniu Gomez 2021 zastosowano je do oceny populacji chorych leczonych OCA.</p>	Im mniejsze ryzyko zgonu lub przeszczepienia wątroby, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.

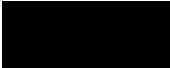
Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Elastografia	Gomez 2021	Elastografia wątroby była wykonywana przez Echosens FibroScan 502 na początku i po 12 miesiącach badania.	Im niższy wynik uzyskany w elastografii, tym skuteczniejsze leczenie.	Elastografia stanowi mało inwazyjną metodę pomiaru zwłóknienia wątroby. Umożliwia ona ocenę progresji choroby [Ehklen 2016]. Pomiar sztywności wątroby (ang. <i>liver stiffness measurement</i>) powyżej 9,6 kPa jest związany z 5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia dekompensacji funkcji wątroby, konieczności przeszczepu wątroby oraz zgonu [Corpechot 2012].
Surowotowe punkty końcowe świadczące o zwłóknieniu wątroby	Gomez 2021	W badaniu oceniane były zmiany w zastępczych markerach zwłóknienia, takich jak wskaźnik FIB-4 i stosunek AspAT do płytek krwi (APRI), po 12 miesiącach terapii. Wskaźnik FIB-4 stanowi kalkulator oceny stopnia zwłóknienia wątroby w oparciu o 4 czynniki: wiek chorego, wartość AspAT, wartość AIAI i liczbę płytek krwi [Kouromalis 2018].	Im niższy wynik APRI i FIB-4, tym skuteczniejsze leczenie	Wskaźnik stosunku AspAT do płytek krwi (APRI) oraz wskaźnik FIB-4 są jednymi z lepiej zwalidowanych modeli prognostycznych w PBC. Wskaźniki FIB-4 oraz APRI stosuje się w celu oceny progresji zwłóknienia wątroby, które pośrednio przewidują wynik kliniczny [Kouromalis 2018].
Surowotowe punkty końcowe świadczące o zapaleniu	Gomez 2021	W badaniu monitorowany był poziom przeciwciał IgM oraz IgG, świadczących o zapaleniu.	Im niższy poziom przeciwciał IgG i IgM, tym skuteczniejsze leczenie.	Wzrost aktywności aminotransferaz i poziomu IgG odzwierciedla głównie stopień martwicy okołowrotnej i zrazikowej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Roberts 2020	<u>Drugorzędowym punktem końcowym</u> w badaniu była ocena zmiany stężenia IgM.		oraz stanu zapalnego [AASLD 2018].
Surogatowe punkty końcowe mierzące czynność wątroby	Roberts 2020	Ocena zmiany stężenia płytek krwi oraz albumin była w badaniu <u>drugorzędowym punktem końcowym</u> .	Im niższy poziom płytek krwi i wyższy poziom albuminy, tym skuteczniejsze leczenie.	Wyniki stężenia albuminy razem z wynikiem stężenia bilirubiny (ALBI) są prostą metodą oceny czynności wątroby [Ito 2020]. Stężenie albuminy jest oceniane we wskaźniku GLOBE, który służy do oceny czasu przeżycia wolnego od przeszczepu [Kouromalis 2018].
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im wyższy wynik w skali dot. świądu, tym wyższy stopień nasilenia tego objawu.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	D'Amato 2021	<p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała systematyczną ocenę świądu, występowania zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowości laboratoryjnych, które doprowadziły do przerwania leczenia.</p> <p>Świąd oceniano systematycznie na początku badania i podczas każdej wizyty kontrolnej. Świąd klasyfikowano jako łagodny, umiarkowany lub ciężki w następujący sposób: łagodny, świąd o łagodnym nasileniu lub zlokalizowany; umiarkowany, świąd o umiarkowanym nasileniu lub rozproszony, ale przerywany; ciężki, świąd o ciężkim nasileniu lub rozproszony i ciągły. Ponadto świąd klasyfikowano jako <i>de novo</i> jeśli wystąpił po rozpoczęciu leczenia OCA, lub jako "pogarszający się", jeśli był obecny na początku badania, ale uległ nasileniu podczas leczenia OCA.</p> <p>Inne zdarzenia niepożądane nie były systematycznie oceniane, ale rejestrowane, gdy prowadziły do trwałego odstawienia leku.</p>		
	Gomez 2021	<p>Ocena bezpieczeństwa stanowiła <u>trzeciorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu i obejmowała ocenę świądu oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych</p> <p>Świąd oceniano za pomocą słownej skali oceny:</p> <p>1 – łagodny świąd, 2 – umiarkowany, 3 – ciężki.</p> <p>Skala ta wykazała dobrą korelację z wizualnymi skalami analogowymi.</p>		
	Roberts 2020	<p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała profil bezpieczeństwa, częstość przerwania leczenia oraz redukcję dawki i stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p>		

Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków  według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 0;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 0);
- ⊕ uwzględniano wyniki dla najdłuższych okresów obserwacji, a w przypadku badania *POISE* także dla 6-miesięcznego okresu obserwacji, ze względu na zmianę dawki leku w jednej z grup w po 6 miesiącach trwania badania (chorzy przypisani do grupy OCA 5-10 mg początkowo otrzymywali OCA w dawce 5 mg przez 6 miesięcy, po tym czasie dawkę zwiększano do 10 mg na podstawie występujących zdarzeń niepożądanych i odpowiedzi biochemicznej. Nie zwiększano dawki chorych, u których występowały zdarzenia niepożądane takie jak ciężki świąd lub którzy już osiągnęli złożony pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊕ w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji nadrzędnych (*Nevens 2016*, *Hirschfield 2015*, *Kowdley 2018*), w drugiej kolejności z publikacji *EMA 2016*. Wyjątkiem były sytuacje, gdy w publikacji nadrzędnej przedstawiono dane w postaci wykresu, a w publikacji *EMA 2016* te same dane były przedstawione jako konkretne wartości liczbowe. Uwzględniano wtedy dane z publikacji *EMA 2016*, aby zniwelować ograniczenie związane z błędnym odczytem wartości z wykresów;
- ⊕ w przypadku gdy w publikacji nadrzędnej w odniesieniu do danych dychotomicznych nie przedstawiono wartości n^{18}/N^{19} , a jedynie obliczone przez autorów badania wartości OR, a dostępne były wartości n/N przedstawione w publikacji *EMA 2016*, ekstrahowano

¹⁸ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

¹⁹ liczba chorych w grupie

dane z publikacji *EMA 2016* i samodzielnie obliczano iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*), różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*) i NNT²⁰;

- ⊕ ekstrahowano dane ciągle wskazane przed autorów badania, chyba że dane wartości nie były przedstawione – w takich przypadkach dokonywano samodzielnych obliczeń i opatrywano je odpowiednim komentarzem pod tabelą z ekstrakcją;
- ⊕ przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych z wykresów o małej czytelności, w przypadku których stwierdzono duże ograniczenie związane z błędnym odczytem wartości z wykresów;
- ⊕ istotność statystyczną w pierwszej kolejności określano na podstawie własnych obliczeń (w przypadku kiedy brak lub występowanie istotności statystycznej określone na podstawie własnych obliczeń nie zgadzało się z informacjami podanym przez autorów badania, umieszczano odpowiedni komentarz pod tabelą). Jeśli na podstawie danych ekstrahowanych z badania nie można było wykonać obliczeń umożliwiających określenie istotności statystycznej, określano ją na podstawie informacji podanych w publikacji;
- ⊕ ze względu na zmianę dawki OCA w etapach przedłużonych badań *Nevens 2016* i *Hirschfield 2015*, wyniki z tych etapów traktowano jak wyniki badań jednoramiennych;
- ⊕ w ekstrakcji danych z etapów przedłużonych badań *POISE* i *Hirschfield 2015* uwzględniano tylko najdłuższy okres obserwacji (dane cząstkowe dla krótszych obserwacji nie zostały uwzględnione). Punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊕ w przypadku danych ciągłych z publikacji *Trauner 2019*, *D'Amato 2021*, *Roberts 2020* i *Gomez 2020*, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe.

²⁰ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

- ⊕ nie ekstrahowano wyników dla podgrup w zależności od wieku przedstawionych w publikacji *EMA 2016*, ze względu na brak danych dla grupy PLC;
- ⊕ w badaniu *D'Amato 2021* nie ekstrahowano wyników dla podgrup chorych w zależności od poziomu referencyjności ośrodka zdrowia, w którym byli leczeni (II i III poziomu referencyjności) oraz wyników dla podgrupy chorych z marskością wątroby;
- ⊕ z badania *Roberts 2020* przedstawiono wyniki dla podgrup zgodnych z populacją kwalifikującą się do leczenia OCA zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, tj. chorych spełniających kryteria włączenia do badania *POISE* oraz chorych ze sztywnością wątroby < 16,9 kPa. Zgodnie z zapisami programu lekowego kryteria wykluczające leczenie OCA stanowi marskość wątroby oraz wartość powyżej 15kPa w badaniu elastografii dynamicznej wątroby. W związku z tym nie przedstawiono wyników dla podgrup chorych ze sztywnością wątroby ≥ 16,9 kPa oraz niespełniających kryteriów włączenia do badania *POISE*, ponieważ aż 80% chorych z tej podgrupy cechowało się marskością wątroby;
- ⊕ z badania *Roberts 2020* przedstawiono wyniki dla 12-miesięcznego okresu obserwacji umożliwiające porównanie z pozostałymi włączonymi do analizy badaniami obserwacyjnymi oraz wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, tj. 15 i 19 miesięcy;

W badaniach *Nevens 2016*, *Hirschfield 2015* i *Kowdley 2018* ekstrahowano dane dla podwójnie zaślepionego etapu badania, kluczowego dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz dla etapu przedłużonego.

W analizie bezpieczeństwa ekstrahowano zdarzenia niepożądane ogółem oraz wszystkie zdarzenia niepożądane przedstawione w badaniach.

Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *POISE*, *Hirschfield 2015* oraz *Kowdley 2018* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 0.

W związku z zastosowaniem zaślepienia oraz opisem utraty chorych z badania, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych oraz wykluczeniem określono jako niskie we wszystkich trzech badaniach.

We wszystkich badaniach zastosowano także losowy przydział do grup, przez co ryzyko błędu było niskie, jednakże tylko w badaniu *POISE* określono metodę, która posłużyła utajnieniu kodu randomizacji. W badaniach *Hirschfield 2015* i *Kowdley 2018* nie podano informacji na ten temat, przez co ocena ryzyka nie jest możliwa do określenia.

W badaniach *POISE* i *Hirschfield 2015* nie odnotowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników, przez co ryzyko błędu związanego raportowaniem określono jako niskie. W badaniu *Kowdley 2018* nie podano wyników dla jednego z predefiniowanych punktów końcowych, przez co określenie ryzyka nie jest możliwe.

Co istotne, w badaniu *Hirschfield 2015* i badaniu *POISE* chorzy stosowali różne dawki UDCA, co może wpływać na uzyskane wyniki. W badaniu *Kowdley 2018* nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań POISE, Hirschfield 2015 oraz Kowdley 2018 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	POISE		Hirschfield 2015		Kowdley 2018	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych losowo przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. Lista randomizacyjna wygenerowana dzięki systemowi interaktywnej odpowiedzi głosowej. Stratyfikacja względem kryteriów paryskich I oraz względem stosowania (lub nie) przez chorego UDCA.	Niskie ryzyko błędu	Chorych losowo przydzielono do grup w stosunku 1:1:1:1. Randomizację w każdym ośrodku przeprowadzono za pomocą wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej (wielkość bloków: 4).	Niskie ryzyko błędu	Chorych losowo przydzielono do grup w stosunku 1:1:1. W każdym z ośrodków badawczych została przeprowadzona komputerowa randomizacja blokowa (wielkość bloku: 3).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Lista randomizacyjna wygenerowana dzięki systemowi interaktywnej odpowiedzi głosowej.	Niskie ryzyko błędu	Brak informacji.	Niejasne ryzyko błędu	Brak informacji.	Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	POISE		Hirschfield 2015		Kowdley 2018	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	W badaniu nie przedstawiono wyników m.in. dla częstości występowania redukcji aktywności ALP względem wartości początkowych o 15%.	Niejasne ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Chorzy stosowali różne dawki UDCA.	Wysokie ryzyko błędu	Chorzy stosowali różne dawki UDCA.	Wysokie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe

obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie

kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku

oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Ocena skuteczności OCA+BSC względem PLC+BSC na podstawie badań randomizowanych

Skuteczność OCA stosowanego z BSC w porównaniu z PLC stosowanego z BSC oceniano na podstawie wyników badań *POISE* (publikacja *Nevens 2016* uzupełniona o wyniki z dokumentu *EMA 2016*) oraz *Hirschfield 2015*²¹. Maksymalny okres obserwacji etapu zaślepionego badania *POISE* wynosił 12 miesięcy. W niniejszej analizie przedstawiono także wyniki dla 6-miesięcznego okresu obserwacji, gdyż po tym czasie u chorych przypisanych do grupy OCA 5-10 mg możliwe było zwiększenie dawki z 5 do 10 mg w oparciu o odpowiedź na leczenie i tolerancję leku²². W badaniu *Hirschfield 2015* okres obserwacji wynosił około 3 miesiące (85 dni). Wyniki z otwartych etapów przedłużonych obu badań przedstawiono w rozdziale 0

Oceniane punkty końcowe obejmowały:

- ⊕ złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (aktywność ALP $<1,67 \times \text{GGN}$, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$);
- ⊕ ocena pozostałych parametrów biochemicznych;
- ⊕ złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ elastografia;
- ⊕ jakość życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *POISE* obejmował uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP $<1,67 \times \text{GGN}$, $\geq 15\%$ redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$ w czasie

²¹ w badaniu *POISE* UDCA stosowało 93,0% chorych z grupy OCA 5-10 mg, 91,8% chorych z grupy OCA 10 mg oraz 93,2% chorych z grupy PLC, w badaniu *Hirschfield 2015* stosowali go wszyscy chorzy
²² ostatecznie spośród 69 chorych z grupy OCA 5-10 mg, którzy ukończyli 6-miesięczny okres badania 36 (52,2%) chorych pozostało przy dawce 5 mg, a u 33 (47,8%) chorych dawkę OCA zwiększono do 10 mg

12 miesięcy badania. Dla tego punktu końcowego odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA 5-10 mg (ok. 46% chorych) oraz OCA 10 mg (ok. 47% chorych) względem PLC (ok. 10% chorych). Niska wartość NNT=3 świadczy o dużej sile interwencji. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na przewagę OCA (obu grup) względem PLC odnotowano także w przypadku wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.

Jak wskazali autorzy badania *POISE*, odpowiedź na leczenie OCA była szybka, a znamienne statystycznie różnica (wskazująca na korzyść terapii OCA) pomiędzy każdą z grup badanych (OCA 5-10 mg oraz OCA 10 mg) a grupą kontrolną PLC wystąpiła już w 2. tyg. badania i odnotowywano ją podczas każdego kolejnego okresu obserwacji w ramach etapu podwójnie zaślepionego.

W publikacji *EMA 2016* przedstawiono ponadto analizę pomocniczą i analizę wrażliwości dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego. W analizie wrażliwości, która uwzględniała wyłącznie obserwowane dane dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) (nie imputowano danych dla chorych dla których brakowało wyników, natomiast w analizie głównej choroby ci zostali określani jako nie wykazujący odpowiedzi), odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami badanymi a placebo dla okresów obserwacji 6 i 12 miesięcy wskazujące na korzyść grup badanych. Analiza pomocnicza przeprowadzona w populacji *completer* i EE (ang. *efficacy evaluable* – skuteczność możliwa do oceny) dla okresu obserwacji 12 miesięcy także potwierdziła występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OCA 5-10 mg i OCA 10 mg a PLC z korzyścią dla grup badanych.

W publikacji *EMA 2016* przedstawiono także złożony pierwszorzędowy punkt końcowy dla chorych przypisanych do terapii OCA 5-10 mg w podziale na podgrupy według zwiększenia lub braku zwiększenia dawki po 6 miesiącach badania. 24 (66,7%) z 36 chorych, którzy kontynuowali przyjmowanie OCA 5 mg, osiągnęło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w 6. miesiącu, co oznacza klinicznie znaczącą odpowiedź na OCA. 19 (52,8%) chorych z tej podgrupy osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w 12. miesiącu. W 12. miesiącu badania 13 (39,4%) z 33 chorych, u których zwiększono dawkę OCA ze względu na wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie, osiągnęło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy. Dla obu podgrup w 6. i 12. miesiącu badania stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego niż w grupie PLC.

Na podstawie badania *POISE* stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie pierwszorzędnego punktu końcowego w obu grupach OCA niż w grupie placebo w populacji chorych z normalną funkcją nerek, z łagodną niewydolnością nerek oraz u chorych na PBC o ciężkim nasileniu (różnice stwierdzono zarówno w 6., jak i w 12. miesiącu obserwacji).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego na podstawie badania *POISE* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS ²³	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS ²⁴
			n (%)	N	n (%)	N				
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – analiza główna (populacja ITT)										
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	24 (34,3)**	70	5 (6,8)*	73	7,10 (2,52; 19,95)	0,27 (0,15; 0,40)	4 (3; 7)	TAK
		OCA 10 mg	37 (50,7)**	73	5 (6,8)*	73	13,98 (5,05; 38,67)	0,44 (0,31; 0,57)	3 (2; 4)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg	32 (45,7)	70	7 (9,6)	73	7,94 (3,20; 19,73)	0,36 (0,23; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
		OCA 10 mg	34 (46,6)	73	7 (9,6)	73	8,22 (3,33; 20,31)	0,37 (0,24; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – analiza wrażliwości (populacja ITT)										
<i>POISE</i> (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	26 (37,1)*	70	7 (9,6)*	73	5,57 (2,23; 13,95)	0,28 (0,14; 0,41)	4 (3; 8)	TAK
		OCA 10 mg	45 (61,6)*	73	7 (9,6)*	73	15,15 (6,09; 37,67)	0,52 (0,39; 0,65)	3 (2; 3)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg	38 (54,3)*	70	10 (13,7)*	73	7,48 (3,31; 16,92)	0,41 (0,27; 0,55)	3 (2; 4)	TAK
		OCA 10 mg	44(60,3)*	73	10 (13,7)*	73	9,56 (4,23; 21,60)	0,47 (0,33; 0,60)	3 (2; 4)	TAK
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – analiza pomocnicza (populacja completer)										
<i>POISE</i> (EMA 2016)	12 mies.	OCA 10 mg	34 (53,1)	64	7 (10,0)	70	10,20 (4,06; 25,66)	0,43 (0,29; 0,57)	3 (2; 4)	TAK

²³ Okres obserwacji

²⁴ Istotność statystyczna

Badanie (publikacja)	OBS ²³	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS ²⁴
			n (%)	N	n (%)	N				
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – analiza pomocnicza (populacja EE)										
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 10 mg	34 (54,8)	62	7 (10,4)	67	10,41 (4,11; 26,35)	0,44 (0,30; 0,59)	3 (2; 4)	TAK
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – analiza chorych z grupy OCA 5-10 mg w podziale na podgrupy										
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg stała dawka 5 mg	24 (66,7)	36	5 (6,8) [^]	73	27,20 (8,68; 85,25)	0,60 (0,43; 0,76)	2 (2; 3)	TAK
		OCA 5-10 mg 10 mg po 6. mies.	0 (0,0)	33	7 (9,6) [^]	73	0,21 (0,04; 1,11)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg stała dawka 5 mg	19 (52,8)	36	5 (6,8) [^]	73	15,20 (4,96; 46,56)	0,46 (0,29; 0,63)	3 (2; 4)	TAK
		OCA 5-10 mg 10 mg po 6. mies.	13 (39,4)	33	7 (9,6) [^]	73	6,13 (2,15; 17,45)	0,30 (0,12; 0,48)	4 (3; 9)	TAK
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – chorzy z prawidłową funkcją nerek										
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	23 (46,9) [*]	49	4 (7,4) [*]	54	11,06 (3,46; 35,37)	0,40 (0,24; 0,55)	3 (2; 5)	TAK
		OCA 10 mg	23 (42,6) [*]	54	4 (7,4) [*]	54	9,27 (2,93; 29,36)	0,35 (0,20; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – chorzy z niewydolnością nerek o łagodnym nasileniu										
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	9 (50,0) [*]	18	3 (18,8) [*]	16	4,33 (0,91; 20,60)	0,31 (0,01; 0,61)	4 (2; 100)	TAK
		OCA 10 mg	12 (0,6) [*]	17	3 (18,8) [*]	16	10,40 (2,03; 53,20)	0,52 (0,23; 0,8)	2 (2; 5)	TAK
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN – chorzy na PBC o ciężkim nasileniu										
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	10 (45,5) [*]	22	1 (3,3) [*]	30	24,17 (2,78; 210,16)	0,42 (0,20; 0,64)	3 (2; 5)	TAK
		OCA 10 mg	8 (40,0) [*]	20	1 (3,3) [*]	30	19,33 (2,17; 171,89)	0,37 (0,14; 0,59)	3 (2; 8)	TAK

*wartości obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu

**dane z publikacji *EMA 2016*

^dane dla PLC z publikacji *Nevens 2016*; wartości dla okresu obserwacji 6 miesięcy obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu

Aktywność ALP

Zmiana aktywności ALP

Zarówno w badaniu *POISE*, jak i w badaniu *Hirschfield 2015* stwierdzono znamienne statystycznie różnice świadczące o przewadze interwencji badanej względem kontrolnej w odniesieniu do zmiany aktywności ALP względem wartości początkowych dla wszystkich ocenianych okresów obserwacji. Ocena procentowych zmian w aktywności ALP w czasie 3 miesięcy badania względem wartości z początku badania w populacji mITT stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Hirschfield 2015*. Według autorów tego badania podobne wyniki jak dla populacji mITT obserwowano także w przypadku analizy w populacji ITT i *completer* ($p < 0,001$).

Według autorów badania *POISE*, większą redukcję aktywności ALP w grupie OCA 5-10 mg i OCA 10 mg niż w grupie PLC odnotowano podczas wszystkich wizyt w czasie trwania badania. Podobnie, w badaniu *Hirschfield 2015*, statystycznie istotne redukcje w aktywności ALP obserwowano już od 2. tygodnia badania.

W badaniu *POISE* zaobserwowano znamienne statystycznie bezwzględną i względną redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych w obu podgrupach OCA 5-10 mg (chorzy przyjmujący stałą dawkę OCA 5 mg przez cały okres trwania badania oraz chorzy, u których w 6. miesiącu zwiększono dawkę do 10 mg) zarówno po 6 miesiącach, jak i po 12 miesiącach badania. U chorych, u których zwiększono dawkę, średnia procentowa zmiana względem początku badania wyniosła -22,2% w 6. miesiącu (przed zwiększeniem dawki) i -32,5% w 12. miesiącu. W 12. miesiącu średnia aktywność ALP u chorych w obu podgrupach była porównywalna (chorzy kontynuujący OCA 5 mg: 216,5 U/l, chorzy, którzy w 6. miesiącu rozpoczęli przyjmowanie OCA 10 mg: 222,4 U/l).

W populacji chorych na PBC o ciężkim nasileniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami badanymi a kontrolną na korzyść grup OCA w odniesieniu do zmiany aktywności ALP względem wartości początkowych.

Tabela 9.
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych na podstawie badań POISE i Hirschfield 2015 (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD ²⁵ (95% CI)	IS*
			LSM ²⁶ (SE ²⁷)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-91,2 (12,9)	69	-21,7 (13,2)	71	-69,6 (11,7)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-121,5 (13,2)	64	-21,7 (13,2)	71	-99,9 (12,0)	TAK p<0,001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-112,5 (14,4)	64	-14,4 (14,7)	70	-98,1 (13,1)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-129,9 (14,6)	62	-14,4 (14,7)	70	-115,5 (13,2)	TAK p<0,001
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l] – chorzy na PBC o ciężkim nasileniu								
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	-132,80 (125,80)**	19	-25,0 (123,82)**	28	-107,80 (-180,62; -34,98)***	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-159,57 (111,77)**	15	-25,0 (123,82)**	28	-134,57 (-207,39; -61,75)***	TAK p<0,0001
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%]								
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	-24 (18,86)^	38	-3 (13,99)***	37	-21,00 (-28,50; -13,50)^^	TAK
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-27,4 (3,4)	69	-6,8 (3,5)	71	-20,7 (3,1)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-36,5 (3,5)	64	-6,8 (3,5)	71	-29,8 (3,2)	TAK p<0,0001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-33,0 (3,7)	64	-4,8 (3,8)	70	-28,2 (3,4)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-39,1 (3,8)	62	-4,8 (3,8)	70	-34,4 (3,4)	TAK p<0,0001

*IS w badaniu POISE określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów publikacji

**dane odczytane z wykresu, wartości SD przeliczone na podstawie odczytanych z wykresu wartości SE

***ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano samodzielnych obliczeń

^średnia (SD); wartości SD przeliczone na podstawie podanych przez autorów publikacji przedziałów ufności

^^MD (95% CI)

²⁵ ang. *Least Squares Means Difference* – średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów

²⁶ ang. *Least Square Mean* – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

²⁷ ang. *Standard Error* – błąd standardowy

Częstość występowania zmian w aktywności ALP

W badaniu *POISE* istotnie statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie PLC występowała $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ i $\geq 40\%$ redukcja aktywności ALP. Różnice te odnotowano zarówno dla okresu obserwacji 6 miesięcy, jak i dla 12 miesięcy. Uzyskane wartości NNT (2-4) świadczą o dużej sile interwencji. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA 10 mg względem PLC odnotowano także w przypadku uzyskania aktywności ALP w granicach normy. Różnic istotnych statystycznie między grupami nie odnotowano w przypadku uzyskania aktywności ALP w granicach normy dla porównania OCA 5-10 mg vs PLC.

W czasie 3 miesięcy badania *Hirschfield 2015*, 10%, 20% i 40% redukcja aktywności ALP występowała istotnie statystycznie częściej w grupie OCA 10 mg niż w grupie PLC. Uzyskane wartości NNT (2-5) świadczą o dużej sile interwencji. Brak istotności statystycznej odnotowano jedynie dla porównania OCA 10 mg vs PLC w odniesieniu do częstości występowania aktywności ALP w granicach normy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Częstość występowania zmian w aktywności ALP względem wartości początkowych na podstawie badania *POISE* i *Hirschfield 2015* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Aktywność ALP w granicach normy										
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	1 (2,6)*	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>POISE (EMA 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg	5 (6,8)	73	0 (0,0)	73	7,82 (1,32; 46,27)	0,07 (0,01; 0,13)	15 (8; 100)	TAK
$\geq 10\%$ redukcja aktywności ALP										
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	33 (86,8)*	38	5 (14,0)	37	42,24 (11,15; 159,96)	0,73 (0,58; 0,89)	2 (2; 2)	TAK
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	b/d (b/d)	70	b/d (b/d)	73	5,7 (2,7; 12,0)**	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK
		OCA 10 mg	b/d (b/d)	73	b/d (b/d)	73	7,2 (3,3; 15,4)**	b/d (b/d)	b/d (b/d)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
≥15% redukcja aktywności ALP										
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	50 (71,4)*	70	18 (24,7)*	73	7,64 (3,63; 16,06)	0,47 (0,32; 0,61)	3 (2; 4)	TAK
		OCA 10 mg	58 (79,5)*	73	18 (24,7)*	73	11,81 (5,43; 25,73)	0,55 (0,41; 0,68)	2 (2; 3)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg	54 (77,1)	70	21 (28,8)	73	8;36 (3,93; 17;76)	0;48 (0,34; 0;63)	3 (2; 3)	TAK
		OCA 10 mg	56 (76,7)	73	21 (28,8)	73	8;16 (3,88; 17;14)	0,48 (0,34; 0;62)	3 (2; 3)	TAK
≥20% redukcja aktywności ALP										
<i>Hirschfield 2015[^]</i>	3 mies.	OCA 10 mg	26 (68,4)*	38	3 (8,1)	37	24,56 (6,28; 96,09)	0,60 (0,43; 0,78)	2 (2; 3)	TAK
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	45 (64,3)*	70	11 (15,1)*	73	10,15 (4,53; 22,72)	0,49 (0,35; 0,63)	3 (2; 3)	TAK
		OCA 10 mg	55 (75,3)*	73	11 (15,1)*	73	17,22 (7,48; 39,63)	0,60 (0,47; 0,73)	2 (2; 3)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg	49 (70,0)*	70	17 (23,3)*	73	7,69 (3,65; 16,20)	0,47 (0,32; 0,61)	3 (2; 4)	TAK
		OCA 10 mg	54 (74,0)*	73	17 (23,3)*	73	9,36 (4,41; 19,89)	0,51 (0,37; 0,65)	2 (2; 3)	TAK
≥40% redukcja aktywności ALP										
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	8 (21,1)*	38	0 (0,0)*	37	8,85 (2,06; 37,96)	0,21 (0,08; 0,35)	5 (3; 13)	TAK
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	19 (27,1)*	70	0 (0,0)*	73	10,38 (3,96; 27,17)	0,27 (0,17; 0,38)	4 (3; 6)	TAK
		OCA 10 mg	21 (28,8)*	73	0 (0,0)*	73	10,18 (4,05; 25,57)	0,29 (0,18; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg	21 (30,0)*	70	1 (1,4)*	73	30,86 (4,02; 236,99)	0,29 (0,18; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
		OCA 10 mg	25 (34,3)*	73	1 (1,4)*	73	37,50 (4,92; 286,06)	0,33 (0,22; 0,44)	4 (3; 5)	TAK

*wartości procentowe odczytane z wykresu (w przypadku badania *POISE* – z publikacji *EMA 2016*)

**wartość OR (95% CI) podana przez autorów publikacji, na jej podstawie określono IS

Pozostałe parametry biochemiczne

W badaniu *POISE* istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grup badanych względem PLC odnotowano w przypadku oceny zmian w aktywności/stężeniu parametrów biochemicznych takich jak AlAT, AspAT, GGT, bilirubina całkowita, czy bilirubina sprzężona. Znamienne statystycznie różnice odnotowano w czasie 6 i 12 miesięcy okresu obserwacji zarówno dla bezwzględnych zmiany wartości ww. parametrów, jak i dla względnych

zmian wyrażonych w procentach. Wyjątek stanowiła jedynie ocena procentowej zmiany stężenia bilirubiny całkowitej w okresie obserwacji równym 6 miesięcy, gdzie dla porównania OCA 10 mg vs PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku oceny zmian stężenia albumin zaobserwowano podobne wartości w grupach OCA 5-10 mg, OCA 10 mg i PLC. Różnice między grupami nie były zatem istotne statystycznie.

Zarówno w 6., jak i 12. miesiącu badania *POISE* odnotowano istotną statystycznie zmianę średniego stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych u chorych, u których w 6. miesiącu zwiększono dawkę OCA (przy czym stężenie w 6. i 12. miesiącu było podobne – odpowiednio 9,6 i 9,9 $\mu\text{mol/l}$). Wynik ten nie był zaskakujący ze względu na początkowe stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie normy. U chorych, u których zwiększono dawkę OCA, odnotowano znaczącą statystycznie zmianę stężenia bilirubiny sprzężonej w 6. miesiącu ($p=0,0378$).

W populacji chorych na PBC o ciężkim nasileniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami badanymi a kontrolną na korzyść grup OCA w odniesieniu do zmiany stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych na podstawie badań POISE (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana aktywności AIAT²⁸ względem wartości początkowych [U/l]								
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	-18,8 (3,0)	69	-6,8 (3,0)	71	-12,0 (2,8)	TAK $p<0,001$
		OCA 10 mg	-23,4 (3,1)	64	-6,8 (3,0)	71	-16,5 (2,8)	TAK $p<0,001$
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-21,3 (3,3)	64	-5,0 (3,3)	70	-16,3 (3,0)	TAK $p<0,001$
		OCA 10 mg	-25,3 (3,4)	62	-5,0 (3,3)	70	-20,4 (3,1)	TAK $p<0,001$
Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]								
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	-31,1 (3,8)	69	-9,3 (3,8)	71	-21,9 (3,5)	TAK $p<0,0001$

²⁸ aminotransferaza alaninowa

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
	12 mies.	OCA 10 mg	-36,2 (3,9)	64	-9,3 (3,8)	71	-26,9 (3,5)	TAK p<0,0001
		OCA 5-10 mg	-35,5 (4,9)	64	-4,7 (5,0)	70	-30,9 (4,5)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-41,7 (5,0)	62	4,7 (5,0)	70	-37,0 (4,6)	TAK p<0,0001
Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [U/l]								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-8,2 (2,1)	69	0,1 (2,2)	71	-8,3 (2,0)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-10,2 (2,2)	64	0,1 (2,2)	71	-10,3 (2,0)	TAK p<0,001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-13,0 (4,2)	64	1,0 (4,2)	70	-14,1 (3,8)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-15,0 (4,3)	62	1,0 (4,2)	70	-16,0 (3,9)	TAK p<0,001
Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [%]								
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-15,4 (3,5)	69	2,1 (3,5)	71	-17,5 (3,2)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-15,4 (3,6)	64	2,1 (3,5)	71	-17,5 (3,2)	TAK p<0,0001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-21,9 (8,7)	64	7,7 (8,8)	70	-29,6 (8,0)	TAK p=0,0003
		OCA 10 mg	-23,7 (8,9)	62	7,7 (8,8)	70	-31,4 (8,1)	TAK p=0,0001
Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [U/l]								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-132,1 (18,8)	69	-32,4 (19,3)	71	-99,8 (17,5)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-181,5 (19,6)	64	-32,4 (19,3)	71	-149,2 (17,8)	TAK p<0,001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-140,8 (24,7)	64	6,7 (25,6)	70	-147,5 (23,1)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-176,7 (25,6)	62	6,7 (25,6)	70	-183,4 (23,3)	TAK p<0,001
Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [%]								
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-44,0 (4,8)	69	-9,0 (5,0)	71	-35,0 (4,5)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-64,1 (5,1)	64	-9,0 (5,0)	71	-55,1 (4,6)	TAK p<0,0001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-50,3 (5,5)	64	0,8 (5,7)	70	-51,1 (5,1)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-63,7 (5,7)	62	0,8 (5,7)	70	-64,5 (5,2)	TAK p<0,0001
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych [mg/dl]								

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-0,03 (0,03)	69	0,06 (0,03)	71	-0,08 (0,03)	TAK p=0,008
		OCA 10 mg	-0,05 (0,03)	64	0,06 (0,03)	71	-0,11 (0,03)	TAK p<0,001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-0,02 (0,04)	64	0,12 (0,04)	70	-0,13 (0,04)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-0,05 (0,04)	62	0,12 (0,04)	70	-0,17 (0,04)	TAK p<0,001
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych [mmol/l] – chorzy na PBC o ciężkim nasileniu								
POISE (EMA 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	-1,15 (7,54)**	19	3,02 (7,88)**	28	-4,17 (-8,64; 0,30)***	TAK p=0,0049
		OCA 10 mg	-3,87 (6,82)**	15	3,02 (7,88)**	28	-6,89 (-11,41; -2,37)***	TAK p<0,0001
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych [%]								
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-3,0 (8,6)	69	13,8 (8,8)	71	-16,8 (8,1)	TAK p=0,0381
		OCA 10 mg	7,4 (8,9)	64	13,8 (8,8)	71	-6,5 (8,2)	NIE p=0,4307
	12 mies.	OCA 5-10 mg	1,2 (6,7)	64	19,5 (6,8)	70	-18,3 (6,3)	TAK p=0,0039
		OCA 10 mg	-0,2 (6,9)	62	19,5 (6,8)	70	-19,8 (6,3)	TAK p=0,0020
Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych [mg/dl]								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-0,02 (0,02)	69	0,05 (0,02)	71	-0,07 (0,02)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-0,06 (0,02)	64	0,05 (0,02)	71	-0,11 (0,02)	TAK p<0,001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-0,01 (0,03)	64	0,11 (0,03)	70	-0,12 (0,03)	TAK p<0,001
		OCA 10 mg	-0,03 (0,03)	62	0,11 (0,03)	70	-0,14 (0,03)	TAK p<0,001
Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych [%]								
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-1,0 (6,0)	69	23,0 (6,0)	71	-24,0 (6,0)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	-6,0 (7,0)	64	23,0 (6,0)	71	-28,0 (6,0)	TAK p<0,0001
	12 mies.	OCA 5-10 mg	12,0 (7,0)	64	39,0 (7,0)	70	-27,0 (7,0)	TAK p<0,0001
		OCA 10 mg	5,0 (7,0)	62	39,0 (7,0)	70	-34 (7,0)	TAK p<0,0001
Zmiana stężenia albumin względem wartości początkowych [g/l]								

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	-0,1 (0,4)	69	-0,1 (0,5)	71	0,0 (0,4)	NIE p=0,9927
		OCA 10 mg	-0,1 (0,5)	64	-0,1 (0,5)	71	0,0 (0,4)	NIE p=0,9307
	12 mies.	OCA 5-10 mg	-0,6 (0,4)	64	-1,2 (0,4)	70	0,63 (0,4)	NIE p=0,1119
		OCA 10 mg	-0,9 (0,4)	62	-1,2 (0,4)	70	0,4 (0,4)	NIE p=0,3808

*IS w badaniu POISE określona na podstawie p-wartości podanych przez autorów publikacji

**dane odczytane z wykresu, wartości SD przeliczone na podstawie odczytanych z wykresu wartości SE

***ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano samodzielnych obliczeń

^średnia (SD); wartości SD przeliczone na podstawie podanych przez autorów publikacji przedziałów ufności

^^MD (95% CI)

W badaniu *Hirschfield 2015* raportowano wartości parametrów biochemicznych w momencie zakończenia okresu trwania badania (po 3 miesiącach). Mediana aktywności AIAT w grupie OCA 10 mg wynosiła 27 U/l, co mieści się w zakresie normy. W grupie PLC aktywność AIAT znajdowała się na granicy normy (mediana 40 U/l). Różnica pomiędzy aktywnością AspAT w obu grupach była niewielka (OCA 10 mg: mediana 33 U/l, PLC: mediana 36 U/l), a obie wartości mieściły się w granicach normy. Nie odnotowano różnicy pomiędzy wartościami stężenia bilirubiny sprzężonej w grupie badanej i kontrolnej. Dużą różnicę median stwierdzono dla aktywności GGT. W momencie zakończenia 3-miesięcznego badania mediana dla tego parametru w grupie OCA 10 mg wynosiła 62 U/l co stanowi ok. 2-krotność GGN, a mediana w grupie PLC wynosiła 141 U/l, co stanowi prawie 5-krotność GGN.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Wartości parametrów biochemicznych na podstawie badania *Hirschfield 2015* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		Różnica median
			Mediana (Q1; Q3 ²⁹)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
Aktywność AIAT [U/l]							

²⁹ ang. *quartile* – kwartył 1, kwartył 3

Badanie	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		Różnica median
			Mediana (Q1; Q3 ²⁹)	N	Mediana (Q1; Q3)	N	
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	27 (22; 41)	38	40 (26; 63)	38	-13,0
Aktywność AspAT [U/l]							
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	33 (27; 40)	38	36 (27; 48)	38	-3,0
Aktywność GGT [U/l]							
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	62 (39; 122)	38	141 (100; 311)	38	-79,0
Stężenie bilirubiny sprzężonej [mg/dl]							
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	0,19 (0,10; 0,30)	38	0,19 (0,10; 0,20)	38	0,0

Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie

W badaniu *POISE* zarówno w czasie 6, jak i 12 miesięcy okresu obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie definiowanej według większości złożonych kryteriów w obu grupach OCA niż w grupie kontrolnej. Jednym wyjątkiem była odpowiedź na leczenie określona na podstawie kryteriów rotterdamskich, dla której nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, chociaż odsetek chorych z odpowiedzią był wyższy u chorych stosujących OCA niż PLC.

W badaniu *Hirschfield 2015* odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie złożonych wskaźników występowała istotnie statystycznie częściej w grupie OCA niż w PLC w przypadku definicji opartej na kryteriach paryskich I (w podgrupie chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania), kryteriach paryskich II, kryteriach Mayo II w wersji 1 oraz kryteriach Toronto I (u chorych ogółem oraz chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (złożone wskaźniki) na podstawie badań *POISE* i *Hirschfield 2015* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Podgrupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Kryteria paryskie I**											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	31 (81,6)	38	33 (86,8)	38	0,67 (0,19; 2,34)	-0,05 (-0,22; 0,11)	n/d	NIE
			Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	4 (36,4)	11	0 (0,0)	5	6,16 (0,58; 65,50)	0,36 (0,01; 0,72)	3 (2; 100)	TAK*
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	20 (55,6)	36	6 (17,6)	34	5,83 (1,94; 17,52)	0,38 (0,17; 0,59)	3 (2; 6)	TAK
		OCA 10 mg		18 (51,4)	35	6 (17,6)	34	4,94 (1,64; 14,89)	0,34 (0,13; 0,55)	3 (2; 8)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg		23 (63,8)	36	6 (17,6)	34	8,26 (2,71; 25,14)	0,46 (0,26; 0,66)	3 (2; 4)	TAK
		OCA 10 mg		20 (57,1)	35	6 (17,6)	34	6,22 (2,06; 18,83)	0,39 (0,19; 0,60)	3 (2; 6)	TAK
Kryteria paryskie II											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	16 (42,1)	38	8 (21,1)	38	2,73 (0,99; 7,50)	0,21 (0,01; 0,41)	5 (3; 100)	TAK
			Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	12 (35,3)	34	4 (11,8)	34	4,09 (1,16; 14,40)	0,24 (0,04; 0,43)	5 (3; 25)	TAK
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	13 (18,6)	70	3 (4,1)	73	5,32 (1,45; 19,59)	0,14 (0,04; 0,25)	8 (4; 25)	TAK
		OCA 10 mg		19 (26,0)	73	3 (4,1)	73	8,21 (2,31; 29,19)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Podgrupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	12 mies.	OCA 5-10 mg		19 (27,1)	70	3 (4,1)	73	8,69 (2,44; 30,95)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK
		OCA 10 mg		19 (26,0)	73	3 (4,1)	73	8,21 (2,31; 29,19)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK
Kryteria Mayo II (wersja 1)***											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	20 (52,6)	38	10 (26,3)	38	3,11 (1,19; 8,15)	0,26 (0,05; 0,47)	4 (3; 20)	TAK
			Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	12 (40,0)	30	5 (15,2)	33	3,73 (1,12; 12,39)	0,25 (0,03; 0,46)	4 (3; 34)	TAK
Kryteria Mayo II (wersja 2)^											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	21 (55,3)	38	19 (50,0)	38	1,24 (0,50; 3,04)	0,05 (-0,17; 0,28)	n/d	NIE
			Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	5 (22,7)	22	2 (9,5)	21	2,79 (0,48; 16,33)	0,13 (-0,08; 0,35)	n/d	NIE
POISE (EMA 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	32 (46,4)	69	11 (15,1)	73	4,87 (2,20; 10,82)	0,31 (0,17; 0,46)	4 (3; 6)	TAK
		OCA 10 mg		36 (49,3)	73	11 (15,1)	73	5,48 (2,49; 12,07)	0,34 (0,20; 0,48)	3 (3; 5)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg		23 (33,3)	69	8 (11,0)	73	4,06 (1,67; 9,88)	0,22 (0,09; 0,36)	5 (3; 12)	TAK
		OCA 10 mg		38 (52,1)	73	8 (11,0)	73	8,82 (3,71; 20,97)	0,41 (0,28; 0,55)	3 (2; 4)	TAK
Kryteria Toronto I											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	21 (55,3)	38	10 (26,3)	38	3,46 (1,32; 9,07)	0,29 (0,08; 0,50)	4 (2; 13)	TAK
			Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	13 (43,3)	30	4 (12,5)	32	5,35 (1,50; 19,11)	0,31 (0,10; 0,52)	4 (2; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Podgrupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Kryteria Toronto II											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	21 (55,3)	38	14 (36,8)	38	2,12 (0,85; 5,30)	0,18 (-0,04; 0,40)	n/d	NIE
			Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	11 (39,3)	28	5 (17,2)	29	3,11 (0,91; 10,59)	0,22 (-0,01; 0,45)	n/d	NIE
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	31 (46,3)	67	10 (14,3)	70	5,17 (2,27; 11,78)	0,32 (0,18; 0,46)	4 (3; 6)	TAK
		OCA 10 mg		41 (58,6)	70	10 (14,3)	70	8,48 (3,73; 19,28)	0,44 (0,30; 0,58)	3 (2; 4)	TAK
	12 mies.	OCA 5-10 mg		34 (50,7)	67	11 (15,7)	70	5,53 (2,48; 12,33)	0,35 (0,20; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
		OCA 10 mg		42 (60,0)	70	11 (15,7)	70	8,05 (3,61; 17,94)	0,44 (0,30; 0,59)	3 (2; 4)	TAK
Kryteria rotterdamskie											
<i>POISE (EMA 2016)</i>	6 mies.	OCA 5-10 mg	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania	3 (25,0)	12	2 (11,8)	17	2,50 (0,35; 17,94)	0,13 (-0,16; 0,42)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		3 (23,1)	13	2 (11,8)	17	2,25 (0,32; 15,97)	0,11 (-0,16; 0,39)	n/d	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg		2 (16,7)	12	1 (5,9)	17	3,20 (0,26; 40,06)	0,1 (-0,13; 0,35)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		3 (23,1)	13	1 (5,9)	17	4,80 (0,44; 52,76)	0,17 (-0,08; 0,43)	n/d	NIE

*według autorów badania różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,2445)

**zastosowane w badaniach definicje kryteriów różniły się; w badaniu *POISE*: aktywność ALP ≤ 3 x GGN, aktywność AspAT ≤ 2 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN; w badaniu *Hirschfield 2015*: aktywność ALP ≤ 3 x GGN, aktywność AspAT ≤ 2 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl

***zastosowana w badaniu *Hirschfield 2015* definicja: kryteria Mayo II (wersja 1) – aktywność ALP $\leq 1,67$ x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1 mg/dl

[^] zastosowana w badaniu *Hirschfield 2015* i badaniu *POISE* definicja: kryteria Mayo II (wersja 2) – aktywność ALP $\leq 1,67 \times$ GGN i stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN.

Elastografia

W badaniu *POISE* dla żadnej dawki OCA nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami badanymi a kontrolną w odniesieniu do zmiany wyników elastografii.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Zmiana wyników elastografii względem wartości początkowych na podstawie badania *POISE* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
			LSM (SD)*	N	LSM (SD)*	N		
Zmiana wyników elastografii [^]								
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	1,28 (7,58)	32	1,82 (7,87)	34	-0,54 (-4,27; 3,19)	NIE p=0,6818
		OCA 10 mg	0,46 (7,09)	26	1,82 (7,87)	34	-1,36 (-5,16; 2,44)	NIE p=0,3267

*wartości SD obliczono na podstawie SE przedstawionych przez autorów publikacji

**ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano samodzielnych obliczeń

***IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

[^] Poszczególne stopnie zwłóknienia (twardość wątroby) oceniano następująco: F1 – zakres od 7,1 do 8,7 kPa³⁰, F2 – zakres od 8,8 do 10,6 kPa, F3 – zakres od 10,7 do 16,8 kPa, F4 – $\geq 16,9$ kPa.

Jakość życia

Jakość życia chorych na PBC w badaniu *POISE* oceniano za pomocą kwestionariusza PBC-40. Wartości wyników dla poszczególnych domen kwestionariusza były porównywalne pomiędzy grupami w każdym okresie obserwacji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

³⁰ kilopaskal

Tabela 15.
Zmiany w jakości życia na podstawie badania POISE (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		MD* (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz PBC-40 – objawy ogólne**								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	13,47 (4,92)	70	13,09 (4,86)	73	0,38 (-1,22; 1,98)	NIE
		OCA 10 mg	12,96 (4,48)	73	13,09 (4,86)	73	-0,13 (-1,65; 1,39)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	13,53 (4,95)	70	13,78 (4,89)	73	-0,25 (-1,86; 1,36)	NIE
		OCA 10 mg	13,47 (4,92)	73	13,78 (4,89)	73	-0,31 (-1,90; 1,28)	NIE
Kwestionariusz PBC-40 – świat**								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	4,61 (3,45)	70	4,09 (3,55)	73	0,52 (-0,63; 1,67)	NIE
		OCA 10 mg	4,69 (3,48)	73	4,09 (3,55)	73	0,60 (-0,54; 1,74)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	4,61 (3,3)	70	4,43 (3,36)	73	0,18 (-0,91; 1,27)	NIE
		OCA 10 mg	4,82 (3,58)	73	4,43 (3,36)	73	0,39 (-0,74; 1,52)	NIE
Kwestionariusz PBC-40 – zmęczenie**								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	25,66 (9,78)	70	23,76 (10,98)	73	1,90 (-1,50; 5,30)	NIE
		OCA 10 mg	23,66 (9,72)	73	23,76 (10,98)	73	-0,10 (-3,46; 3,26)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	25,26 (10,13)	70	23,86 (11,58)	73	1,40 (-2,16; 4,96)	NIE
		OCA 10 mg	24,36 (8,77)	73	23,86 (11,58)	73	0,50 (-2,83; 3,83)	NIE
Kwestionariusz PBC-40 – funkcje poznawcze**								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	11,96 (9,78)	70	11,44 (10,98)	73	0,52 (-2,88; 3,92)	NIE
		OCA 10 mg	11,78 (9,72)	73	11,44 (10,98)	73	0,34 (-3,02; 3,70)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	11,50 (10,13)	70	11,61 (11,58)	73	-0,11 (-3,67; 3,45)	NIE
		OCA 10 mg	11,90 (10,53)	73	11,61 (11,58)	73	0,29 (-3,30; 3,88)	NIE
Kwestionariusz PBC-40 – funkcjonowanie społeczne**								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	19,65 (7,82)	70	18,95 (8,77)	73	0,70 (-2,02; 3,42)	NIE
		OCA 10 mg	19,15 (7,72)	73	18,95 (8,77)	73	0,20 (-2,48; 2,88)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	19,55 (7,77)	70	19,15 (9,48)	73	0,40 (-2,44; 3,24)	NIE
		OCA 10 mg	20,05 (8,67)	73	19,15 (9,48)	73	0,90 (-2,05; 3,85)	NIE
Kwestionariusz PBC-40 – funkcjonowanie emocjonalne**								
POISE (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	6,39 (2,91)	70	6,20 (3,04)	73	0,19 (-0,79; 1,17)	NIE
		OCA 10 mg	6,43 (2,72)	73	6,20 (3,04)	73	0,23 (-0,71; 1,17)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	6,20 (2,66)	70	6,17 (3,08)	73	0,03 (-0,91; 0,97)	NIE
		OCA 10 mg	6,99 (3,29)	73	6,17 (3,08)	73	0,82 (-0,21; 1,85)	NIE

*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano samodzielnych obliczeń

**dane odczytane z wykresu

Ocena świądu

W badaniu *POISE* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OCA i PLC w odniesieniu do zmiany oceny świądu w kwestionariuszu PBC-40 względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16.

Zmiana w ocenie świądu na podstawie badania *POISE* (etap podwójnie zaślepiiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)**	IS***
			LSM (SD)*	N	LSM (SD)*	N		
Zmiana wyników oceny świądu w kwestionariuszu PBC-40 względem wartości początkowych***								
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	0,66 (4,02)	70	0,05 (4,27)	73	0,61 (-0,75; 1,97)	NIE
		OCA 10 mg	0,99 (4,27)	73	0,05 (4,27)	73	0,94 (-0,45; 2,33)	NIE
	12 mies.	OCA 5-10 mg	1,30 (3,85)	70	0,84 (4,53)	73	0,46 (-0,92; 1,84)	NIE
		OCA 10 mg	1,4 (4,10)	73	0,84 (4,53)	73	0,56 (-0,84; 1,96)	NIE

* dokonano przeliczenia wartości SE odczytanej z wykresu na SD

**ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano samodzielnych obliczeń

***dane odczytane z wykresu

Ocena zmian histopatologicznych

Biopsje wątroby pobrano od 17 chorych uczestniczących w badaniu *POISE* w momencie włączenia do podwójnie zaślepionego etapu badania oraz 3 latach leczenia OCA. W celu określenia wpływu kwasu obetycholowego na włóknienie wątroby i inne parametry histologiczne dwóch patologów dokonało w sposób niezależny i zaślepiiony oceny histologicznej.

Dane demograficzne w populacji 17 chorych ze sparowanymi biopsjami wątroby były zbliżone do populacji ogółem uczestniczącej w badaniu *POISE*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Zmiana stadium włóknienia wątroby według kryteriów z badania POISE

Wszystkie próbki histopatologiczne oceniane były przez dwóch patologów przy użyciu systemu punktacji określonego w oryginalnym protokole badania *POISE* w następujący sposób:

- F0: brak włóknienia wątroby
- F1: włóknienie wrotne/okołowrotne bez włóknienia przegrodowego
- F2: włóknienie wrotne/okołowrotne z włóknieniem przegrodowym
- F3: włóknienie przegrodowe
- F4: wyrównana marskość wątroby
- F5: dokonana marskość wątroby.

W populacji 17 chorych ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby u 11,8% chorych odnotowano poprawę w stadium włóknienia, u 58,8% stabilizację, a u 29,4% pogorszenie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Zmiana stadium włóknienia wątroby według kryteriów z badania *POISE* względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA+BSC		
			n (%)	N	
Populacja ogółem					
<i>Bowlus 2020</i>	3 lata	Stadium włóknienia wątroby według kryteriów z badania <i>POISE</i>	poprawa	2 (11,8)	17
			stabilizacja	10 (58,8)	17
			pogorszenie	5 (29,4)	17

Zmiana stadium choroby w skali Nakanuma

Histologiczne stadium choroby oceniano za pomocą skali Nakanuma uwzględniającej 3 kryteria (włóknienie, utratę przewodów żółciowych, odkładanie złogów orceinowych). Ze względu na brak wyników dotyczących odkładania złogów orceinowych wykorzystano zmodyfikowaną wersję skali Nakanuma obejmującą tylko dwa pozostałe kryteria, zgodnie z którą:

- Stadium 1: 0 pkt
- Stadium 2: 1 lub 2 pkt

- Stadium 3: 3 lub 4 pkt
- Stadium 4: 5 lub 6 pkt

Po 3 latach leczenia OCA u 23,5% chorych raportowano poprawę, u 47,1% stabilizację, a u 23,5% pogorszenie stadium choroby w skali Nakanuma względem wartości początkowych. Podobne wyniki osiągnięto w odniesieniu do części składowych skali Nakanuma, tj. włóknienia wątroby i utraty przewodów żółciowych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Zmiana stadium choroby w skali Nakanuma względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		OCA+BSC	
				n (%)	N
Populacja ogółem					
<i>Bowlus 2020</i>	3 lata	Stadium choroby w skali Nakanuma	poprawa	5 (23,5)	17
			stabilizacja	8 (47,1)	
			pogorszenie	4 (23,5)	
		Włóknienie wątroby w skali Nakanuma	poprawa	4 (23,5)	
			stabilizacja	8 (47,1)	
			pogorszenie	5 (29,4)	
		Utrata przewodów żółciowych w skali Nakanuma	poprawa	7 (41,2)	
			stabilizacja	6 (35,3)	
			pogorszenie	4 (23,5)	

Zmiana w pozostałych parametrach histopatologicznych

W badaniu oceniano także inne cechy histologiczne, takie jak:

- duktopenia (utrata >50% dróg żółciowych);
- reakcja przewodzikowa (brak lub bardzo łagodna, łagodna lub silna);
- nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych i obwodowych strefach płacików wątrobowych (brak, miejscowe, rozproszone w obrębie niektórych przestrzeni wrotnych, rozproszone w obrębie większości przestrzeni wrotnych);
- zrazikowe zapalenie wątroby (brak, łagodne, umiarkowane lub ciężkie).

W odniesieniu do duktopenii poprawę względem wartości początkowych odnotowano u 29,4% chorych, stabilizację u 52,9% chorych, a pogorszenie u 17,6%. W przypadku reakcji przewodzikowej poprawę względem wartości początkowych zaobserwowano u 35,3% chorych, stabilizację u 47,1%, a pogorszenie u 17,6% chorych. Nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych i obwodowych strefach płacików wątrobowych uległy poprawie u 52,9% chorych, a stabilizacji u 47,1%. Natomiast nasilenie zrazikowego zapalenia wątroby poprawiło się u 35,3% chorych, było stabilne u 58,8% chorych i pogorszyło się 5,9% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Zmiana w pozostałych parametrach histopatologicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA+BSC		
			n (%)	N	
Populacja ogółem					
<i>Bowlus 2020</i>	3 lata	Duktopenia (utrata >50% dróg żółciowych)	poprawa	5 (29,4)	17
			stabilizacja	9 (52,9)	
			pogorszenie	3 (17,6)	
		Reakcja przewodzikowa	poprawa	6 (35,3)	
			stabilizacja	8 (47,1)	
			pogorszenie	3 (17,6)	
		Nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych i obwodowych strefach płacików wątrobowych	poprawa	9 (52,9)	
			stabilizacja	8 (47,1)	
			pogorszenie	0 (0,0)	
		Zrazikowe zapalenie wątroby	poprawa	6 (35,3)	
			stabilizacja	10 (58,8)	
			pogorszenie	1 (5,9)	

Badania morfometryczne kolagenu

Zwłóknienie wątroby jest skorelowane z nadmiernym odkładaniem kolagenu. Stosunek powierzchni kolagenu, gęstość włókien kolagenowych, wskaźnik retikulacji włókien kolagenowych i wskaźnik zwłóknienia wątroby wzrastały wraz z wyższym wynikiem stadium

choroby, włóknienia wątroby i utraty przewodów żółciowych w skali Nakanuma. Wyniki te były również wyższe w przypadku występowania duktopenii.

W populacji chorych, dla których dostępne były wyniki badania morfometrycznego kolagenu, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie względem wartości początkowych dla następujących parametrów: stosunku powierzchni kolagenu o -2,1, gęstości włókien kolagenowych o -0,8, wskaźnika retikulacji włókien kolagenowych o -0,1 oraz wskaźnika włóknienia wątroby o -1,0. Wyniki przedstawiono w postaci mediany. Zmniejszenie to odpowiada redukcji o odpowiednio -31%, -35%, -7% i -25% mediany względem wartości początkowych.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Zmiana wyników badania morfometrycznego kolagenu względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA+BSC		IS
			Mediana (Q1; Q3)	N	
Populacja ogółem					
<i>Bowlus 2020</i>	3 lata	Stosunek powierzchni kolagenu	-2,1 (-4,6, -0,3)	16	TAK p=0,013
		Gęstość włókien kolagenowych	-0,8 (-2,5, 0)	16	TAK p=0,021
		Wskaźnik retikulacji włókien kolagenowych	-0,1 (-0,3, 0)	16	TAK p=0,008
		Wskaźnik włóknienia wątroby	-1,0 (-2,5, -0,5)	16	TAK p=0,002

W badaniu *Bowlus 2020* zaobserwowano znaczące obniżenie poziomu parametrów biochemicznych, takich jak ALP, AIAT, AspAT, GGT, CK-18, CRP i APRI względem wartości wyjściowych. Mediana poziomu bilirubiny całkowitej i sprzężonej mieściła się w granicach normy i nie wykazała istotnych zmian po 3 latach leczenia OCA. Nie zaobserwowano również istotnych zmian w skali ELF ani w poziomach jej składowych. Ponadto znacznie wzrósł poziom FGF-19, co obserwowano podczas aktywacji FXR.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Zmiana parametrów biochemicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA+BSC		IS
			Mediana (Q1; Q3)	N	
Populacja ogółem					
<i>Bowlus 2020</i>	3 lata	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]	-92,85 (-118,25; -45,13)	17	TAK p<0,01
		Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych [mg/dl]	-0,01 (-0,08; 0,09)		NIE
		Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych [mg/dl]	0 (-0,04; 0)		NIE
		Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [U/l]	-15,75 (-23,85; -3,95)		TAK p<0,01
		Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [U/l]	-8,50 (-15,60; -0,63)		TAK p<0,01
		Zmiana poziomu GGT względem wartości początkowych [U/l]	-87,50 (-104,90; -48,30)		TAK p<0,0001
		Zmiana poziomu FGF-19 względem wartości początkowych [pg/ml]	86 (40; 190)		TAK p<0,01
		Zmiana poziomu CK-18 GGT względem wartości początkowych [U/l]	-43,10 (-61,50; -10,60)		TAK p<0,01
		Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych [mg/l]	-0,90 (-2,10; 0,30)		TAK p<0,05
		Zmiana APRI względem wartości początkowych	-0,16 (-0,38; 0,01)		TAK p<0,05
		Zmiana wskaźnika ELF względem wartości początkowych	0 (-0,80; 0,80)		NIE
		Zmiana P3NP względem wartości początkowych [ng/ml]	0,51 (-1,55; 1,50)		NIE
		Zmiana TIMP-1 względem wartości początkowych [ng/ml]	-13,50 (-47,60; 36,40)		NIE
Zmiana HA względem wartości początkowych [ng/ml]	4,99 (-64,81; 30,58)	NIE			

Ocena skuteczności OCA+BSC względem PLC+BSC na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *POISE* i *Hirschfield 2015*

Długoterminową analizę skuteczności OCA+BSC przeprowadzono na podstawie etapów przedłużonych badań randomizowanych *POISE* i *Hirschfield 2015*.

W badaniu *POISE* na początku etapu przedłużonego wszyscy chorzy rozpoczęli przyjmowanie OCA w dawce 5 mg (również chorzy, którzy w etapie zaślepionym otrzymywali OCA 10 mg), po 3 miesiącach dozwolone było zwiększenie dawki. Planowany okres obserwacji w ramach tego etapu badania *POISE* wynosi 5 lat. W publikacji *Nevens 2016* przedstawiono wyniki dla pierwszych 12 miesięcy, a w publikacji *EMA 2016* dla 18 miesięcy. Wyniki z tych publikacji raportowano zgodnie z pierwotnym przypisaniem do grup w etapie zaślepionym badania. W raporcie przedstawiono także wyniki z pierwszych 3 lat obserwacji z przedłużonego etapu badania *POISE* z publikacji *Trauner 2019*³¹. W publikacji *Trauner 2019* dane przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych z badania *POISE* u których zastosowano terapię OCA+BSC.

W badaniu *Hirschfield 2015* chorych w etapie przedłużonym obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy. W publikacji przedstawiono wyniki dla okresu 12 miesięcy. W badaniu *Hirschfield 2015* chorzy po zakończeniu etapu zaślepionego poddawani byli przerwie w terapii. Po włączeniu do przedłużenia ponownie rozpoczynano terapię OCA w dawce 10 mg lub w pierwotnie przypisanej dawce, przy czym dozwolone było dostosowanie dawki.

Oceniane punkty końcowe obejmowały:

- ⊕ złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (aktywność ALP $<1,67 \times$ GGN, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN);

³¹wyniki w publikacji *Trauner 2019* przedstawiono łącznie dla 48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz dla 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych, którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

- ⊕ aktywność ALP;
- ⊕ ocena pozostałych parametrów biochemicznych;
- ⊕ ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w etapie przedłużonym badania *POISE* w 12. miesiącu występował u około 55% i 58% chorych odpowiednio w grupach OCA 5-10 mg i OCA 10 mg i u około 41% chorych w grupie PLC=> OCA 5mg (podział na grupy zgodnie z pierwotnym przypisaniem w etapie zaślepionym). W 18. miesiącu przedłużenia w grupach OCA 5-10 mg, OCA 10 mg i PLC=> OCA 5mg złożony pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło odpowiednio 74%, 70% i 55% chorych. Średnia aktywność ALP w momencie rozpoczęcia badania, w momencie rozpoczęcia etapu przedłużonego oraz po 18. miesiącach etapu przedłużonego, a także średnie zmiany aktywności ALP względem wartości początkowych dla ponad 30 miesięcy obserwacji (12 miesięcy etapu zaślepionego i 18 miesięcy otwartego przedłużenia) świadczą o redukcji aktywności ALP od 3 miesiąca, która utrzymała się w okresie 2,5 roku.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019*, złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *POISE* w 48. miesiącu okresu obserwacji wystąpił u 65 (51,2%) chorych stosujących terapię OCA+BSC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie badania *POISE* (etap przedłużony)

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			n (%)	N
ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	33 (55,0)***	60
<i>POISE (EMA 2016)</i>	18 mies.		37 (74,0)***	50
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 10 mg	34 (57,6)***	59
<i>POISE (EMA 2016)</i>	18 mies.		38 (70,4)***	54

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			n (%)	N
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	PLC => OCA 5mg	24 (40,7)***	59
<i>POISE (EMA 2016)</i>	18 mies.		28 (54,9)***	51
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.^	OCA oraz PLC => OCA	65 (51,2)	127^^

*okres obserwacji etapu przedłużonego badania

**grupa, do której zostali przydzieleni chorzy na początku etapu podwójnie zaślepionego badania

***dane odczytane z wykresu

^48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej. Wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA+BSC definiowano jako ocenę przed podaniem pierwszej dawki OCA w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej

Aktywność ALP

W badaniu *POISE* chorzy, którzy w trakcie etapu zaślepionego otrzymywali OCA, utrzymali redukcję aktywności ALP, co oznacza utrzymanie trwałej odpowiedzi na leczenie w ciągu 2 lat terapii. U chorych, którzy w etapie przedłużonym zmienili terapię z PLC na OCA, stwierdzono podobną skuteczność leczenia jak u chorych, którzy otrzymywali OCA w etapie zaślepionym – potwierdza to, iż pojawienie się efektu terapeutycznego po rozpoczęciu terapii OCA następuje bardzo szybko.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy obserwacji aktywność ALP obniżyła się względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC średnio o 95,6 U/l (obniżenie średnio o około 29%). Według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość <0,0001).

W badaniu *Hirschfield 2015* w etapie przedłużonym zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych wyniosła ok. -19%. Średnia aktywność ALP w 12. miesiącu przedłużenia wynosiła 201,33 U/l.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 23.

Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych na podstawie badań POISE i Hirschfield 2015 (etap przedłużony)

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.^	OCA 5-10 mg	-106,6 (98,4)	60
		OCA 10 mg	-104,4 (82,5)	59
		PLC => OCA 5mg	-104,4 (83,1)	59
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.^	OCA oraz PLC => OCA	-95,6 (121,1)	127
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%]				
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.^	OCA 10 mg	-18,78 (22,03)***	41
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.^	OCA oraz PLC => OCA	-28,89 (27,25)	127

*okres obserwacji etapu przedłużonego badania

**grupa, do której zostali przydzieleni chorzy na początku etapu podwójnie zaślepionego badania

***dane odczytane z wykresu

^zmiana względem początku etapu podwójnie zaślepionego badania

^^48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej. Wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA definiowano jako ocenę przed pierwszą dawką OCA+BSC w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej

Pozostałe parametry biochemiczne

W badaniu *POISE* chorzy, którzy w trakcie etapu zaślepionego otrzymywali OCA, utrzymali redukcje stężenia bilirubiny, co oznacza utrzymanie trwałej odpowiedzi na leczenie w ciągu 2 lat terapii. U chorych, którzy w etapie przedłużonym zmienili terapię z PLC na OCA, stwierdzono podobną skuteczność leczenia jak u chorych, którzy otrzymywali OCA w etapie zaślepionym. U chorych, którzy zmienili terapię PLC na OCA nastąpiła redukcja stężenia bilirubiny względem wartości notowanych w czasie trwania etapu zaślepionego do wartości stężeń zbliżonych do wartości początkowych.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w badaniu *POISE* stężenie bilirubiny całkowitej i sprzężonej było generalnie ustabilizowane. W czasie 48 miesięcy stężenie bilirubiny całkowitej obniżyło się względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC średnio o 0,8 $\mu\text{mol/l}$. Według danych wskazanych przez autorów

publikacji zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,016). Zmiana stężenia dla bilirubiny sprzężonej po 48 miesiącach obserwacji nie była istotna statystycznie.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w badaniu *POISE* w czasie 48 miesięcy obserwacji u chorych stosujących OCA+BSC względem wartości początkowych obniżyło się także stężenie GGT, AIAT i AspAT (średnio odpowiednio o około 58%, 36% i 18%), a według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiany te były istotne statystycznie (p-wartość wynosiła <0,0001).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 24.

Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych na podstawie badań *POISE* i *Hirschfield 2015* (etap przedłużony)

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [U/l]				
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies. ^	OCA 10 mg	-19,27 (28,9)***	61
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies. ^	OCA 5-10 mg	-22,1 (26,2)	60
		OCA 10 mg	-18,5 (26,8)	59
		PLC => OCA 5mg	-21,7 (23,0)	59
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies. ^^	OCA oraz PLC => OCA	-22,3 (26,9)	127
Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]				
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies. ^^	OCA oraz PLC => OCA	-36,41 (26,70)	127
Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [U/l]				
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies. ^	OCA 10 mg	-10,28 (19,8)***	61
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies. ^	OCA 5-10 mg	-11,2 (20,1)	60
		OCA 10 mg	-10,8 (19,4)	59
		PLC => OCA 5mg	-9,3 (13,8)	59
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies. ^^	OCA oraz PLC => OCA	-10,6 (20,6)	127
Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [%]				
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies. ^^	OCA oraz PLC => OCA	-18,38 (27,74)	127
Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [U/l]				
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies. ^	OCA 10 mg	-201,84 (328,1)***	61
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies. ^	OCA 5-10 mg	-144,1 (145,7)	60
		OCA 10 mg	-136,9 (132,5)	59
		PLC => OCA 5mg	-185,1 (358,3)	59

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			Średnia (SD)	N
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies. ^{^^}	OCA oraz PLC => OCA	-147,9 (153,3)	127
Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [%]				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies. ^{^^}	OCA oraz PLC => OCA	-58,43 (32,36)	127
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych [mg/dl]				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies. ^	OCA 5-10 mg	-0,01 (0,23)	60
		OCA 10 mg	-0,07 (0,24)	59
		PLC => OCA 5mg	0,01 (0,28)	59
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies. ^{^^}	OCA oraz PLC => OCA	-0,8 (3,8) ^{^^^}	127
Zmiana stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych [%]				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies. ^{^^}	OCA oraz PLC => OCA	1,26 (35,70)	127
Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych [mg/dl]				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies. ^	OCA 5-10 mg	0,00 (0,12)	60
		OCA 10 mg	-0,03 (0,21)	59
		PLC=> OCA 5mg	0,03 (0,23)	59
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies. ^{^^}	OCA oraz PLC => OCA	-0,4 (3,0)	127
Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych [%]				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies. ^{^^}	OCA oraz PLC => OCA	2,66 (37,69)	127
Zmiana stężenia albumin względem wartości początkowych [g/l]				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies. ^	OCA 5-10 mg	-0,6 (2,9)	60
		OCA 10 mg	-1,1 (2,4)	59
		PLC => OCA 5mg	-1,6 (2,7)	59

*okres obserwacji etapu przedłużonego badania

**grupa, do której zostali przydzieleni chorzy na początku etapu podwójnie zaślepionego badania

***dane odczytane z wykresu

^zmiana względem początku etapu podwójnie zaślepionego badania

^^48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej. Wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA definiowano jako ocenę przed pierwszą dawką OCA+BSC w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej

^^^μmol/l

Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby

W publikacji *Trauner 2019* przedstawiono ocenę ryzyka wyąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat u chorych uczestniczących w badaniu *POISE*. Ocenę wykonano na podstawie wyniku w skali GLOBE i w skali UK-PBC.

W chwili rozpoczęcia terapii OCA+BSC ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat oceniono na 20% w skali GLOBE (19,76% z korektą pod kątem wieku) oraz 5,99% w skali UK-PBC. Po maksymalnie 48 miesiącach terapii OCA+BSC wykazano redukcję ryzyka do 18,95% w skali GLOBE (16,14% z korektą pod kątem wieku) oraz do 4,45% w skali UK-PBC. Redukcja ryzyka względem wartości początkowych wynosiła 0,44% w skali GLOBE i 0,96% w skali UK-PBC (mediana).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat względem wartości początkowych podstawie badania *POISE*

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC	
			Mediana (Q1; Q3)	N
Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat względem wartości początkowych* [%]				
Wynik w skali GLOBE / rok terapii OCA+BSC				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.**	OCA oraz PLC => OCA	-0,44 (-3,29; 5,23)	127
Wynik w skali GLOBE skorygowany pod kątem wieku (wartość początkowa)* / rok terapii OCA+BSC				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*	OCA oraz PLC => OCA	-1,44 (-6,06; 1,69)	127
Wynik w skali UK-PBC/ rok terapii OCA+BSC				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*	OCA oraz PLC => OCA	-0,96 (-2,81; 0,19)	127

*wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA definiowano jako ocenę przed pierwszą dawką OCA+BSC w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej

**48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

Ocena skuteczności OCA względem PLC na podstawie badania randomizowanego *Kowdley 2018*

Analizę skuteczności OCA w dawce 10 mg stosowanego w monoterapii względem PLC³² przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Kowdley 2018* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ aktywność ALP;
- ⊕ ocena pozostałych parametrów biochemicznych;
- ⊕ złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ jakość życia.

Okres obserwacji etapu zaślepionego badania wynosił 3 miesiące, jednak dla części chorych, ze względu na ich przedwczesną utratę z badania, okres ten był krótszy – zdarzenia te opatrzone odpowiednim komentarzem w poniższych podrozdziałach. Po tym czasie, chorzy byli poddani ocenie w ramach wizyt w okresie *follow-up* (2 tygodnie po zakończeniu leczenia), a następnie mogli przystąpić do etapu otwartego badania, którego wyniki opisano szczegółowo w rozdziale 0.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

Aktywność ALP

Zmiana aktywności ALP

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła procentowa zmiana aktywności ALP w czasie 3 miesięcy badania (lub do momentu przedwczesnego zakończenia badania, w przypadku chorych, którzy wcześniej zaprzestali terapii lub do momentu ostatniego pomiaru aktywności ALP, w przypadku chorych, którzy nie ukończyli badania) względem wartości

³² W obu grupach chorzy mogli stosować leczenie przeciw świądowi

początkowych. W grupie OCA mediana redukcji aktywności ALP wyniosła -53,9%, natomiast w grupie PLC -0,8%. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść OCA.

Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA względem PLC odnotowano także w przypadku zmiany aktywności ALP wyrażonej w U/l.

Jak wskazali autorzy badania, podczas wizyty w ramach okresu *follow-up* (2 tygodnie po zakończeniu leczenia), wartości ALP wykazywały tendencję zmian w kierunku wartości z początku badania, jednak nadal pozostały na poziomie zredukowanym, a różnica między grupami nadal pozostała istotna statystycznie na korzyść OCA ($p < 0,0001$).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 26.

Zmiana aktywności ALP na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap podwójnie zaślepiiony)

Badanie	OBS	OCA		PLC		Różnica median	IS*
		Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N		
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%]							
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	-53,9 (-62,5; -29,3)	20	-0,8 (-6,4; 8,7)	23	-53,1	TAK $p < 0,0001$
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]							
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	-159 (-379; -112)	20	1 (-18; 49)	23	-160	TAK $p < 0,0001$
	3,5 mies.**	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	23	b/d	TAK $p < 0,01$

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**ze względu na dużą skalę zastosowaną na figurze 1. w publikacji *Kowdley 2018*, odstąpiono od odczytywania wyników, przedstawiono jedynie informacje na temat istotności statystycznej dla różnicy między grupami (zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów)

Częstość występowania zmian w aktywności ALP

W czasie etapu zaślepionego badania *Kowdley 2018* odnotowano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii OCA w porównaniu z PLC odnośnie uzyskanych wartości ALP $< 2 \times \text{GGN}$, $< 1,67 \times \text{GGN}$, $< 1,5 \times \text{GGN}$ oraz w zakresach normy, a także w przypadku redukcji aktywności ALP względem wartości początkowych o 10%, 20%, 40% i 60%. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Częstość występowania zmian w aktywności ALP na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap podwójnie zaślepiiony)

Badanie	OBS	OCA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)*	N	n (%)*	N					
ALP <2 x GGN										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	11 (55,0)	20	6 (26,1)	23	3,46 (0,96; 12,47)	0,29 (0,01; 0,57)	4 (2; 100)	TAK**	
ALP <1,67 x GGN										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	10 (50,0)	20	2 (8,7)	23	10,50 (1,93; 57,17)	0,41 (0,17; 0,66)	3 (2; 6)	TAK	
ALP <1,5 x GGN										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	9 (45,0)	20	2 (8,7)	23	8,59 (1,57; 46,88)	0,36 (0,12; 0,61)	3 (2; 9)	TAK	
ALP w zakresie normy										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	5 (25,0)	20	0 (0,0)	23	10,77 (1,70; 68,29)	0,25 (0,05; 0,45)	4 (3; 20)	TAK	
10% redukcja aktywności ALP										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	17 (85,0)	20	3 (13,0)	23	37,78 (6,72; 212,24)	0,72 (0,51; 0,93)	2 (2; 2)	TAK	
20% redukcja aktywności ALP										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	17 (85,0)	20	2 (8,7)	23	59,50 (8,90; 397,82)	0,76 (0,57; 0,96)	2 (2; 2)	TAK	
40% redukcja aktywności ALP										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	14 (70,0)	20	0 (0,0)	23	22,51 (6,36; 79,65)	0,70 (0,49; 0,91)	2 (2; 3)	TAK	
60% redukcja aktywności ALP										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	6 (30,0)	20	0 (0,0)	23	11,48 (2,08; 63,42)	0,30 (0,09; 0,51)	4 (2; 12)	TAK	

*n obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu

**według autorów publikacji różnica między grupami nie była istotna statystycznie

Pozostałe parametry biochemiczne

Podczas etapu zaślepionego badania odnotowano także znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść OCA względem PLC w przypadku zmiany aktywności GGT (redukcja w obu grupach), AIAT (redukcja w obu grupach) i stężenia bilirubiny sprzężonej (redukcja w grupie OCA i wzrost w grupie PLC).

W grupie OCA odnotowano także redukcję aktywności AspAT, jednakże różnice między OCA a PLC nie były istotne statystycznie. Na początku badania wartości AspAT były nieznacznie podwyższone względem normy, natomiast do 2. tygodnia badania wartości te w grupie OCA

osiągnęły zakres normy (AspAT \leq 50 U/l) i uległy redukcji (w granicach normy) w pozostałym czasie trwania badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmiany stężenia albumin oraz płytek krwi względem wartości początkowych.

Według autorów badania, podczas wizyt w ramach okresu *follow-up* aktywności GGT, AspAT, AIAT i stężenia bilirubiny wykazywały tendencję zmian w kierunku wartości z początku badania po zaprzestaniu stosowania OCA.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Zmiana aktywności parametrów biochemicznych na podstawie badania Kowdley 2018 (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie	OBS	OCA		PLC		Różnica median	IS*
		Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N		
Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [U/l]							
Kowdley 2018	3 mies.	-33,8 (-45,5; -6,8)**	20	-5,5 (-13,6; 3,5)**	23	-28,3	TAK p<0,0150
	3,5 mies.	-27,6 (-47,6; -12,3)**	20	-9,9 (-20,3; 5,9)**	23	-17,7	TAK p<0,05
Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [U/l]							
Kowdley 2018	3 mies.	-18,8 (-22,5; 12,0)**	20	-3,3 (b/d)**	23	-15,5	NIE
	3,5 mies.	-10,4 (-22,5; 2,1)**	20	-5,2 (-17,5; 6,8)**	23	-5,2	NIE
Zmiana aktywności GGT względem wartości początkowych [U/l]							
Kowdley 2018	3 mies.***	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	23	b/d	TAK p<0,0001
	3,5 mies.***	b/d (b/d)	20	b/d (b/d)	23	b/d	TAK p<0,0001
Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych [mg/dl]							
Kowdley 2018	3 mies.	-0,036 (-0,098; 0,000)**	20	0,035 (-0,003; 0,098)**	23	0,071	TAK p<0,0177
	3,5 mies.	-0,029 (-0,098; 0,000)**	20	0,001 (-0,037; 0,051)**	23	0,03	NIE
Zmiana stężenia albumin względem wartości początkowych [g/l]							
Kowdley 2018	3 mies.	-0,6 (-2,1; 1,5)	19	-1,3 (3,0; 0,0)	22	0,7	NIE p=0,44
Zmiana stężenia płytek krwi względem wartości początkowych [10 ⁹ /l]							
Kowdley 2018	3 mies.	-6 (-34; 22)	19	-6 (-34; 21)	23	0,0	NIE p=0,98

*IS określona na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu, należy je traktować z ostrożnością; w przypadku AspAT niemożliwe było odczytanie z wykresu wartości Q1; Q3 dla grupy PLC dla OBS równego 3 miesiące

***ze względu na dużą skalę zastosowaną na wykresie 2A w publikacji *Kowdley 2018*, odstąpiono od odczytywania wyników, przedstawiono jedynie informacje na temat istotności statystycznej dla różnicy między grupami

Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Na podstawie oceny złożonych kryteriów odpowiedzi na leczenie wykazano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA względem PLC dla większości ocenianych kryteriów. Niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji. Wyjątek stanowiły kryteria paryskie I, gdzie w grupie OCA odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi niż w grupie PLC, jednak różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Co istotne, w przypadku najbardziej rygorystycznych spośród kryteriów – kryteriów barcelońskich – w grupie PLC odsetek chorych z tak definiowaną odpowiedzią na leczenie wynosił 0%, natomiast w grupie OCA odnotowano ją aż u 70% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (złożone wskaźniki) na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap podwójnie zaślepiiony)

Badanie	OBS	OCA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kryteria paryskie I									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	13 (65,0)	20	11 (47,8)	23	2,03 (0,59; 6,93)	0,17 (-0,12; 0,46)	n/d	NIE
Kryteria Toronto I									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	10 (50,0)	20	4 (17,4)	23	4,75 (1,18; 19,06)	0,33 (0,06; 0,59)	4 (2; 17)	TAK
Kryteria Toronto II									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	10 (50,0)	20	2 (8,7)	23	10,50 (1,93; 57,17)	0,41 (0,17; 0,66)	3 (2; 6)	TAK
Kryteria Toronto III									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	9 (45,0)	20	4 (17,4)	23	3,89 (0,97; 15,64)	0,28 (0,01; 0,54)	4 (2; 100)	TAK*
Kryteria Toronto IV									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	9 (45,0)	20	2 (8,7)	23	8,59 (1,57; 46,88)	0,36 (0,12; 0,61)	3 (2; 9)	TAK

Badanie	OBS	OCA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kryteria barcelońskie									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	14 (70,0)	20	0 (0,0)	23	22,51 (6,36; 79,65)	0,70 (0,49; 0,91)	2 (2; 3)	TAK

*według autorów badania różnica między grupami nie była istotna statystycznie $p=0,0906$ (dane z suplementu), jednakże dane przedstawione w tekście publikacji nie wskazują na brak znamienych statystycznie różnic

Jakość życia

Jakość życia w badaniu *Kowdley 2018* oceniano na podstawie kwestionariusza SF-36 oraz PBC-40. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnej z ocenianych domen kwestionariusza SF-36 oraz większości domen kwestionariusza PBC-40. Wyjątek stanowiła domena oceniająca zmęczenie, gdzie odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupami wskazującą na korzyść OCA w redukcji tego objawu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania zmian jakości życia na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA		PLC		Różnica median	IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N		
Kwestionariusz SF-36								
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Funkcjonowanie fizyczne	0,0 (-5,0; 5,0)	18	0,0 (-5,0; 10,0)	23	0,0	NIE $p=0,8310$
		Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	0,0 (-6,3; 6,3)	18	0,0 (-12,5; 6,3)	22	0,0	NIE $p=0,6461$
		Dolegliwości bólowe	0,0 (0,0; 26,0)	18	0,0 (-10,0; 9,0)	23	0,0	NIE $p=0,1417$
		Ogólne poczucie zdrowia	2,5 (-10,0; 10,0)	18	0,0 (-10,0; 5,0)	23	2,5	NIE $p=0,3476$
		Witalność	0,0 (0,0; 6,3)	18	0,0 (-6,3; 6,3)	23	0,0	NIE $p=0,3816$
		Funkcjonowanie społeczne	0,0 (-25,0; 12,5)	18	0,0 (-12,5; 0,0)	23	0,0	NIE $p=0,8559$
		Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	0,0 (0,0; 8,3)	18	0,0 (-25,0; 0,0)	22	0,0	NIE $p=0,6761$

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA		PLC		Różnica median	IS*
			Mediana (Q1; Q3)	N	Mediana (Q1; Q3)	N		
		Poczucie zdrowia psychicznego	-2,5 (-15,0; 5,0)	18	0,0 (-5,0; 15,0)	23	-2,5	NIE p=3338
Kwestionariusz PBC-40								
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Objawy ogólne	0,0 (-3,5; 1,5)	19	0,5 (0,0; 1,5)	22	-0,5	NIE p=0,0654
		Świąd	1,5 (-0,5; 6,0)	19	0,0 (-1,0; 1,0)	22	1,5	NIE p=0,0564
		Zmęczenie	-3,5 (-4,5; -1,0)	19	-0,5 (-3,5; 2,5)	22	-3,0	TAK p=0,0451
		Funkcje poznawcze	0,0 (-1,5; 0,0)	19	-0,3 (-1,0; 0,0)	22	0,3	NIE p=0,8515
		Funkcjonowanie emocjonalne/ społeczne	-1,3 (-3,5; 2,4)	18	-1,3 (-2,5; 4,5)	22	0,0	NIE p=0,3761

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

Ocena skuteczności OCA+BSC na podstawie przedłużenia badania randomizowanego *Kowdley 2018*

Analizę skuteczności OCA oceniono w ramach otwartego etapu przedłużonego badania *Kowdley 2018*. Włączono do niego 28 chorych (w tym chorych z grup PLC, OCA stosowanego w dawce 10 mg i 50 mg), przy czym 18 (64,3%) z nich ukończyło 6-letni okres obserwacji. Mediana okresu leczenia wynosiła 6,4 (Q1; Q3: 2,5; 6,7) lata.

Po ukończeniu etapu zaślepionego badania, w którym chorzy stosowali OCA w dawce 10 mg w ramach monoterapii, 12 z 28 (42,9%) chorych rozpoczęło równocześnie stosowanie UDCA, zgodnie z opinią badacza.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności stosowania OCA+BSC w analizowanym badaniu.

Aktywność ALP i pozostałych parametrów biochemicznych

Podczas etapu otwartego badania *Kowdley 2018* zmiany wartości ALP, AIAT, AspAT, GGT i stężenie bilirubiny sprzężonej utrzymały się aż do 6. roku okresu obserwacji u chorych, którzy kontynuowali terapię OCA.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Zmiana aktywności parametrów biochemicznych na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap przedłużony)

Badanie	OBS	OCA*	
		Mediana (Q1; Q3)	N
Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych** [U/l]			
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	-29,0 (-85,9; -12,6)***	28
Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych** [U/l]			
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	-14,5 (-45,3; -3,2)***	28
Zmiana stężenia bilirubiny sprzężonej względem wartości początkowych** [mg/dl]			
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	0,094 (0,046; 0,195)***	28

*ze względu na dużą skalę zastosowaną na wykresie 4A i 4B w publikacji *Kowdley 2018*, odstąpiono od odczytywania wyników

**wartość początkowa oznacza początek etapu otwartego badania

***wartości odczytane z wykresu, należy je traktować z ostrożnością

Ocena skuteczności OCA+BSC na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Analizę skuteczności kwasu obetycholowego w populacji chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przeprowadzono także na podstawie dodatkowych badań obserwacyjnych: *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*.

W retrospektywnym badaniu *D'Amato 2021* uczestniczyli dorośli chorzy, u których rozpoznano pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, a następnie rozpoczęto stosowanie OCA. Wyszczególniono populację chorych ogółem (OC, ang. *Overall Cohort*), zdefiniowaną jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę OCA, dla których dostępny był co najmniej 12-miesięczny okres obserwacji. Populacja chorych, którzy ukończyli leczenie (TCC, ang. *Treatment Completer Cohort*) dotyczyła osób, których leczenie OCA trwało 12 miesięcy.

W momencie rozpoczęcia leczenia OCA 95% chorych wykazywało brak odpowiedzi na leczenie UDCA zgodnie z kryteriami paryskimi I. W przypadku 5 chorych terapię OCA rozpoczęto ze względu na nietolerancję UDCA.

Kwas obetycholowy stosowany był w dawce <5 mg/dobę u 10 chorych, w dawce 5 mg/dobę u 115 chorych oraz w dawce 5 mg/dobę ze zwiększeniem do 10 mg/dobę po 6 miesiącach leczenia w przypadku 66 chorych. U chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby stosowano stabilne dawki leków immunosupresyjnych (prednizon i azatiopryna) od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Ocena skuteczności OCA+BSC została oparta również o wyniki badania *Roberts 2020*, które uwzględniało chorych z niepełną odpowiedzią lub nietolerancją UDCA. Chorych dodatkowo podzielono na podgrupy na podstawie tego, czy w momencie rozpoczęcia leczenia OCA spełniali kryteria włączenia do badania *POISE* oraz w oparciu o występowania marskości wątroby. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla podgrup zgodnych z populacją kwalifikującą się do leczenia OCA zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, tj. chorych spełniających kryteria włączenia do badania *POISE* oraz chorych ze sztywnością wątroby < 16,9 kPa. Zgodnie z zapisami programu lekowego kryteria wykluczające leczenie OCA stanowi marskość wątroby oraz wartość powyżej 15kPa w badaniu elastografii dynamicznej wątroby. W związku z tym nie przedstawiono wyników dla podgrup chorych ze sztywnością wątroby ≥

16,9 kPa oraz niespełniających kryteriów włączenia do badania *POISE*, ponieważ aż 80% chorych z tej podgrupy cechowało się marskością wątroby.

Chorzy byli cenzurowani w momencie przerwania OCA. Natomiast chorzy, u których zmniejszono dawkę nadal uczestniczyli w badaniu. Zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg po 6 miesiącach zostało zaplanowane dla wszystkich chorych, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego *POISE* po 6 miesiącach leczenia OCA, ale tolerowali terapię. Dawki dostosowano do 5 mg tygodniowo u chorych z marskością wątroby typu B/C w skali Child-Pugh. Wszyscy chorzy tolerujący UDCA w momencie rozpoczęcia badania otrzymywali stabilną, dostosowaną do masy ciała dawkę UDCA.

Oceniane punkty końcowe w powyższych badaniach obejmowały:

- ⊕ złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (aktywność ALP $<1,67 \times$ GGN, $\geq 15\%$ redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej \leq GGN);
- ⊕ ocena pozostałych parametrów biochemicznych;
- ⊕ złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie.

Celem prospektywnego badania *Gomez 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa OCA wśród dorosłych chorych z rozpoznaniem PBC z suboptymalną odpowiedzią lub nietolerancją UDCA lub progresją choroby do zaawansowanego włóknienia pomimo adekwatnej odpowiedzi biochemicznej.

Kryteriami kwalifikującymi chorych do udziału w badaniu *Gomez 2021* był brak odpowiedzi według kryteriów paryskich na terapię UDCA/ UDCA+fibraty po co najmniej 1 roku leczenia UDCA. Do analizy włączonych zostało 78 chorych, dla których dostępne były wyniki dla co najmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji.

Chorzy otrzymywali OCA w dawce 5 mg. Dawkę OCA zwiększono do 10 mg u 31 chorych: u 12 po 6 miesiącach i u 19 po 12 miesiącach. Wśród chorych uczestniczących w badaniu 20% otrzymywało fibraty w skojarzeniu z UDCA i OCA.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zmiana wyniku w skalach GLOBE i UK-PBC (pierwszorzędowy punkt końcowy);
-

- ⊕ odsetek odpowiedzi według kryteriów *POISE* ($AP \leq 1,67 \times GGN$, z obniżeniem o co najmniej 15% w stosunku do wartości wyjściowej, oraz bilirubina ≤ 1 mg/dl), odsetek odpowiedzi według kryteriów paryskich II ($ALP \leq 1,5 \times GGN$ i $AST \leq 1,5 \times GGN$ i bilirubina ≤ 1 mg/dl), odpowiedź biochemiczną na terapię OCA, mierzoną jako zmiany w aktywności ALP, bilirubinie, aminotransferazie alaninowej i asparaginianowej, zmiany w surogatowych markerach włóknienia, takich jak FIB-4 i wskaźnik stosunku AST do płytek krwi (APRI) po 12 miesiącach terapii (drugorzędowy punkt końcowy);

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy według badania *POISE*

W badaniach *D'Amato 2021* oraz *Roberts 2020* złożony pierwszorzędowy punkt końcowy według badania *POISE* obejmował uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP $<1,67 \times GGN$, $\geq 15\%$, redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq GGN$.

W badaniu *D'Amato 2021* dla populacji chorych ogółem odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami z badania *POISE* odnotowano u 42,9% chorych leczonych OCA. W podgrupie chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby częstość występowania złożonego punktu końcowego była zbliżona do populacji ogółem. Natomiast w podgrupie chorych bez marskości wątroby odpowiedź na leczenie według kryteriów *POISE* raportowano u 49,2% chorych. Wyniki w populacji ogółem były spójne z wynikami dla populacji chorych, którzy ukończyli leczenie.

W badaniu *Roberts 2020* wśród 17 chorych (38,6%), którzy spełnili kryteria włączenia do badania *POISE* 18% (n=3) osiągnęło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy po 12 miesiącach leczenia. Wśród chorych kwalifikujących się do *POISE*, u których pomiary biochemiczne wykonano do 19 miesiąca terapii (n=21), 43% chorych osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w lub przed ostatnią kontrolą.

Kryteria *POISE* były również brane pod uwagę w ocenie skuteczności leczenia w badaniu *Gomez 2021*. Spośród 78 chorych, których okres obserwacji wyniósł co najmniej 12 miesięcy, 23 (29,5%) chorych odpowiedziało na leczenie w oparciu o te kryteria³³.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania złożonego punktu końcowego według kryteriów z badania *POISE*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				n (%)*	N
Populacja ogółem					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Ogółem	82 (42,9)	191
			Chorzy z ALP ≥1,67 x GGN	58 (40,3)	144
			Chorzy bez marskości wątroby	64 (49,2)	130
			Chorzy bez AIH	69 (42,3)	163
			Chorzy z AIH	13 (46,4)	28
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	3 (17,6)	17
<i>Roberts 2020</i>	19 mies.			9 (42,9)	21
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤1 mg/dl	Ogółem	23 (29,5)	78
Populacja chorych, którzy ukończyli leczenie					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Ogółem	b/d (51,9)	b/d
			Chorzy z ALP ≥1,67 x GGN	b/d (49,6)	b/d
			Chorzy bez marskości wątroby	b/d (55,7)	b/d
			Chorzy z marskością wątroby	b/d (41,9)	b/d
			Chorzy bez AIH	b/d (51,9)	b/d

³³ Odpowiedź na leczenie w oparciu o kryteria *POISE* stanowiło w przypadku badania *Gomez 2021* drugorzędowy punkt końcowy.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				n (%)*	N
			Chorzy z AIH	b/d (52,0)	b/d
Populacja uwzględniająca błąd pomiaru ³⁴					
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	ALP <1,67 x GGN, ≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	4 (19,0)	21

*w ekstrakcji wyników z badania *D'Amato 2021* n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

Aktywność ALP

Zmiana aktywności ALP

Ocena zmiany stężenia ALP stanowiła w badaniu *D'Amato 2021* drugorzędowy punkt końcowy. W populacji chorych ogółem odnotowano zmniejszenie o 32,3% aktywności ALP względem wartości początkowych. Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych była zbliżona w podgrupie chorych bez marskości wątroby.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

³⁴ Biorąc pod uwagę rzeczywisty charakter kohorty, 4 chorym kwalifikującym się do badania, zgodnie z kryteriami *POISE* dla co najmniej 12 miesięcy terapii, nie wykonano pomiarów między 11 a 13 miesiącem, ale wykonano kolejne pomiary do 19 miesiąca. Aby uwzględnić potencjalny błąd w 12-miesięcznym okresie obserwacji związany z przerwą w pomiarach, pierwszorzędowy punkt końcowy *POISE* oceniono w populacji 21 chorych. Wartości, które nie były dostępne dla 4 chorych imputowano na podstawie zindywidualizowanych oszacowań w ramach modelu mieszanych efektów.

Tabela 33.
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				Mediana	N
Populacja ogółem					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-32,3	191
			OCA w dawce 5 mg	-31	b/d
			OCA w dawce 5-10 mg	-35	b/d

W badaniu *Roberts 2020* odnotowano istotną statystycznie redukcję średniej aktywności ALP o 55 U/l w 12. miesiącu badania względem wartości początkowej, co odpowiada zmniejszeniu aktywności ALP o 20%. Dla podgrupy chorych spełniających kryteria włączenia do badania *POISE* i chorych ze sztywnością wątroby wynoszącą < 16,9 kPa zaobserwowana redukcja aktywności ALP wynosiła odpowiednio 70 U/l i 67 U/l. Po 15 miesiącach leczenia OCA w populacji chorych ogółem raportowano zmniejszenie aktywności ALP o 79 U/l.

Istotny statystycznie spadek aktywności ALP względem wartości wyjściowej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano również w kohorcie badania *Gomez 2021*.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC		IS*
				Średnia (SD)	N	
Populacja ogółem						
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]	Ogółem	-55 (b/d)	63	TAK p<0,01
			Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	-70 (b/d)	44	TAK p<0,01
			Chorzy ze sztywnością wątroby < 16,9 kPa	-67 (b/d)	45	TAK p<0,01

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC		IS*
				Średnia (SD)	N	
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.		Ogółem	-81,3 (174,81)	78	TAK p<0,05
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [x GGN]	Ogółem	-0,41 (b/d)	63	TAK p<0,01
		Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-20 (b/d)	63	TAK p<0,01
<i>Roberts 2020</i>	15 mies.	Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych [U/l]	Ogółem	-79 (b/d)	63	TAK p<0,01

*istotność statystyczną określano na podstawie p-wartości podanej przez autorów publikacji

Częstość występowania zmian w aktywności ALP

Wśród 17 chorych z badania *Roberts 2020*, którzy spełnili kryteria włączenia do badania *POISE*, co najmniej 15% redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych odnotowano w przypadku 10 chorych (58,8%), 3 (17,6) chorych uzyskało wynik w granicach normy, a dla 6 (35,3%) chorych był on niższy od 1,67 x GGN.

Spośród chorych, kwalifikujących się do badania w odniesieniu do kryteriów *POISE*, u których dokonano pomiarów biochemicznych w ciągu 19 miesięcy (n = 21), u 19,0% z tej grupy doszło do normalizacji ALP w czasie lub przed ostatnią kontrolą.

Analiza dla populacji uwzględniającej błąd pomiaru wykazała podobne wyniki, przy czym 38,1% chorych osiągnęło ALP <1,67 x GGN, a dla 62,0% osiągnęło co najmniej 15% redukcję ALP.

W populacji chorych ogółem uczestniczących w badaniu *Roberts 2020* w 12-miesięcznym okresie obserwacji aktywność ALP w granicach normy odnotowano u 20,7% chorych, a w 19 miesiącu badania u 27,6% chorych.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 35.
Częstość występowania zmian w aktywności ALP

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				n (%)	N
Populacja ogółem					
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	aktywność ALP <1,67 x GGN	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	6 (35,3)	17
	12 mies.	aktywność ALP w granicach normy	Ogółem	6 (20,7)	29
			Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	3 (17,6)	17
			Ogółem	8 (27,6)	29
	19 mies.		Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	4 (19,0)	21
12 mies.	≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	10 (58,8)	17	
Populacja uwzględniająca błąd pomiaru³⁵					
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	aktywność ALP <1,67 x GGN	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	8 (38,1)	21
		≥15% redukcja aktywności ALP względem wartości początkowych		13 (62,0)	21

Pozostałe parametry biochemiczne

W 12-miesięcznym okresie obserwacji w populacji ogółem odnotowano zmniejszenie aktywności ALAT o 31,4% względem wartości początkowych. Natomiast zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowych wyniosło 11,2%. Zmiana aktywności ALAT i stężenia bilirubiny względem wartości początkowych w podgrupie chorych bez marskości wątroby była spójna z wynikami dla populacji ogółem.

³⁵ Biorąc pod uwagę rzeczywisty charakter kohorty, 4 chorym kwalifikującym się do badania, zgodnie z kryteriami *POISE* dla co najmniej 12 miesięcy terapii, nie wykonano pomiarów między 11 a 13 miesiącem, ale wykonano kolejne pomiary do 19 miesiąca. Aby uwzględnić potencjalny błąd w 12-miesięcznym okresie obserwacji związany z przerwą w pomiarach, pierwszorzędowy punkt końcowy *POISE* oceniono w populacji 21 chorych. Wartości, które nie były dostępne dla 4 chorych imputowano na podstawie zindywidualizowanych oszacowań w ramach modelu mieszanych efektów.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Zmiana aktywności AIAT i stężenia bilirubiny względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				Mediana	N
Populacja ogółem					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-31,4	191
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-11,2	191

Dla badania *Gomez 2021* zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie aktywności AIAT oraz AspAT dla całej kohorty w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Nie stwierdzono istotnych zmian w stężeniu IgG, jednakże poziom IgM osiągnął istotny spadek o 72,19 mg/dl w 12. miesiącu po rozpoczęciu leczenia OCA. Cholesterol całkowity zmniejszył się do 22,5 mg/dl po 12 miesiącach leczenia OCA.

W odniesieniu do ogólnej populacji badania *Roberts 2020* średnie wartości GGT, AIAT, AspAT oraz IgM uległy istotnej statystycznie redukcji podczas terapii OCA. Średnia wartość stężenia bilirubiny utrzymywała się aż do 15 miesiąca terapii na stałym poziomie 13 $\mu\text{mol/L}$ we wszystkich punktach czasowych. Wartości albuminy i płytek krwi również pozostały stabilne przez 15 miesięcy terapii.

W badaniu *Roberts 2020* poprawa parametrów biochemicznych została odnotowana również w podgrupie chorych spełniających kryteria włączenia do badania *POISE*. Wśród chorych kwalifikujących się do badania *POISE* zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej wartości GGT, obniżenie poziomu IgM oraz redukcję aktywności AIAT. W odniesieniu do stężenia bilirubiny, płytek krwi czy albuminy w ciągu 12 miesięcy terapii nie odnotowano istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC		IS
				Średnia (SD)	N	
Populacja ogółem						
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych	Ogółem	-11,9 (b/d)	63	TAK p<0,01
			Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania POISE	-11,0 (b/d)	44	TAK p<0,01
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych	Ogółem	-22,1 (52,56)	78	TAK p<0,05
Roberts 2020	15 mies.		Ogółem	-13,4 (b/d)	63	TAK p<0,01
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana aktywności AIAT względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-26 (b/d)	63	TAK p<0,01
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [U/l]	Ogółem	-5,7 (b/d)	59	TAK p<0,05
			Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania POISE	-6,0 (b/d)	44	NIE p=0.09
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [U/l]	Ogółem	-13,9 (38,62)	78	TAK p<0,05
Roberts 2020	15 mies.		Ogółem	-6,4 (b/d)	59	TAK p<0,05
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana aktywności AspAT względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-12 (b/d)	59	TAK p<0,05
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [U/l]	Chorzy ze sztywnością wątroby < 16,9 kPa	-0,4 (b/d)	45	NIE p=0,35
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [mg/dl]	Ogółem	-0,12 (0,56)	78	NIE
Roberts 2020	15 mies.	Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości początkowych [U/l]	Ogółem	0 (b/d)	b/d	NIE p=0,98
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana poziomu IgG względem wartości początkowych [mg/dl]	Ogółem	-28,8 (229,13)	28	NIE
Roberts 2020	12 mies.		Ogółem	-0,7 (b/d)	50	TAK p<0,01

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC		IS
				Średnia (SD)	N	
		Zmiana poziomu IgM względem wartości początkowych [g/l]	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania POISE	-0,81 (b/d)	44	TAK p<0,01
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana poziomu IgM względem wartości początkowych [mg]	Ogółem	-72,2 (119,75)	29	TAK p<0,05
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana poziomu IgM względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-23 (b/d)	50	TAK p<0,01
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana poziomu GGT względem wartości początkowych [U/l]	Ogółem	-138 (b/d)	49	TAK p<0,01
			Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania POISE	-150 (b/d)	44	TAK p<0,01
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana poziomu GGT względem wartości początkowych [x GGN]	Ogółem	-3,4 (b/d)	49	TAK p<0,01
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana poziomu GGT względem wartości początkowych [%]	Ogółem	-59 (b/d)	49	TAK p<0,01
Roberts 2020	12 mies.	Zmiana poziomu płytek krwi względem wartości początkowych [$\times 10^9/l$]	Chorzy ze sztywnością wątroby < 16,9 kPa	-7 (b/d)	45	NIE p=0,11
Gomez 2021	12 mies.		Ogółem	-17,1 (53,0)	76	TAK p<0,05
Roberts 2020	15 mies		Ogółem	-8 (b/d)	b/d	NIE p=0,12
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana poziomu INR względem wartości początkowych	Ogółem	0,02 (0,11)	74	NIE
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana poziomu albumin względem wartości początkowych [g/dl]	Ogółem	-0,01 (0,33)	74	NIE
Roberts 2020	15 mies.	Zmiana poziomu albumin względem wartości początkowych [g/l]	Ogółem	1 (b/d)	b/d	NIE p=0,14
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości początkowych [mg/dl]	Ogółem	-22,5 (60,02)	68	TAK p<0,05
Gomez 2021	12 mies.	Zmiana poziomu trójglicerydów względem wartości początkowych [mg/dl]	Ogółem	-10,15 (59,57)	64	NIE

*<0,01

W badaniu *Gomez 2021* nie odnotowano istotnych zmian w zastępczych markerach zwłóknienia, takich jak wskaźnik FIB-4 i stosunek AspAT do płytek krwi (APRI), po 12 miesiącach terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Zmiany w zastępczych markerach zwłóknienia względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC		IS
				Średnia (SD)	N	
Populacja ogółem						
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zmiana stosunku AspAT do płytek krwi (APRI), względem wartości początkowych	Ogółem	-0,09 (0,69)	76	NIE
		Zmiana wskaźnika FIB-4 względem wartości początkowych		0,18 (1,02)	76	NIE

Częstość występowania zmian w aktywności innych parametrów biochemicznych

W badaniu *D'Amato 2021* zmniejszenie stężenia bilirubiny 0,6 x GGN zaobserwowano u 42,9% chorych z populacji ogółem i 51% chorych z populacja chorych, którzy ukończyli leczenie. Zgodnie z aktualnymi doniesieniami naukowymi jest to czynnik prognostyczny świadczący o lepszym rokowaniu chorych.

Dla populacji z badania *D'Amato 2021* stężenie bilirubiny w granicach normy odnotowano u 55% chorych bez marskości wątroby i u 26,7% chorych z marskością wątroby. Natomiast w przypadku chorych z badania *Roberts 2020* spełniających kryteria włączenia do badania *POISE* normalizację stężenia bilirubiny zaobserwowano u 64,7% chorych. Analiza dla populacji uwzględniającej błąd pomiaru wykazała podobne wyniki – stężenie bilirubiny w granicach normy osiągnęło 61,9% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zmian w stężeniu bilirubiny względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				n (%)	N
Populacja ogółem					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zmniejszenie stężenia bilirubiny <0,6 x GGN	Ogółem	82 (42,9)*	191
Populacja chorych, którzy ukończyli leczenie					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zmniejszenie stężenia bilirubiny <0,6 x GGN	Ogółem	82 (51)	b/d

*w publikacji wskazano 42%, różnica wynika najprawdopodobniej ze sposobu zaokrąglenia wyników

Tabela 40
Częstość występowania zmian w stężeniu bilirubiny względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				n (%)	N
Populacja ogółem					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Stężenie bilirubiny w granicach normy	Chorzy bez marskości wątroby	11 (55,0)	20
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.		Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	11 (64,7)	17
Populacja uwzględniająca błąd pomiaru ³⁶					
<i>Roberts 2020</i>	12 mies.	Stężenie bilirubiny w granicach normy	Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania <i>POISE</i>	13 (61,9)	21

³⁶ Biorąc pod uwagę rzeczywisty charakter kohorty, 4 chorym kwalifikującym się do badania, zgodnie z kryteriami *POISE* dla co najmniej 12 miesięcy terapii, nie wykonano pomiarów między 11 a 13 miesiącem, ale wykonano kolejne pomiary do 19 miesiąca. Aby uwzględnić potencjalny błąd w 12-miesięcznym okresie obserwacji związany z przerwą w pomiarach, pierwszorzędowy punkt końcowy *POISE* oceniono w populacji 21 chorych. Wartości, które nie były dostępne dla 4 chorych imputowano na podstawie zindywidualizowanych oszacowań w ramach modelu mieszanych efektów.

Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie

W badaniu *D'Amato 2021* drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź biochemiczna po 12 miesiącach leczenia OCA zgodnie z poniższymi kryteriami: AIAT, AspAT i bilirubina w granicach normy. Normalizacja parametrów wątrobowych została ostatnio zaproponowana jako nowy cel terapeutyczny w PBC. Wystąpienie tego punktu końcowego odnotowano u 11% chorych z populacji ogółem.

W badaniu *Gomez 2021* po 12 miesiącach terapii OCA u 19,2% chorych odnotowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami paryskimi II.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania złożonego punktu końcowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC	
				n (%)*	N
Populacja ogółem					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Kryteria paryskie II	Ogółem	15 (19,2)	78
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	AIAT, AspAT i bilirubina w granicach normy	Ogółem	21 (11,0)	191
			Chorzy z ALP $\geq 1,67$ x GGN	11 (7,6)	144
			Chorzy bez marskości wątroby	16 (12,3)	130
			Chorzy bez AIH	19 (11,7)	163
			Chorzy z AIH	2 (7,1)	28
Populacja chorych, którzy ukończyli leczenie					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	AIAT, AspAT i bilirubina w granicach normy	Ogółem	b/d (13,3)	b/d
			Chorzy z ALP $\geq 1,67$ x GGN	b/d (9,4)	b/d
			Chorzy bez marskości wątroby	b/d (13,9)	b/d
			Chorzy bez AIH	b/d (14,3)	b/d
			Chorzy z AIH	b/d (8,0)	b/d

*w ekstrakcji wyników z badania *D'Amato 2021* n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

Elastografia

W badaniu *Gomez 2021* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do zmiany wyników elastografii po 12 miesiącach leczenia OCA względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zmiana wyników elastografii względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	OCA+BSC		IS
				średnia (SD)	N	
Populacja ogółem						
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zmiana wyniku elastografii względem wartości początkowych [kPa]	Ogółem	0,4 (3,71)	39	NIE

Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby

W publikacji *Gomez 2021* przedstawiono ocenę ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w oparciu o wyniki w skali GLOBE i w skali UK-PBC.

Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w oparciu o wyniki w skali GLOBE i w skali UK-PBC zredukowało się odpowiednio o 0,165 oraz 0,81.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	
Wynik w skali UK-PBC					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Ogółem	-0,81 (4,34)	73	NIE
Wynik w skali GLOBE					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Ogółem	-0,165 (0,5)	73	TAK p<0,05

W badaniu *Gomez 2021* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do zmiany wyników w skali MELD po 12 miesiącach leczenia OCA względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Zmiana wyniku w skali MELD wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		IS
			Średnia (SD)	N	
MELD					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Ogółem	0,04 (1,54)	63	NIE

Ocena bezpieczeństwa OCA+BSC względem PLC+BSC na podstawie badań randomizowanych

Bezpieczeństwo OCA w porównaniu z PLC przedstawiono w oparciu o wyniki badania *POISE* (publikacja *Nevens 2016*) oraz badania *Hirschfield 2015*. Okres obserwacji wynosił około 3 miesięcy (85 dni) w badaniu *Hirschfield 2015*. Maksymalny okres obserwacji etapu zaślepionego badania *POISE* wynosił 12 miesięcy. W ramach profilu bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony;
- ⊗ zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ ocena nasilenia świądu;

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Zgony

W badaniu *Hirschfield 2015* nie odnotowano żadnych zgonów w czasie trwania etapu zaślepionego. W badaniu *POISE* w czasie trwania etapu zaślepionego w grupie OCA 5-10 mg stwierdzono jeden zgon, którego przyczyną było zaostrenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca oraz choroba niedokrwienna serca.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania zgonów na podstawie badań POISE i Hirschfield 2015

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
<i>POISE (Neuens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	1 (1,4)*	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		OCA 10 mg	0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE

*przyczyną zgonu było zaostrzenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca oraz choroba niedokrwienna serca (w opinii personelu szpitala)

Zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z badanym lekiem

W badaniu *Hirschfield 2015* odnotowano zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z badanym lekiem u 74% chorych w grupie OCA 10 mg i u 58% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwe/prawdopodobnie związanych z badanym lekiem na podstawie badania *Hirschfield 2015*

Badanie	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z badanym lekiem									
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	28 (73,7)	38	22 (57,9)	38	2,04 (0,77; 5,36)	0,16 (-0,05; 0,37)	NIE

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *POISE* odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą OCA 5-10 mg a PLC, na korzyść interwencji kontrolnej. W badaniu *Hirschfield 2015* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 1 chorego w grupie PLC, w grupie badanej nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi były krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, żylaki oraz choroba zwyrodnieniowa stawów.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania POISE i *Hirschfield 2015*

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	38	1 (2,6)*	38	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg		11 (15,7)	70	3 (4,1)	73	4,35 (1,16; 16,33)	0,12 (0,02; 0,21)	8 (4; 50)	TAK
		OCA 10 mg		8 (11,0)	73	3 (4,1)	73	2,87 (0,73; 11,29)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Zapalenie płuc	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Zapalenie ślinianek przyusznych	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Posocznica	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Onkocytoma nerki	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Przewlekła białaczka szpikowa	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Niedokrwistość	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Śródmiąższowa choroba płuc	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Twardzina układowa	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Obrzęk	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Hipoglikemia	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Hiponatremia	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Encefalopatia wątrobowa	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia serca											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	70	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 7,11)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Niewydolność serca	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Migotanie komór	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
OCA 5-10 mg	Zapalenie wsierdzia	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Zwężenie zastawki aortalnej	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia naczyniowe											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Żylaki	2 (2,9)	70	0 (0,0)	73	7,83 (0,48; 126,42)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Krwotok po zabiegu	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Omdlenie	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Żylaki przetyku	0 (0,0)	70	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 7,11)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Zawał śledziony	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Choroba węzła zatokowego	0 (0,0)	70	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 7,11)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Duszność	0 (0,0)	70	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 7,11)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Pozasercowy ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	70	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 7,11)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (1,4)	70	1 (1,4)	73	1,04 (0,06; 17,01)	0,0006 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Krwiak w ścianie jamy brzusznej	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		OCA 5-10 mg	Tętniak tętnicy śledzionowej	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Ból w podbrzuszu	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Krwawienie z odbytu	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Krwawienie z żyłaków przełyku	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Wymioty krwawe	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Wypadanie odbytu	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Wodobrzusze	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Kamica żółciowa	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Niewydolność wątroby	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Róża	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Rumień w okolicy pępkowej	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Zmiany skórne	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Choroba zwyrodnieniowa stawów	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		2 (2,7)	73	0 (0,0)	73	7,49 (0,46; 120,94)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Protruzja krążka międzykręgowego	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Zespół stożka rotatorów	1 (1,4)	70	0 (0,0)	73	7,71 (0,15; 389,03)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Kręgozmyk	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych											
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Nefropatia toksyczna	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Niewydolność nerek	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		OCA 5-10 mg	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Ostra niewydolność nerek	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Obserwacja medyczna	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg	Złamanie kości nadgarstka	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Złamanie kości piszczelowej	0 (0,0)	70	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 7,11)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	1 (1,4)	73	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		OCA 5-10 mg	Złamanie kości promieniowej	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Złamanie obojczyka	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		1 (1,4)	73	0 (0,0)	73	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Złamanie kostki	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Złamanie kości stopy	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg	Złamanie żebra	0 (0,0)	70	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		0 (0,0)	73	0 (0,0)	73	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*u chorego wystąpiła duszność

Zdarzenia niepożądane

W badaniu *POISE* stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie ciężkiej niestrawności w grupie PLC niż w grupie OCA 10 mg oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie świądu w obu grupach OCA względem PLC. W badaniu *Hirschfield 2015* również zaobserwowano znamienne statystycznie częstsze występowanie świądu o ciężkim nasileniu w grupie badanej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały m.in. świąd, zmęczenie, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, biegunka.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania POISE i *Hirschfield 2015*

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zdarzenia niepożądane ogółem	34 (89,5)	38	32 (84,2)	38	1,59 (0,41; 6,17)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE
			Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych	101*	38	96*	38	n/d	n/d	n/d	n/d
			Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	58*	38	68*	38	n/d	n/d	n/d	n/d
			Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu	35*	38	21*	38	n/d	n/d	n/d	n/d
			Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	8*	38	7*	38	n/d	n/d	n/d	n/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	8 (21,1)	38	10 (26,3)	38	0,75 (0,26; 2,16)	-0,05 (-0,24; 0,14)	n/d	NIE
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Ropień zęba	2 (5,3)	38	0 (0,0)	38	7,59 (0,47; 123,66)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
			Zapalenie oskrzeli	2 (5,3)	38	0 (0,0)	38	7,59 (0,47; 123,66)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	3 (7,9)	38	1 (2,6)	38	3,17 (0,31; 31,95)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
			Obrzęk obwodowy	1 (2,6)	38	0 (0,0)	38	7,39 (0,15; 372,38)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Hipokaliemia	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia psychiczne ogółem	3 (7,9)	38	1 (2,6)	38	3,17 (0,31; 31,95)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
			Bezsenność	2 (5,3)	38	0 (0,0)	38	7,59 (0,47; 123,66)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	4 (10,5)	38	4 (10,5)	38	1,00 (0,23; 4,33)	0,00 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ból głowy	3 (7,9)	38	4 (10,5)	38	0,73 (0,15; 3,50)	-0,03 (-0,16; 0,10)	n/d	NIE
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg		12 (17,1)	70	13 (17,8)	73	0,95 (0,40; 2,26)	-0,01 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		6 (8,2)	73	13 (17,8)	73	0,41 (0,15; 1,16)	-0,10 (-0,20; 0,01)	n/d	NIE
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Zawroty głowy	0 (0,0)	38	2 (5,3)	38	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg	Przeczulica	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia oka											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia oka ogółem	0 (0,0)	38	1 (2,6)	38	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
			Suchość oka	0 (0,0)	38	1 (2,6)	38	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ucha i błędnika											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	1 (2,6)	38	2 (5,3)	38	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia serca ogółem	0 (0,0)	38	2 (5,3)	38	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
			Kołatanie serca	0 (0,0)	38	2 (5,3)	38	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
			Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Krwawienie z nosa	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3 (7,9)	38	6 (15,8)	38	0,46 (0,11; 1,98)	-0,08 (-0,22; 0,07)	n/d	NIE
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zapalenie nosogardzieli	2 (2,6)	38	1 (2,6)	38	2,06 (0,18; 23,68)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 5-10 mg		17 (24,3)	70	13 (17,8)	73	1,48 (0,66; 3,33)	0,06 (-0,07; 0,20)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		13 (17,8)	73	13 (17,8)	73	1,00 (0,43; 2,33)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	38	2 (0,0)	38	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg		4 (5,7)	70	8 (11,0)	73	0,49 (0,14; 1,72)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		4 (5,5)	73	8 (11,0)	73	0,47 (0,14; 1,64)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ból jamy ustnej i gardła	2 (5,3)	38	1 (2,6)	38	2,06 (0,18; 23,68)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
			Zapalenie zatok	1 (2,6)	38	2 (5,3)	38	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
			Duszność	0 (0,0)	38	2 (5,3)	38	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
			Kaszel	1 (2,6)	38	1 (2,6)	38	1,00 (0,06; 16,59)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	17 (44,7)	38	10 (26,3)	38	2,27 (0,86; 5,95)	0,18 (-0,03; 0,40)	n/d	NIE
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Nudności	4 (10,5)	38	1 (2,6)	38	4,35 (0,46; 40,90)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg		4 (5,7)	70	9 (12,3)	73	0,43 (0,13; 1,47)	-0,07 (-0,16; 0,03)	n/d	NIE
		OCA 10 mg	8 (5,7)	73	9 (12,3)	73	0,88 (0,32; 2,41)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE	
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Biegunka	3 (7,9)	38	3 (7,9)	38	1,00 (0,19; 5,30)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
POISE (Nevens 2016)	12 mies.			8 (11,0)	73	8 (11,0)	73	1,00 (0,35; 2,83)	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg		2 (2,9)	70	8 (11,0)	73	0,24 (0,05; 1,17)	-0,08 (-0,16; 0,0006)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Niestrawność	2 (5,3)	38	0 (0,0)	38	7,59 (0,47; 123,66)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.			OCA 5-10 mg	0 (0,0)	73	8 (11,0)	73	0,12 (0,03; 0,51)	-0,11 (-0,18; -0,03)	NNT=10 (6; 34)
		4 (5,7)			70	8 (11,0)	73	0,49 (0,14; 1,72)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaparcie	3 (7,9)	38	3 (7,9)	38	1,00 (0,19; 5,30)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
			Ból brzucha	1 (2,6)	38	2 (5,3)	38	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
			Wzdęcia brzucha	2 (5,3)	38	1 (2,6)	38	2,06 (0,18; 23,68)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
			Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	38	1 (2,6)	38	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
			Wirusowe zapalenie żołądka i jelita	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Wymioty	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	19 (50,0)	38	21 (55,3)	38	0,81 (0,33; 1,99)	-0,05 (-0,28; 0,17)	n/d	NIE
			Świąd	18 (47,4)	38	19 (50,0)	38	0,90 (0,37; 2,21)	-0,03 (-0,25; 0,20)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg		39 (55,7)	70	28 (38,4)	73	2,02 (1,04; 3,94)	0,17 (0,01; 0,33)	NNH=5 (3; 100)	TAK
		OCA 10 mg		50 (68,5)	73	28 (38,4)	73	3,49 (1,76; 6,92)	0,30 (0,15; 0,46)	NNH=3 (2; 6)	TAK
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Świąd o łagodnym nasileniu	7 (18,4)	38	14 (36,8)	38	0,39 (0,14; 1,11)	-0,18 (-0,38; 0,01)	n/d	NIE
			Świąd o umiarkowanym nasileniu	5 (13,2)	38	5 (13,2)	38	1,00 (0,26; 3,78)	0,00 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
			Świąd o ciężkim nasileniu	6 (15,8)	38	0 (0,0)	38	8,52 (1,63; 44,67)	0,16 (0,04; 0,28)	NNH=6 (3; 25)	TAK
			Wysypka	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	5 (13,2)	38	5 (13,2)	38	1,00 (0,26; 3,78)	0,00 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg	Ból pleców	4 (5,7)	70	8 (11,0)	73	0,49 (0,14; 1,72)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		4 (5,5)	73	8 (11,0)	73	0,47 (0,14; 1,64)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ból stawów	2 (5,3)	38	1 (2,6)	38	2,06 (0,18; 23,68)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	OCA 5-10 mg		4 (5,7)	70	3 (4,1)	73	1,41 (0,30; 6,56)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
		OCA 10 mg		7 (9,67)	73	3 (4,1)	73	2,47 (0,61; 9,97)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Hirschfield 2015	3 mies.	OCA 10 mg	Ból mięśni	1 (2,6)	38	2 (5,3)	38	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Dreszcze	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ból kończyn	0 (0,0)	38	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	2 (5,3)	38	1 (2,6)	38	2,06 (0,18; 23,68)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
			Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	38	3 (7,9)	38	0,13 (0,01; 1,27)	-0,08 (-0,18; 0,02)	n/d	NIE
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 m-cy	OCA 5-10 mg		Zakażenie dróg moczowych	4 (5,7)	70	8 (11,0)	73	0,49 (0,14; 1,72)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d
			4 (5,5)		73	8 (11,0)	73	0,47 (0,14; 1,64)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1 (2,6)	38	2 (5,3)	38	0,49 (0,04; 5,60)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	9 (23,7)	38	7 (18,4)	38	1,37 (0,45; 4,17)	0,05 (-0,13; 0,24)	n/d	NIE
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Zmęczenie	7 (18,4)	38	5 (13,2)	38	1,49 (0,43; 5,19)	0,05 (-0,11; 0,22)	n/d	NIE
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	OCA 10 mg		17 (23,3)	73	10 (13,7)	73	1,91 (0,81; 4,52)	0,10 (-0,03; 0,22)	n/d	NIE
		OCA 5-10 mg		11 (15,7)	70	10 (13,7)	73	1,17 (0,46; 2,97)	0,02 (-0,10; 0,14)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	Punkt końcowy	OCA+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Gorączka	3 (7,9)	38	0 (0,0)	38	7,81 (0,79; 77,38)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Badania diagnostyczne ogółem	3 (7,9)	38	3 (7,9)	38	1,00 (0,19; 5,30)	0,00 (-0,12; 0,12)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
<i>Hirschfield 2015</i>	3 mies.	OCA 10 mg	Ogółem	1 (2,6)	38	1 (2,6)	38	1,00 (0,06; 16,59)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
			Stłuczenie	0 (0,0)	38	1 (2,6)	38	0,14 (0,003; 6,82)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE

*liczba raportowanych zdarzeń w kategorii

**dane odczytane z wykresu

Ocena świądu

Na podstawie własnych obliczeń wykonanych w oparciu o dane z badania *POISE* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OCA i PLC w odniesieniu do zmiany wyników oceny świądu względem wartości początkowych i według kwestionariusza 5D. Według informacji podanych w publikacji znamienne statystycznie była jedynie różnica pomiędzy grupą OCA 10 mg badanymi i grupą kontrolną dla zmiany wyniku w skali VAS w 6 miesiącu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 49.

Zmiana w ocenie świądu na podstawie badania *POISE* (etap podwójnie zaślepiiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Grupa	OCA+BSC		PLC+BSC		LSMD (95% CI)*	IS
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N		
Zmiana wyników oceny świądu w skali VAS względem wartości początkowych**								
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	7,07 (32,63)	70	1,58 (35,88)	73	5,49 (-5,74; 16,72)	NIE
	12 mies.		5,76 (33,47)	70	2,66 (33,32)	73	3,10 (-7,85; 14,05)	NIE
	6 mies.	OCA 10 mg	9,46 (33,32)	73	1,58 (35,88)	73	7,88 (-3,35; 19,11)	NIE [^]
	12 mies.		2,66 (32,47)	73	2,66 (33,32)	73	0,00 (-10,67; 10,67)	NIE
Zmiana wyników oceny świądu w skali 5D względem wartości początkowych**								
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	6 mies.	OCA 5-10 mg	0,96 (6,84)	70	0,13 (6,84)	73	0,83 (-1,41; 3,07)	NIE
	12 mies.		1,68 (5,98)	70	0,53 (5,98)	73	1,15 (-0,81; 3,11)	NIE
	6 mies.	OCA 10 mg	1,08 (6,84)	73	0,13 (6,84)	73	0,95 (-1,27; 3,17)	NIE
	12 mies.		1,39 (5,98)	73	0,53 (5,98)	73	0,86 (-1,08; 2,80)	NIE

*ze względu na brak wartości przedstawionych przez autorów badania, dokonano samodzielnych obliczeń

**dane odczytane z wykresu

[^]w publikacji wskazano, że różnica była istotna statystycznie

Ocena bezpieczeństwa OCA+UDCA na podstawie przedłużenia badań randomizowanych *POISE* i *Hirschfield 2015*

W ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa OCA+UDCA przedstawiono wyniki z etapów przedłużonych badań *POISE* oraz *Hirschfield 2015* dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ ocena świądu;
- ⊕ masa ciała.

Do otwartego etapu przedłużonego badania *POISE* włączano chorych, którzy ukończyli 12-miesięczny etap podwójnie zaślepiiony badania. W publikacji *Nevens 2016* przedstawiono dane dla 12 pierwszych miesięcy etapu przedłużonego badania, którego całkowity okres obserwacji zaplanowano na 5 lat. Chorzy w momencie włączenia do tego etapu badania rozpoczynali terapię OCA w dawce 5 mg (w tym chorzy, którzy w etapie podwójnie zaślepionym stosowali OCA w dawce 10 mg), po 3 miesiącach dawka mogła być zwiększona. Wszyscy chorzy kontynuowali także terapię UDCA. Przedstawiono także wyniki z pierwszych 3 lat obserwacji z przedłużonego etapu badania *POISE* z publikacji *Trauner 2019*³⁷. W publikacji *Trauner 2019* dane przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych, u których zastosowano OCA+BSC

Otwarty etap przedłużony badania *Hirschfield 2015* trwał 12 miesięcy. Chorzy włączeni do tego etapu ponownie otrzymywali OCA (oraz UDCA) w dawce 10 mg lub w dawce pierwotnie przypisanej w etapie podwójnie zaślepionym badania. Możliwe było dostosowanie dawki OCA

³⁷wyniki w publikacji *Trauner 2019* przedstawiono łącznie dla 48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

zgodnie z decyzją lekarza, w zależności od odpowiedzi chorego na leczenie i wykazywanej przez niego tolerancji na lek.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Zgony

W badaniu *POISE* odnotowano jeden zgon w czasie 12 miesięcy przedłużenia. Zgon nastąpił po około 6 miesiącach od włączenia chorego do etapu przedłużonego w wyniku powikłań posocznicy związanej z zapaleniem wsierdza, które wystąpiło po zabiegu wymiany zastawki (w opinii personelu szpitala).

Według danych wskazanych w publikacji *Trauner 2019*, w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC odnotowano tylko 1 przypadek zgonu.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *POISE*

Badanie (publikacja)	OBS	OCA+BSC	
		n (%)	N
Zgony			
<i>POISE</i> (<i>Nevens 2016</i>)	12 mies.	1 (0,5)*	193
<i>POISE</i> (<i>Trauner 2019</i>)	48 mies.**		

*1 chory zmarł po około 6 miesiącach od włączenia do etapu przedłużonego; przyczyną zgonu były powikłania posocznicy związanej z zapaleniem wsierdza, które wystąpiło po zabiegu wymiany zastawki (w opinii personelu szpitala)

**48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *POISE* ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 14% chorych w etapie przedłużonym. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczały się

choroba zwyrodnieniowa stawów (5 chorych) i krwawienie z żyłaków przełyku (3 chorych). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u pojedynczych chorych.

Według danych wskazanych w publikacji *Trauner 2019*, w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 63 (32,6%) chorych, w tym u 6 (3,1%) chorych wystąpiły zaburzenia naczyniowe ogółem a u 3 (1,6%) chorych wystąpiły zaburzenia serca ogółem i krwawienie z żyłaków przełyku.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *POISE* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	27 (14,0)*	193
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*		63 (32,6)**	
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Posocznica	1 (0,5)	193
		Zapalenie ślinianek przyusznych	1 (0,5)	193
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	193
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Onkocytoza nerki	1 (0,5)	193
		Przewlekła białaczka szpikowa	1 (0,5)	193
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Niedokrwistość	1 (0,5)	193
Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Śródmiąższowa choroba płuc	0 (0,0)	193
		Twardzina układowa	1 (0,5)	193
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Hipoglikemia	1 (0,5)	193
		Hiponatremia	1 (0,5)	193

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
		Obrzęk	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Encefalopatia wątrobowa	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia serca				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*	Zaburzenia serca ogółem	3 (1,6)	193
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Niewydolność serca	1 (0,5)	193
		Migotanie komór	1 (0,5)	193
		Zapalenie wsierdzia	1 (0,5)	193
		Zwężenie zastawki aortalnej	1 (0,5)	193
		Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia naczyniowe				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*	Zaburzenia naczyniowe ogółem	6 (3,1)	193
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Zawał śledziony	1 (0,5)	193
		Krwotok po zabiegu	0 (0,0)	193
		Omdlenie	0 (0,0)	193
		Żylaki	0 (0,0)	193
		Żylaki przełyku	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1 (0,5)	193
		Choroba węzła zatokowego	0 (0,0)	193
		Duszność	0 (0,0)	193
		Pozasercowy ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Krwawienie z żyłaków przełyku	3 (1,6)	193
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*		3 (1,6)	
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Ból w podbrzuszu	1 (0,5)	193
		Krwawienie z odbytu	1 (0,5)	193
		Krwiak w ścianie jamy brzusznej	1 (0,5)	193
		Tętniak tętnicy śledzionowej	1 (0,5)	193

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
		Wymioty krwawe	1 (0,5)	193
		Wypadanie odbytu	1 (0,5)	193
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,5)	193
		Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	0 (0,0)	193
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*	Zapalenie błony śluzowej przelyku	1 (0,5)	
Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Kamica żółciowa	1 (0,5)	193
		Niewydolność wątroby	1 (0,5)	193
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*	Wodobrzusze	0 (0,0)	193
			1 (0,5)	193
Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Rumień w okolicy pępkowej	1 (0,5)	193
		Zmiany skórne	1 (0,5)	193
		Róża	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Choroba zwyrodnieniowa stawów	5 (2,6)	193
		Kręgozmyk	1 (0,5)	193
		Protruzja krążka międzykręgowego	0 (0,0)	193
		Zespół stożka rotatorów	0 (0,0)	193
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Nefropatia toksyczna	1 (0,5)	193
		Niewydolność nerek	1 (0,5)	193
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,5)	193
		Ostra niewydolność nerek	1 (0,5)	193
		Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,5)	193
Badania diagnostyczne				
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Obserwacja medyczna	1 (0,5)	193

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Złamanie kostki	1 (0,5)	193
		Złamanie kości stopy	1 (0,5)	193
		Złamanie żebra	1 (0,5)	193
		Złamanie kości nadgarstka	0 (0,0)	193
		Złamanie kości piszczelowej	0 (0,0)	193
		Złamanie kości promieniowej	0 (0,0)	193
		Złamanie obojczyka	0 (0,0)	193

*48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

**żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane

W badaniu *POISE* wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano świąd (72% chorych), zmęczenie (26%), zapalenie nosogardzieli (23%), ból głowy (19%).

Według danych wskazanych w publikacji *Trauner 2019*, w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (13,5%) chorych. Najczęściej u chorych występowały świąd (u 77,2% chorych, zmęczenie (u 32,6% chorych), zapalenie nosogardzieli (u 26,4% chorych), zakażenie dróg moczowych (u 23,3% chorych), ból stawów i ból głowy (każde u 22,3% chorych). Jak wskazano w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy okresu obserwacji w badaniu *POISE*, z powodu świądu udział w badaniu przerwało około 4% chorych.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* zaburzenia wątroby i dróg żółciowych wystąpiły łącznie u 25 (13,0%) chorych. Jak wskazano w publikacji, analiza zmian w parametrach biochemicznych w podgrupie chorych u których wystąpiły zaburzenia wątroby i dróg żółciowych wykazała, że zmiany w tych parametrach były generalnie spójne ze zmianami wykazanymi u pozostałych chorych. Większość zaburzeń wątroby i dróg żółciowych nie została uznana za ciężkie zdarzenie niepożądane i wystąpiły one głównie u chorych nieodpowiadających na leczenie.

W badaniu *Hirschfield 2015* również najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd (87% chorych), a następnie bezsenność, zakażenie górnych dróg oddechowych i zmęczenie (po 13%).

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań POISE (etap podwójnie zaślepiiony) i *Hirschfield 2015*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	OCA 5-10 mg	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Zapalenie zatok	Ogółem	5 (6,4)	78
POISE (Trauner 2019)	48 mies.*	Grypa		26 (13,5)	193
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Obrzęk obwodowy	Ogółem	5 (6,4)	78
Zaburzenia psychiczne					
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Bezsenna	Ogółem	10 (12,8)	78
Zaburzenia układu nerwowego					
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	Ból głowy	Ogółem	36 (18,7)	193
POISE (Trauner 2019)	48 mies.*			43 (22,3)	
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.			8 (10,3)	78
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	45 (23,3)	193
POISE (Trauner 2019)	48 mies.*			51 (26,4)	
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.			7 (9,0)	78
POISE (Nevens 2016)	12 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	10 (12,8)	78
POISE (Trauner 2019)	48 mies.*			20 (10,4)	193
POISE (Trauner 2019)	48 mies.*	Kaszel		32 (16,6)	
POISE (Trauner 2019)	48 mies.*			33 (17,1)	193
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Przekrwienie błony śluzowej nosa		4 (5,1)	78

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	OCA 5-10 mg	
				n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Nudności	Ogółem	4 (5,1)	78
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.			28 (14,5)	
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*			36 (18,7)	
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*	Ból brzucha		26 (13,5)	193
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Biegunka		17 (8,8)	
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*			26 (13,5)	
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Niestrawność		10 (5,2)	193
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Zaparcie		7 (9,0)	78
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*			25 (13,0)	
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*			Zapalenie błony śluzowej przełyku	
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Wzdęcia brzucha		6 (7,7)	78
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych [^]	Ogółem	25 (13,0)	193
		Wodobrzusze		7 (3,6)	
		Gastropatia wrotna		4 (2,1)	
		Marskość wątroby		3 (1,6)	
		Powiększenie wątroby			
		Nadciśnienie wrotne			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>POISE (Nevens 2016)</i>	12 mies.	Świąd	Ogółem	138 (71,5)	193
<i>POISE (Trauner 2019)</i>	48 mies.*			149 (77,2)**	
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.			68 (87,2)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	OCA 5-10 mg	
				n (%)	N
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*	Świąd prowadzący do przerwania leczenia		7 (3,6)	193
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Świąd o łagodnym nasileniu	OCA ≤10 mg	23 (29,5)	78
			>10 mg OCA ≤25 mg	12 (15,4)	78
			>25 mg OCA	5 (6,4)	78
		Świąd o umiarkowanym nasileniu	OCA ≤10 mg	14 (17,9)	78
			>10 mg OCA ≤25 mg	27 (34,6)	78
			>25 mg OCA	1 (1,3)	78
		Świąd o ciężkim nasileniu	OCA ≤10 mg	8 (10,3)	78
			>10 mg OCA ≤25 mg	8 (10,3)	78
			>25 mg OCA	5 (6,4)	78
		Wysypka	Ogółem	8 (10,3)	78
		Otarcie naskórka		6 (7,7)	78
		Wybroczyny		5 (6,4)	78
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Ból stawów	Ogółem	5 (6,4)	78
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.			32 (16,6)	193
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*			43 (22,3)	
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Ból pleców		24 (12,4)	193
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*			28 (14,5)	
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.	Ból w kończynie		5 (6,4)	78
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	31 (16,1)	193
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*			45 (23,3)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>POISE</i> (Nevens 2016)	12 mies.	Zmęczenie	Ogółem	50 (25,9)	193
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*			63 (32,6)	
<i>Hirschfield 2015</i>	12 mies.			10 (12,8)	78

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Grupa	OCA 5-10 mg	
				n (%)	N
Badania diagnostyczne					
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.*	Wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	Ogółem	4 (2,1)	193
		Wzrost stężenia enzymów wątrobowych		3 (1,6)	

*48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

**u 56 (29,0%) chorych zastosowano terapię wspomagającą (preparaty wiążące kwasy żółciowe np. kolestyraminę) w związku z wystąpieniem świądu

^w tym u 8 chorych podejrzewano marskość wątroby na początku badania (marskość wątroby potwierdzona na podstawie biopsji, przejściowa elastografia $\geq 16,9$ kPa, pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych stadium 4. lub marskość wątroby w wywiadzie)

Ocena świądu

Nasilenie świądu oceniano w publikacji *Trauner 2019* w ramach przedłużonego etapu badania *POISE*. Ocenę wykonano na podstawie skali VAS.

Jak wskazali autorzy publikacji *Trauner 2019*, nasilenie świądu zwiększyło się w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia a następnie powróciło do wartości początkowej. W czasie trwania fazy przedłużonej obserwowano następnie nieznaczne zmiany nasilenia świądu.

W maksymalnie 48. miesiącu obserwacji, u chorych stosujących OCA+BSC średnie nasilenie świądu oceniono w skali VAS na 24 pkt.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 53.

Ocena świądu na podstawie badania *POISE* (etap przedłużony)

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa	OCA+BSC	
			Średnia (SD)	N
Ocena świądu w skali VAS*				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.**	OCA oraz PLC => OCA	24,0 (26,8)***	125

*wynik mieści się w zakresie od 0. (brak świądu) do 100. (świąd o ciężkim stopniu nasilenia)

**48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy

przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej. Wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA definiowano jako ocenę przed pierwszą dawką OCA+BSC w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej
 ***dane odczytane z wykresu

Masa ciała

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy obserwacji masa ciała nie zmieniła się znacząco względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC (średnia zmiana jedynie o około 0,14 kg).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 54.

Zmiana masy ciała względem wartości początkowych na podstawie badania *POISE* (etap przedłużony)

Badanie (publikacja)	OBS*	Grupa**	OCA+BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]				
<i>POISE</i> (Trauner 2019)	48 mies.^	OCA oraz PLC => OCA^^	0,14 (8,0)***	193

*okres obserwacji etapu przedłużonego badania

**grupa, do której zostali przydzieleni chorzy na początku etapu podwójnie zaślepionego badania

***dane odczytane z wykresu

^48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania *POISE* (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej. Wartość początkową dla chorych z grupy PLC => OCA definiowano jako ocenę przed pierwszą dawką OCA+BSC w otwartej fazie przedłużonej. Wartość początkową w grupie OCA+BSC definiowano jako średnią z wszystkich ocen przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej

^^z uwagi na niską jakość danych zaprezentowanych na wykresie uwzględniono jedynie dane dla chorych ogółem

Ocena bezpieczeństwa OCA względem PLC na podstawie badania randomizowanego

Ocenę bezpieczeństwa OCA w dawce 10 mg stosowanego w monoterapii względem PLC przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Kowdley 2018* na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;

- ⊕ zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia;
- ⊕ ocena świądu.

Okres obserwacji etapu zaślepionego badania wynosił 3 miesiące, jednak dla części chorych okres ten, ze względu na ich przedwczesną utratę z badania, był krótszy, – zdarzenia te przedstawiono w poniższych podrozdziałach i opatrzone odpowiednim komentarzem. Po tym czasie, chorzy byli poddani ocenie w ramach wizyt w okresie *follow-up* (2 tygodnie po zakończeniu leczenia), a następnie mogli przystąpić do etapu otwartego badania, którego wyniki opisano szczegółowo w rozdziale 0.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu odnotowano wysypkę u 1 chorego z grupy PLC. Zdarzenie to nie wystąpiło u żadnego z chorych z grupy OCA.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 55.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Kowdley 2018 (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Wysypka	0 (0,0)	20	1 (4,3)	23	0,15 (0,003; 7,85)	-0,04 (-0,16; 0,07)	NIE

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE)

Ogółem, zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia odnotowano u 90,0% chorych z grupy OCA i 91,3% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim zaistniałym w trakcie leczenia był świąd – odnotowano go u 70,0% chorych z grupy OCA i 34,8% chorych z grupy PLC. Różnica między

grupami była istotna statystycznie. Jak wskazali autorzy badania mediana czasu do wystąpienia świądu wynosiła 14 dni w grupie OCA i 33 dni w grupie PLC.

U 7 chorych z grupy OCA i 6 chorych z grupy PLC, odnotowano świąd, jednak nie zastosowano dodatkowych leków przeciw temu schorzeniu. Chorzy ci ukończyli podwójnie zaślepiiony etap badania. Interwencje zastosowane przeciw świądowi były skuteczne u 6 (66,7%) z 9 chorych z grupy OCA i wszystkich 3 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali takie leczenie.

Znamiennie statystycznie częściej w grupie PLC niż OCA odnotowano natomiast występowanie nudności, które zaobserwowano u 17,4% chorych z grupy PLC i u żadnego chorego z grupy OCA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap podwójnie zaślepiony)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	18 (90,0)	20	21 (91,3)	23	0,86 (0,11; 6,72)	-0,01 (-0,19; 0,16)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Ból głowy	4 (20,0)	20	5 (21,7)	23	0,90 (0,21; 3,94)	-0,02 (-0,26; 0,23)	n/d	NIE
		Bezsenność	1 (5,0)	20	1 (4,3)	23	1,16 (0,07; 19,80)	0,01 (-0,12; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Zapalenie jamy nosowej i gardła	3 (15,0)	20	2 (8,7)	23	1,85 (0,28; 12,39)	0,06 (-0,13; 0,26)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Ból brzucha	1 (5,0)	20	1 (4,3)	23	1,16 (0,07; 19,80)	0,01 (-0,12; 0,13)	n/d	NIE
		Nudności	0 (0,0)	20	4 (17,4)	23	0,13 (0,02; 1,03)	-0,17 (-0,34; -0,005)	NNT=6 (3; 200)	TAK
		Biegunka	0 (0,0)	20	1 (4,3)	23	0,15 (0,003; 7,85)	-0,04 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
		Hemoroidy	0 (0,0)	20	0 (0,0)	23	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Jasne stolce	0 (0,0)	20	0 (0,0)	23	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Wzdęcie brzucha	0 (0,0)	20	0 (0,0)	23	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Zaparcie	0 (0,0)	20	0 (0,0)	23	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Świąd	14 (70,0)	20	8 (34,8)	23	4,38 (1,21; 15,81)	0,35 (0,07; 0,63)	NNH=2 (1; 14)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	Zakażenie dróg moczowych	3 (15,0)	20	0 (0,0)	23	9,56 (0,93; 97,73)	0,15 (-0,02; 0,32)	n/d	NIE

Ocena świądu

W przypadku oceny świądu, w grupie OCA odnotowano wzrost wyniku w skali VAS i na podstawie kwestionariusza 5D. Zmian tych nie zaobserwowano w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statystycznie tylko w przypadku oceny na podstawie skali VAS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Zmiana w ocenie świądu na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap podwójnie zaślepiiony)

Badanie	OBS	OCA		PLC		Różnica median	IS*
		Mediana (Q1; Q3)**	N	Mediana (Q1; Q3)**	N		
Skala VAS							
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	16,3 (0,0; 39,8)	20	0,0 (-7,9; 0,0)	23	16,3	TAK p<0,05
Kwestionariusz 5D wynik ogółem							
<i>Kowdley 2018</i>	3 mies.	1,3 (-2,3; 7,9)	20	0,0 (-2,0; 0,9)	23	1,3	NIE

*IS określona na podstawie p-wartości przedstawionych przez autorów badania

**wartości odczytane z wykresu, należy je traktować z ostrożnością

Ocena bezpieczeństwa OCA+BSC na podstawie przedłużenia badania randomizowanego *Kowdley 2018*

Zdarzenia niepożądane

Profil bezpieczeństwa podczas etapu przedłużonego badania *Kowdley 2018* był spójny z obserwowanym w trakcie etapu zaślepionego.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd obserwowany u 89,3% chorych. Jak wskazali autorzy badania, u 20 (71,4%) chorych zastosowano dodatkowe leki przeciw świądowi, takie jak leki przeciwhistaminowe, środki wiążące kwasy żółciowe i antybiotyki (zazwyczaj ryfampicynę).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Kowdley 2018* (etap przedłużony)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Obrzęk obwodowy	6 (21,4)	28
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Ból głowy	10 (35,7)	28
		Bezsenność	6 (21,4)	28
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (28,6)	28
		Zapalenie zatok	6 (21,4)	28
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Nudności	11 (39,3)	28
		Biegunka	9 (32,1)	28
		Zaparcie	9 (32,1)	28
		Ból w nadbrzuszu	7 (25,0)	28
		Ból brzucha	6 (21,4)	28
		Wzdęcie brzucha	6 (21,4)	28
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Świąd	25 (89,3)	28
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Ból stawów	13 (46,4)	28
		Ból pleców	7 (25,0)	28
		Ból mięśni	6 (21,4)	28
		Ból w kończynach	6 (21,4)	28
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Kowdley 2018</i>	69 mies.	Zmęczenie	12 (42,9)	28

Ocena bezpieczeństwa OCA na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Analizę bezpieczeństwa kwasu obetycholowego w populacji chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przeprowadzono również na podstawie dodatkowych badań obserwacyjnych: *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Farmakologiczne leczenie świądu wśród populacji chorych badania *Gomez 2021* obejmowało cholestyraminę (69%), leki przeciwhistaminowe (11,9%), bezafibrat (7,1%), naltrekson (4,8%), sertralinę (2,4%) oraz stosowane miejscowo maść kalinową, kremy nawilżające i krem z pramoksyną (4,8%). Ponadto we wszystkich przypadkach nastąpiło zmniejszenie dawki OCA przed ostatecznym odstawieniem leku. Dawkę OCA zwiększono do 10 mg u 31 chorych: u 12 w ciągu 6 miesięcy oraz u 19 w ciągu 12 miesięcy.

Wśród chorych z zarówno trwałą jak i nagłą odmianą świądu w badaniu *Roberts 2020* klinicyści stosowali indywidualne podejście do leczenia. Zmniejszano dawkę i/lub skracano odstępy między dawkami, po których zazwyczaj następowała eskalacja schematu przeciwświądowego (stosowano żywice jonowymiennie, ryfampicynę, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i/lub gabapentynę) lub przerwę w farmakoterapii przeciwświądowej. Dawki OCA dla 36 chorych, którzy byli leczeni przez co najmniej 12 miesięcy, były następujące: 17 (47%) chorych przyjmowało 10 mg dziennie, 15 (42%) 5 mg dziennie, 2 (5,6%) 5 mg i 10 mg dziennie na zmianę, 1 (2,8%) 5 mg dwa razy w tygodniu i 1 (2,8%) 5 mg tygodniowo.

W kohorcie rzeczywistej praktyki klinicznej badania *Roberts 2020* (n=64) redukcja dawki z 5 mg/dobę do 5 mg/tydzień miała miejsce u 3 chorych, z 10 mg/dobę do 5 mg/tydzień u 7 chorych, a z 10 mg/dobę do naprzemiennie stosowanych 10 i 5 mg/dobę u 1 chorego.

Tabela 59.
Redukcja dawki w badaniu Roberts 2020

Badanie	OBS (mediana)	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
Redukcja dawki				
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.	Redukcja z 5 mg/dobę do 5 mg/tydzień	3 (1,6)	64
		Redukcja z 10 mg/dobę do 5 mg/dobę	7 (10,9)	
		Redukcja z 10 mg/dobę do naprzemiennie stosowanych 10 mg i 5 mg/dobę	1 (1,6)	

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Zgony

W badaniu *D'Amato 2021* odnotowano 1 zgon, którego przyczyną były komplikacje związane z założeniem przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (TIPS, ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Tabela 60.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
Zgony				
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	zgony	1 (0,5)	191

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *D'Amato 2021* ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano 2,1% wśród chorych. W badaniu *Gomez 2021* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród 6,7% chorych ogólnej populacji.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 61.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	4 (2,1)	191
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	8 (6,7)	120

*w okresie badania u czterech chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wynik ten nie jest zbieżny z najprawdopodobniej błędną informacją, zawartą w streszczeniu publikacji, w którym wskazano 11 takich przypadków. Wszystkie przypadki dotyczyły powikłań związanych z pogorszeniem czynności wątroby. U 3 chorych była to marskość wątroby, natomiast u jednej osoby oporne na leczenie krwawienie z powodu ciężkiego nadciśnienia wrotnego, wymagające założenia przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (TIPS, ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *D'Amato 2021* skupiono się na zdarzeniach niepożądanych, które spowodowały konieczność przerwania leczenia. Leczenie OCA przerwało 17,3% chorych, z czego 8,9% w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a 8,4% między 6 a 12 miesiącem leczenia. W badaniu *Gomez 2021* przerwanie leczenia OCA odnotowano u 11,7% chorych. 11 chorych (17,2%) przerwało natomiast leczenie w populacji badania *Roberts 2020*. We wszystkich badaniach najczęstszą przyczyną przerwania leczenia OCA był świąd.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	33 (17,3)	191
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	14 (11,7)	120
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	11 (17,2)	64
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Anemia	2 (1,1)	191
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Choroba demielinizacyjna	1 (0,5)	191
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Ból głowy	1 (0,5)	191
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Zawroty głowy	1 (0,5)	191

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA	
			n (%)	N
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Pogarszająca się czynność wątroby	3 (1,6)	191
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Pogarszający się poziom enzymów wątrobowych	1 (0,5)	191
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Dekompensacja wątroby	3 (2,5)	120
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zaostrzenie choroby w wyniku nakładania się autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz PBC	1 (0,8)	120
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Podjęzienie hepatotoksyczności	2 (3,1)	64
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Świąd	21 (11,0)	191
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Świąd podczas leczenia OCA	10 (8,3)	120
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Pogorszenie występującego świądu	6 (3,1)	191
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*		2 (3,1)	64
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Świąd <i>de novo</i>	15 (7,9)	191
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*		3 (4,7)	64
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Wysypka	2 (3,1)	64
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Ból mięśni	1 (0,57)	191
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Nietolerancja leku	1 (0,57)	191

*mediana

Zdarzenia niepożądane

W badaniu *D'Amato 2021* najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd, który odnotowano u 27,2% chorych, przy czym pogorszenie występującego świądu wystąpiło u 6,3% chorych, a świąd *de novo* u 20,9% chorych. W kohorcie badania *Gomez 2021* u 35% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, wśród których prawie 32 % przypadków związane były ze świądem. Należy jednak zaznaczyć, że świąd 1. stopnia odnotowano u 24% chorych w momencie rozpoczęcia badania. Wśród ośmiu chorych rozwinęła się dekompensacja wątroby podczas terapii OCA, trzech z nich przerwało w związku z tym leczenie i przeszło

przeszczep wątroby. 10 osób (8,33%) przerwało leczenie z powodu świądu 2-3 stopnia, a jeden przypadek przerwania leczenia był związany z zaostrzeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

Również w grupie chorych badania *Roberts 2020* świąd był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, występował u 40,6% chorych – połowa osób badanych zgłosiła jego pojawienie się, a połowa nasilenie już istniejącego problemu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały rzadko, u 3,1% chorych wystąpiły nudności, u 4,7% zaparcia a u 1 1,6% wzdęcia.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 63.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OCA		
			n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zdarzenia niepożądane	42 (35,0)	120	
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zmęczenie	4 (3,3)	120	
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Ból głowy	2 (1,7)	120	
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*		2 (3,1)	64	
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Zapalenie nosogardzieli	1 (0,8)	120	
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Nudności	1 (0,8)	120	
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*		2 (3,1)	64	
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Zaparcia	3 (4,7)	64	
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Wzdęcia	1 (1,6)	64	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Dekompensacja wątroby, podczas leczenia OCA	8** (6,67)	120	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>D'Amato 2021</i>	12 mies.	Świąd	Ogółem	52 (27,2)	191
			O łagodnym stopniu nasilenia	16 (8,4)	191

Badanie	OBS	Punkt końcowy		OCA	
				n (%)	N
			O umiarkowanym stopniu nasilenia	19 (9,9)	191
			O ciężkim stopniu nasilenia	17 (8,9)	191
		Pogorszenie występującego świądu	Ogółem	12 (6,3)	191
		Świąd <i>de novo</i>		40 (20,9)	191
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Świąd	Ogółem	38 (31,7)	120
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Świąd	Ogółem	26 (40,6)	64
			Pogorszenie wcześniej występującego świądu	Ogółem	
		Przejściowe pogorszenie		3 (4,7)	
		Nieprzemijające pogorszenie		10 (15,6)	
		Świąd <i>de novo</i>	Ogółem	13 (20,3)	
			Przejściowe pogorszenie	8 (12,5)	
Nieprzemijające pogorszenie	5 (7,8)				
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Wysypka		2 (3,1)	64
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Uczucie „poparzenia słonecznego”		1 (1,6)	64
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Gomez 2021</i>	12 mies.	Ból stawów		1 (0,8)	120
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
<i>Roberts 2020</i>	13,1 mies.*	Nadmierne częste miesiączkowanie		1 (1,6)	64

*mediana

**W części tekstowej publikacji *Gomez 2021* wskazano, iż dekompensacja wątroby podczas leczenia OCA ogółem miała miejsce u 7 chorych, co jest wynikiem rozbieżnym z danymi tabelarycznymi.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie wydanym przez EMA w 2016 roku [EMA 2016].

PBC to rzadka, progresywna choroba, charakteryzująca się postępującym upośledzeniem przepływu żółci, skutkującym toksycznym uszkodzeniem wątroby. Dla chorych na PBC istnieją ograniczone opcje terapeutyczne. W momencie powstawania raportu *EMA 2016* UDCA był jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym w terapii chorych na PBC. Dostępne dane dotyczące leczenia UDCA wskazują na korelację pomiędzy normalizacją aktywności ALP i przeżyciem wolnym od progresji choroby. Aż do 50% chorych wykazuje niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub brak tolerancji UDCA. Ich rokowania są złe ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych. W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. Według EMA, w tym kontekście terapia OCA wykazała odpowiednie zmniejszenie aktywności ALP u chorych leczonych stałą dawką 10 mg oraz chorych, u których zastosowano zwiększenie dawki z 5 do 10 mg.

Profil bezpieczeństwa OCA jest akceptowalny, a zdarzenia niepożądane są w większości przypadków możliwe do opanowania poprzez zastosowanie terapii wspomagających (np. przeciw świądowi) i/lub dostosowanie dawki. Stopień toksyczności leku miał zazwyczaj nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i rzadko skutkowało koniecznością redukcji dawki, przerwaniem dawkowania leku, czy zaprzestaniem leczenia. Występujące zdarzenia niepożądane można ponadto opanować, stosując się do zaleceń zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

W związku z powyższym, EMA uznała iż OCA stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych wymagających dalszego leczenia w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji PBC.

Korzystny efekt terapeutyczny OCA opiera się obecnie na ocenie zmian w parametrach biochemicznych. Mimo iż dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne (takie jak wyniki histologii lub innych parametrów włóknienia wątroby), ustalono wystarczającą korelację pomiędzy aktywnością ALP i wynikami dotyczącymi funkcjonowania wątroby na podstawie wcześniejszego doświadczenia klinicznego z UDCA.

Istniejące dowody wykazały korzyści płynące z terapii OCA w stopniu, który pozwala na ich ocenę w oparciu o ogólnie dobrze tolerowany i możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa w przeprowadzonych badaniach oraz ryzyko związane z brakiem danych.

W ramach warunków dopuszczenia do obrotu omówiony został w szczególności brak bezpośrednich dowodów klinicznych wskazujących na zakres skuteczności i bezpieczeństwa OCA także w terapii długoterminowej oraz u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby. Uważa się to jednak za akceptowalne ze względu na brak dostępności innych opcji terapeutycznych w II linii leczenia dotkliwie wyniszczającej choroby jaką jest PBC. Ponadto w ChPL zawarto odpowiednie ostrzeżenia dotyczące dostępności ograniczonych danych u chorych z niewydolnością wątroby oraz sposób dawkowania leku w tej grupie chorych.

Podsumowując, ocena stosunku korzyści do ryzyka dla leku Ocaliva® w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (znanego także jako pierwotna żółciowa marskość wątroby) stosowanego w skojarzeniu z UDCA u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych chorych nietolerujących UDCA jest pozytywna w kontekście warunkowego dopuszczenia do obrotu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Ocaliva® zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego, w związku z czym podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do wykonania czynności (przedstawionych w poniższej tabeli), zgodnie z określonym harmonogramem.

Tabela 64.

Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Ocaliva®

Opis	Termin
<p>Badanie interwencyjne 747-302:</p> <p>Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Ocaliva®, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić oraz przedstawić wyniki badania 747-302, będącego potwierdzającym, randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną przyjmującą placebo, którego celem jest zbadanie korzyści wynikających z leczenia produktem leczniczym Ocaliva® u chorych na PBC, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie lub nie tolerują leczenia UDCA w oparciu o ocenę klinicznych punktów końcowych.</p> <p>Uzasadnienie: zbadanie wpływu kwasu obetycholowego na wyniki kliniczne u uczestników z PBC.</p>	<p>Sprawozdanie końcowe: 2023 r.</p>
<p>Badanie interwencyjne 747-401:</p>	<p>Sprawozdanie końcowe: 2020 r.</p>

Opis	Termin
<p>Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Ocaliva®, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić oraz przedstawić wyniki badania 747-401, będącego randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną przyjmującą placebo, którego celem jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania oraz farmakokinetyki leku Ocaliva® u chorych na PBC oraz z zaburzeniami czynności wątroby o natężeniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Uzasadnienie: wyjaśnienie wątpliwości dotyczących braku danych z populacji z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ocaliva, EMA 2016

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ PRAC³⁸ 2018;
- ⊕ 5 publikacji EMA [EMA 2016, ChPL Ocaliva®, PRAC 2018, EMA RMP 2021, EMA 2022];
- ⊕ 4 publikacje FDA [FDA DSC 2017, FDA DSC 2018, FDA 2018, FDA DSC 2021];
- ⊕ 1 publikacja URPLWMIpB [URPL 2022];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [ADDR 2022];
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono jeden dokument wydany przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii 8 lutego 2018 (PRAC 2018) odnoszący się do kwasu obetycholowego.

Na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa zawartych w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *periodic safety update report*), PRAC uznał, iż stosunek korzyści do ryzyka leku Ocaliva® pozostaje pozytywny.

W dokumencie Komitet zaleca uaktualnienie ChPL Ocaliva® w celu dokładniejszego opisu rekomendowanego dawkowania leku u chorych na PBC zgodnie ze stanem wątroby chorego.

³⁸ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Ponadto zalecono również umieszczenie informacji, że przed rozpoczęciem terapii kwasem obetycholowym musi być znany stan wątroby chorego, a chorzy powinni być monitorowani względem konieczności dostosowania dawki leku. Informacje te znajdują się w ChPL Ocaliva® uwzględnionym w niniejszej analizie.

Komitet ustalił także wydanie bezpośredniego komunikatu skierowanego do pracowników służby zdrowia (ang. *direct healthcare professional communication*) wraz z planem działań informacyjnych, w celu przypomnienia lekarzom przepisującym lek Ocaliva® o jego różnym dawkowaniu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby.

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Działania niepożądane związane z czynnością wątroby

U chorych stosujących kwas obetycholowy zaobserwowano zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej. Zaobserwowano również kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe dekompensacji wątroby. Zdarzenia te wystąpiły już w pierwszym miesiącu leczenia. Działania niepożądane związane z czynnością wątroby obserwowano głównie podczas stosowania dawek większych niż maksymalna zalecana dawka 10 mg raz na dobę. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano ciężkie uszkodzenie wątroby i zgon w przypadku częstszego podawania kwasu obetycholowego, niż jest to zalecane u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zmniejszeniem czynności wątroby. Po rozpoczęciu leczenia wszyscy chorzy powinni być objęci obserwacją w kierunku progresji PBC z oceną laboratoryjną i kliniczną w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki. Ścisłą obserwacją powinni być objęci chorzy z grupy podwyższonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby, w tym chorzy z potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych pogorszeniem czynności wątroby i/lub progresją do marskości. W przypadku chorych z progresją do zaawansowanej choroby (tj. od klasy A w skali Childa-Pugha do klasy B lub C w skali Childa-Pugha) częstość dawkowania należy zmniejszyć.

Silny świąd

Występowanie silnego świądu zgłoszono u 23% chorych w grupie leczonej produktem leczniczym Ocaliva® w dawce 10 mg, u 19% chorych z grupy, w której dawka leku Ocaliva®

była dostosowywana, oraz u 7% chorych z grup placebo. Mediana czasu do wystąpienia silnego świądu wynosiła 11, 158 i 75 dni odpowiednio dla chorych stosujących lek Ocaliva® w dawce 10 mg, dostosowywaną dawkę leku Ocaliva® oraz w grupie placebo. Sposób postępowania obejmuje jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych, zmniejszenie dawki, zmniejszenie częstości dawkowania lub tymczasowe przerwanie stosowania leku.

Ciąża i karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących stosowania kwasu obetycholowego przez kobiety w ciąży. W ramach ostrożności nie zaleca się stosowania OCA w okresie ciąży. W związku z brakiem wiedzy na temat przenikania kwasu obetycholowego do mleka kobiecego jego stosowanie również nie jest zalecane w okresie karmienia piersią.

Wpływ na płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego wpływu na płodność lub reprodukcję.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwas obetycholowy nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były świąd (63%) i zmęczenie (22%). Działania niepożądane prowadzące do przerywania leczenia stanowiły 1% w grupie dostosowywania dawki oraz 11% w grupie chorych stosujących lek Ocaliva® w dawce 10 mg. Zdarzeniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do przerywania leczenia był świąd. Większość przypadków świądu występowała w pierwszym miesiącu leczenia, a objawy często ustępowały wraz z kontynuacją leczenia.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone w trakcie badania klinicznego fazy III³⁹. Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na PBC leczonych produktem leczniczym Ocaliva® w badaniu klinicznym*

	Kwas obetycholowy	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieprawidłowości w czynności tarczycy	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustanej i gardła	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha i dyskomfort (ICD-10: R10)	Bardzo często
	Zaparcia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd (ICD-10: L29)	Bardzo często
	Wypryski, wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawu	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie (ICD-10: R53)	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy, gorączka	Często

*działania niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia występujące u więcej niż lub w ilości równej 5% w grupie leczenia kwasem obetycholowym i z częstością większą lub równą 1% więcej niż w grupie otrzymującej placebo

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ocaliva®*

³⁹ Biorąc pod uwagę działania niepożądane, można wnioskować, że są to dane pochodzące z badania POISE

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie stosowania leku

Działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leku stanowiły 1% (świąd) w grupie, w której dostosowywano dawkę, oraz 11% (świąd i zmęczenie) w grupie leczonej kwasem obetycholowym 10 mg.

Świąd

Świąd stwierdzono w wywiadzie u około 60% chorych włączanych do badania fazy III⁴⁰. Pojawiający się w trakcie leczenia świąd występował zazwyczaj w okresie pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia.

Częstość występowania świądu u chorych w grupie dostosowywania dawki leku Ocaliva® była niższa w stosunku do chorych, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 10 mg raz na dobę w grupie Ocaliva® 10 mg (56% i 70%), a odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia świądu również był niższy (odpowiednio 1% i 10%).

Odsetek chorych, którzy wymagali interwencji (czyli dostosowania dawki, przerwania leczenia lub rozpoczęcia stosowania leków przeciwhistaminowych lub żywic wiążących kwasy żółciowe) stanowił 41% w grupie leczenia Ocaliva® 10 mg, 34% w grupie dostosowywania dawki leku Ocaliva® i 19% w grupie placebo.

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez FDA

Na stronie FDA odnaleziono cztery dokumenty odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania kwasu obetycholowego (*FDA DSC 2017*, *FDA DSC 2018*, *FDA 2018*, *FDA DSC 2021*), w tym trzy komunikaty bezpieczeństwa (DSC, ang. *Drug Safety Communication*).

W komunikacie bezpieczeństwa z 2017 roku zamieszczono ostrzeżenie dotyczące nieprawidłowego dawkowania produktu leczniczego Ocaliva® u niektórych chorych

⁴⁰ Biorąc pod uwagę działania niepożądane, można wnioskować, że są to dane pochodzące z badania POISE

z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nieprawidłowe dawkowanie może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby oraz zgonu. Chorzy, o których mowa w komunikacie, otrzymywali zbyt dużą dawkę leku, szczególnie na skutek jego zbyt częstego podawania w stosunku do częstotliwości zalecanej w tej grupie chorych w ulotce leku. Ponadto stosowanie produktu leczniczego Ocaliva® może również być powiązane z wystąpieniem uszkodzenia wątroby u niektórych chorych z łagodną postacią choroby, przyjmujących odpowiednią dawkę leku. Zalecane dawkowanie i monitorowanie chorych zostało dokładnie opisane w ulotce leku. W komunikacie opisano postępowanie zalecane zarówno pracownikom służby zdrowia, jak i chorym stosującym produkt leczniczy Ocaliva®, zgodnie z tym wskazanym w ChPL Ocaliva® (dot. dawkowania leku, czy monitorowania stanu chorych i zgłaszaniu ewentualnych działań niepożądanych).

W dokumencie *FDA DSC 2017* przedstawiono również informacje dotyczące raportowanych w ciągu 13 miesięcy od dopuszczenia przez FDA do obrotu produktu leczniczego Ocaliva® (tj. w maju 2016 roku) ciężkich uszkodzeń wątroby oraz zgonów. Zdarzenia te zgłaszano poprzez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. *FDA's Adverse Event Reporting System*). System ten obejmuje wyłącznie zdarzenia raportowane do FDA, w związku z czym mogły zaistnieć dodatkowe przypadki, o których FDA nie została poinformowana. Zidentyfikowano 19 zgonów, w 8 przypadkach dostępna była informacja o przyczynie zgonu (pogorszenie PBC (7 chorych), choroba sercowo-naczyniowa (1 chory)). 7 z 8 chorych, u których nastąpił zgon, charakteryzowało się zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i otrzymywało produkt leczniczy Ocaliva® w dawce 5 mg/dobę zamiast dawki zalecanej w ulotce leku w podgrupie chorych z takim stopniem zaburzeń czynności wątroby (nie większej niż 10 mg 2 razy na tydzień). Zgodnie z informacjami zawartymi w *FDA DSC 2017* zidentyfikowano również 11 przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby u chorych stosujących lek Ocaliva®. 6 chorych, u których występowały zaburzenia czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i u których doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby, przyjmowało dawkę 5 mg/dobę, zamiast zalecanej przez FDA w ulotce leku. U 3 z 6 opisanych chorych wystąpił zgon, przypadki te zostały włączone do wcześniej wspomnianych 19 raportowanych zgonów. Leczenie produktem leczniczym Ocaliva® przerwano u 4 z 6 chorych. U 1 chorego objawy ustąpiły i nastąpiła poprawa w wynikach badań krwi określających czynność wątroby. U pozostałych 3 chorych nie odnotowano odpowiedzi po przerwaniu terapii. Pozostałe 5 z 11 przypadków

ciężkiego uszkodzenia wątroby raportowano u chorych bez lub z łagodnym nasileniem zaburzeń czynności wątroby przed rozpoczęciem terapii kwasem obetycholowym. 4 z tych chorych otrzymywało dawkę 5 mg/dobę, a jeden nie podał informacji o przyjmowanej dawce leku. Leczenie produktem leczniczym Ocaliva® przerwano u wszystkich 5 chorych. U 1 chorego objawy ustąpiły, a u kolejnego chorego objawy również ustąpiły i nastąpiła poprawa w wynikach badań krwi dot. czynności wątroby. Pozostali chorzy nie raportowali odpowiedzi po przerwaniu terapii.

Komunikat bezpieczeństwa *FDA DSC 2018* stanowi aktualizację komunikatu *FDA DSC 2017*. Zawiera ostrzeżenie o nieprawidłowym dawkowaniu (dobowym zamiast tygodniowego) produktu leczniczego Ocaliva® u chorych na PBC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co zwiększa ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby. W dokumencie podano informację o doprecyzowaniu obecnych zaleceń dot. identyfikacji, dawkowania, monitorowania i opieki nad chorymi na PBC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przyjmującymi lek Ocaliva®. Do informacji o przepisywaniu leku dodano *Boxed Warning* (najwyższe ostrzeżenie FDA), aby podkreślić tę informację w etykiecie leku. Zalecono także, aby personel medyczny informował chorych o ww. kwestiach.

W dokumencie *FDA 2018* zamieszczono informację, że stosowanie kwasu obetycholowego u chorych na PBC może najczęściej (≥5%) powodować wystąpienie następujących działań niepożądanych: świąd (ICD-10: L29), zmęczenie (ICD-10: R53), bóle brzucha (ICD-10: R10), dyskomfort w jamie brzusznej (ICD-10: R19.8), wysypka (ICD-10: L27.0), ból jamy ustnej i gardła (ICD-10: R07.0), zawroty głowy (ICD-10: R42), zaparcie (ICD-10: K59.0), ból stawów (ICD-10: M25.5), nieprawidłowości w czynności tarczycy (ICD-10: R94.6), wyprysk (ICD-10: L30).

Wybrane ostrzeżenia/działania niepożądane opisano poniżej.

Niewyrównana czynność wątroby i niewydolność wątroby

Ostrzeżenie odnosi się do chorych na PBC z klasą B lub C według skali Childa-Pugha lub niewyrównaną marskością wątroby, u których nieprawidłowo dawkowano kwas obetycholowy (zbyt często w stosunku do zaleceń przedstawionych w ulotce). U tych chorych zalecana początkowa dawka leku wynosi 5 mg/dobę. Chorych należy rutynowo monitorować pod względem progresji PBC, w tym wystąpienia powikłań związanych z wątrobą, za pomocą

oceny klinicznej i badań laboratoryjnych. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki, przerwy w stosowaniu leku lub całkowitego przerwania terapii. Terapię należy przerwać u chorych, u których rozwinie się całkowita niedrożność dróg żółciowych.

Ciężki świąd

Leczenie obejmuje dodanie terapii żywicami wiążącymi kwasy żółciowe lub lekami przeciwhistaminowymi, zmniejszenie dawki kwasu obetycholowego i/lub czasowe przerwanie terapii.

Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL, ang. *High Density Lipoprotein*)

Należy monitorować zmiany stężeń lipidów we krwi podczas trwania terapii.

W komunikacie *FDA DSC 2021* zamieszczono informację, że nie należy stosować produktu leczniczego Ocaliva® u chorych z zaawansowanym stadium marskości wątroby, objawiającym się dekompensacją wątroby (encefalopatia, koagulopatia) oraz nadciśnieniem wrotnym (wodobrzusze, żylaki żołądkowo-przełykowe, utrzymująca się małopłytkowość). Do *Boxed Warning* dodano ostrzeżenie o niestosowaniu kwasu obetycholowego w tej populacji chorych. Chorzy z PBC, którzy mają marskość wątroby i przyjmują lek Ocaliva® powinni zostać poinformowani przez lekarza o nowych ostrzeżeniach. U chorych na PBC z marskością wątroby, u których wystąpią objawy pogorszenia uszkodzenia wątroby lub rozwoju zaawansowanej marskości wątroby powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem przepisującym lek. Do objawów tych należą: opuchnięty brzuch, żółte oczy lub skóra, krwawe lub czarne stolce, odkrztuszanie lub wymioty krwią, zmiany stanu psychicznego takie jak: dezorientacja, niewyraźna mowa, wahania nastroju, zmiany osobowości, zwiększona senność lub trudności z przebudzeniem. Inne ogólne objawy, o ciężkim nasileniu lub nieustępujące po kilku dniach: ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zmniejszony apetyt i utrata wagi, zmęczenie, osłabienie, gorączka i dreszcze, zawroty głowy, rzadsze oddawanie moczu. W komunikacie opisano postępowanie zalecane zarówno pracownikom służby zdrowia, jak i chorym stosującym produkt leczniczy Ocaliva®, zgodnie z tym wskazanym w ChPL Ocaliva® (dot. dawkowania leku, czy monitorowania stanu chorych i zgłaszaniu ewentualnych działań niepożądanych).

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez EMA i URPL

Na stronie EMA i URPL odnaleziono dokumenty (*EMA 2022*, *URPL 2022*) odnoszące się do nowego przeciwwskazania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby lub dekompenacją wątroby w wywiadzie.

Dokumenty *EMA 2022* oraz *URPL 2022* zawierają informację, iż ze względu na brak możliwości określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu obetycholowego w badaniach klinicznych u chorych z PBC ze zdekompensowaną marskością wątroby lub dekompenacją wątroby w wywiadzie, a także na nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, stosowanie kwasu obetycholowego jest obecnie przeciwwskazane u chorych z PBC ze zdekompensowaną marskością wątroby (w tym z klasą B lub C w skali Childa-Pugha) lub epizodem dekompenacji w wywiadzie. W dokumentach znajduje się informacja odnośnie zalecenia przerwania leczenia u chorych z PBC ze zdekompensowaną marskością wątroby otrzymujących obecnie kwas obetycholowy. Według informacji zawartych w dokumentach chorzy muszą być regularnie monitorowani pod kątem progresji PBC, a leczenie kwasem obetycholowym musi zostać przerwane na stałe u chorych, u których wyniki laboratoryjne lub objawy kliniczne wskazują na dekompenację czynności wątroby, w tym progresję do klasy B lub C w skali Childa-Pugha. Zamieszczona jest również informacja o tym, iż leczenia kwasem obetycholowym nie wolno rozpoczynać, jeśli u chorego występuje zdekompensowana marskość wątroby lub jeśli epizod dekompenacji wystąpił wcześniej.

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP) EMA

W dokumencie *EMA RMP 2021* jako ważne potencjalne ryzyko wymienione zostały: uszkodzenie wątroby oraz miażdżycowe zdarzenia sercowo-naczyniowe wtórne do zmian lipidowych. W przypadku uszkodzenia wątroby dowodami na powiązanie ryzyka z produktem leczniczym Ocaliva® jest toksyczność wątrobowo-żółciowa w modelach zwierzęcych obejmująca łagodne, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny, a także łagodne zwiększenie masy wątroby w badaniach przedklinicznych. Natomiast w badaniach klinicznych oraz w badaniach po wprowadzeniu do obrotu

obserwowano przypadki zdarzeń wątrobowych. Dowody na powiązanie ryzyka miażdżycowych zdarzeń sercowo-naczyniowych wtórnych do zmian lipidowych to zgłoszone przypadki występujące w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. W dokumencie zwrócono uwagę, iż brakuje informacji o stosowaniu produktu leczniczego Ocaliva® u chorych: z innymi współistniejącymi chorobami wątroby, u chorych z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (chorzy z klasą B lub C w skali Childa-Pugha), u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym oraz u chorych po przeszczepieniu wątroby. W dokumencie wskazano również na brak informacji o długoterminowym bezpieczeństwie kwasu obetycholowego.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ocaliva®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 18 czerwca 2022 roku.

Tabela 65.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ocaliva®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	68
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	32
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	21
Zaburzenia układu immunologicznego	8
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	43
Zaburzenia psychiczne	46
Zaburzenia układu nerwowego	106
Zaburzenia w obrębie oka	11
Zaburzenia ucha i błędnika	5

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia serca	29
Zaburzenia naczyniowe	20
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	47
Zaburzenia żołądka i jelit	148
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	152
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	280
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	51
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	32
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	237
Badania diagnostyczne	196
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	92
Uwarunkowania społeczne	6
Procedury medyczne i chirurgiczne	46
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	0

Łącznie odnotowano 744 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych. Wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Ocaliva® najczęściej występowały zdarzenia z kategorii: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków*, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ocaliva®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 19 czerwca 2022 roku.

Tabela 66.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ocaliva®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	356
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	101
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	80
Zaburzenia układu immunologicznego	88
Zaburzenia endokrynologiczne	17
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	181
Zaburzenia psychiczne	355
Zaburzenia układu nerwowego	673
Zaburzenia w obrębie oka	94
Zaburzenia ucha i błędnika	41
Zaburzenia serca	125
Zaburzenia naczyniowe	146
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	254
Zaburzenia żołądka i jelit	1 127
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	423
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 506
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	487
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	146
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	26
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 715
Badania diagnostyczne	811
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	714
Uwarunkowania społeczne	58
Procedury medyczne i chirurgiczne	598
Kwestie związane z produktem	13

U chorych leczonych produktem leczniczym Ocaliva® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionej w trakcie trwania procesu refundacyjnego wersji programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych, publikacje *Nevens 2016*, *Kowdley 2018*, *Hirschfield 2015* stanowią wiarygodne źródło danych dla populacji chorych na PBC uwzględnionej w raporcie i uzasadnione jest wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności i bezpieczeństwa OCA w populacji docelowej;

- ⊕ dane dotyczące długoterminowej terapii OCA są dość ograniczone, jednakże jak podkreślono w dokumencie *EMA 2016*, zastosowanie klinicznych pomiarów skuteczności leczenia w oparciu o twarde punkty końcowe mierzone w długim okresie obserwacji jest w dużej mierze niewykonalne w badaniach III fazy u chorych z PBC, głównie ze względu na ograniczenia czasowe. Ponadto, należy podkreślić, iż PBC jest chorobą rzadką, co wiąże się z ograniczoną liczbą chorych, która spełnia równocześnie kryteria włączenia do badań;
- ⊕ większość badań włączonych do analizy opiera się na surogatowych punktach końcowych (m.in. aktywność ALP, stężenie bilirubiny), jednakże ich zastosowanie jest powszechnie akceptowane (zarówno przez EMA, jak i FDA) w badaniach dotyczących chorych na PBC i mogą być one przełożone na kliniczne korzyści płynące z terapii OCA [EMA 2016, FDA 2016];
- ⊕ badanie *Kowdley 2018* dotyczące zastosowania OCA w monoterapii obejmowało niewielką populację chorych, głównie ze względu na powszechne stosowanie UDCA przez chorych na PBC, co uniemożliwiło włączenie dużej liczby chorych do badania. Ponadto, autorzy publikacji nie podali powodu, dla którego chorzy nie otrzymywali UDCA przed włączeniem do badania;

-
- ⊗ dane dotyczące długoterminowego stosowania OCA w monoterapii są dość ograniczone, gdyż pochodzą one głównie z badania *Kowdley 2018*, w którym w etapie otwartym badania ok. 43% rozpoczęło stosowanie UDCA;
 - ⊗ w badaniach *POISE*, czy *Hirschfield 2015* chorzy stosowali różne dawki UDCA razem z OCA, co potencjalnie mogło wpłynąć na uzyskane wyniki, jednakże jak wykazano w badaniu *Kowdley 2018* efekt terapeutyczny OCA jest niezależny od jednoczesnego stosowania UDCA, co podkreśla rolę receptora FXR w regulacji kwasów żółciowych i choroby cholestatycznej;
 - ⊗ świąd jest znanym działaniem niepożądanym występującym podczas terapii OCA i można uznać za prawdopodobne, że uczestnicy badań spekulowali, że zostali przydzieleni do grupy OCA, gdy zaobserwowali, że wystąpił u nich świąd. Jest to potencjalne ograniczenie badania, jednakże za bardziej prawdopodobne można uznać, że wpłynie to na subiektywne wyniki badań, takie jak ocena na podstawie kwestionariusza PBC-40, niż pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe wyniki, które opierały się na markerach biochemicznych, takich jak aktywność ALP i stężenie bilirubiny [CADTH 2017];
 - ⊗ w badaniach pierwotnych odnotowano większą utratę chorych z grup badanych niż placebo (w badaniu *POISE* ok. 10-12% z grup stosujących OCA+BSC w porównaniu do ok. 4% z grupy PLC+BSC, w badaniu *Hirschfield 2015* ok. 16% z grupy OCA+UDCA 10 mg vs ok. 3% chorych z grupy kontrolnej, w badaniu *Kowdley 2018* 20% z grupy OCA 10 mg vs żaden z chorych z grupy PLC). Różnice te mogą wpłynąć na wystąpienie błędu dotyczącego niekorzystnych zdarzeń związanych z terapią, ponieważ grupa z wyższym odsetkiem wcześniejszych utrat z badania miała krótszą ekspozycję na badany lek. Należy jednak mieć na uwadze, że część chorych utracono z powodu wystąpienia świądu, co zmniejsza ww. ryzyko [CADTH 2017];
 - ⊗ część wyników (oznaczonych odpowiednim komentarzem pod tabelami z wynikami) przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
 - ⊗ W badaniu *POISE* średni wynik elastografii w populacji uczestniczącej w badaniu wynosił 10,7-12,7, ale u ok. 20% chorych wynik $\geq 16,9$ kPa. Natomiast kryterium wykluczenia w programie lekowym to marskość wątroby i wartość powyżej 15kPa w badaniu elastografii dynamicznej wątroby. W badaniach *Hirschfield 2015* i *Kowdley 2018* kryterium wykluczenia stanowiła stwierdzona w wywiadzie lub obecna
-

dekompensacja czynności wątroby. W badaniach brak jest danych o wartości elastografii.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Ocena skuteczności

OCA+BSC vs PLC+BSC

Skuteczność OCA stosowanego z BSC w porównaniu z PLC stosowanego z BSC oceniano na podstawie wyników badań *POISE* (publikacja *Nevens 2016* uzupełniona o wyniki z dokumentu *EMA 2016* oraz *Hirschfield 2015*). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla 6- oraz 12-miesięcznego okresu obserwacji z badania *POISE* oraz dla 3-miesięcznego okresu obserwacji z badania *Hirschfield 2015*.

Etap podwójnie zaślepiony

W ramach analizy skuteczności w ocenie częstości występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego odnotowano **istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA 5-10 mg** (ok. 46% chorych) oraz OCA 10 mg (ok. 47% chorych) względem PLC (ok. 10% chorych) w okresie 12 miesięcy. Znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść interwencji badanej stwierdzono również dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Przedstawione w publikacji *EMA 2016* analiza pomocnicza i analiza wrażliwości dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OCA 5-10 mg i OCA 10 mg a PLC na korzyść grup badanych.

Również analiza złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego chorych z grupy OCA 5-10 mg w podziale na podgrupy według zwiększenia lub braku zwiększenia dawki po 6 miesiącach badania oraz w subpopulacjach chorych z normalną funkcją nerek, z łagodną niewydolnością nerek oraz u chorych na PBC o ciężkim nasileniu wykazała istotne statystyczne różnice na korzyść interwencji badanej.

W analizie zmian aktywności ALP względem wartości początkowych w badaniach *POISE* oraz *Hirschfield 2015* stwierdzono znamienne statystycznie różnice świadczące o przewadze interwencji badanej względem kontrolnej, zarówno w odniesieniu do zmian bezwzględnych, jak i procentowych.

Zaobserwowano znamienne statystycznie bezwzględną i względną redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych w obu podgrupach OCA 5-10 mg (zwiększenie lub brak zwiększenia dawki po 6 miesiącach badania) zarówno po 6 miesiącach, jak i po 12 miesiącach badania. U chorych, u których zwiększono dawkę średnia procentowa zmiana względem początku badania wyniosła -22,2% w 6. miesiącu (przed zwiększeniem dawki) i -32,5% w 12. miesiącu. W 12. miesiącu średnia aktywność ALP u chorych w obu podgrupach była porównywalna.

W badaniu *POISE* istotnie statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie PLC występowała $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ i $\geq 40\%$ redukcja aktywności ALP. Różnice te odnotowano zarówno dla okresu obserwacji 6 miesięcy, jak i dla 12 miesięcy. Uzyskane wartości NNT (2-4) świadczą o dużej sile interwencji. **Również w czasie 3 miesięcy badania *Hirschfield 2015*, 10%, 20% i 40% redukcja aktywności ALP występowała istotnie statystycznie częściej w grupie OCA 10 mg niż w grupie PLC.** Uzyskane wartości NNT (2-5) świadczą o dużej sile interwencji.

W badaniu *POISE* **istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grup OCA względem PLC odnotowano także w przypadku oceny zmian w aktywności/stężeniu parametrów biochemicznych takich jak AIAT, AspAT, GGT, bilirubina całkowita oraz bilirubina sprzężona**, zarówno w 6., jak i 12. miesiącu badania. Wyjątek stanowiła jedynie ocena procentowej zmiany stężenia bilirubiny całkowitej w okresie obserwacji równym 6 miesięcy dla OCA 10 mg oraz ocena zmian stężenia albumin w grupach OCA 5-10 mg, OCA 10 mg, gdzie zaobserwowano podobne wartości jak w grupie PLC.

Zarówno w 6., jak i 12. miesiącu odnotowano istotną statystycznie zmianę średniego stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych u chorych, u których w 6. miesiącu zwiększono dawkę OCA (przy czym stężenie w 6. i 12. miesiącu było podobne – odpowiednio 9,6 i 9,9 $\mu\text{mol/l}$). U chorych, u których zwiększono dawkę OCA odnotowano statystycznie znaczącą zmianę stężenia bilirubiny sprzężonej w 6. miesiącu ($p=0,0378$).

W populacji chorych na PBC o ciężkim nasileniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami badanymi a kontrolną na korzyść grup OCA w odniesieniu do zmian aktywności ALP oraz stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości początkowych.

W badaniu *Hirschfield 2015* na podstawie raportowanych wartości parametrów biochemicznych w momencie zakończenia okresu trwania badania stwierdzono, iż mediana aktywności AIAT w grupie OCA 10 mg mieściła się w granicy normy (wynosiła 27 U/l), a w grupie PLC aktywność AIAT znajdowała się na granicy normy (mediana 40 U/l). Różnica pomiędzy aktywnością AspAT w obu grupach była niewielka (OCA 10 mg: mediana 33 U/l, PLC: mediana 36 U/l), a obie wartości mieściły się w granicach normy. Nie odnotowano różnicy pomiędzy wartościami stężenia bilirubiny sprzężonej w grupie badanej i kontrolnej. Dużą różnicę median stwierdzono dla aktywności GGT. W momencie zakończenia 3-miesięcznego badania mediana dla tego parametru w grupie OCA 10 mg wynosiła 62 U/l co stanowi ok. 2-krotność GGN, a mediana w grupie PLC wynosiła 141 U/l, co stanowi prawie 5-krotność GGN.

W badaniu *POISE* zarówno w czasie 6, jak i 12 miesięcy okresu obserwacji stwierdzono **istotnie statystycznie częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie definiowanej według większości złożonych kryteriów w obu grupach OCA niż w grupie kontrolnej**. Jednym wyjątkiem była odpowiedź na leczenie określona na podstawie kryteriów rotterdamskich, dla której nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, chociaż odsetek chorych z odpowiedzią był wyższy u chorych stosujących OCA niż PLC.

W badaniu *Hirschfield 2015* odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie złożonych wskaźników występowała istotnie statystycznie częściej w grupie OCA niż w PLC w przypadku definicji opartej na kryteriach paryskich I (w podgrupie chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania), kryteriach paryskich II, kryteriach Mayo II w wersji 1 oraz kryteriach Toronto I (u chorych ogółem oraz chorych bez odpowiedzi na leczenie w momencie rozpoczęcia badania).

W analizie wyników elastografii oraz jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza PBC-40 (w tym w zakresie zmiany wyników oceny świądu) u chorych na PBC w badaniu *POISE* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Otwarty etap przedłużony

Długoterminową analizę skuteczności OCA + BSC przeprowadzono na podstawie etapów przedłużonych badań randomizowanych *POISE* i *Hirschfield 2015*.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w etapie przedłużonym badania *POISE* w 12. miesiącu występował u około 55% i 58% chorych odpowiednio w grupach OCA 5-10 mg i OCA 10 mg i u około 41% chorych w grupie PLC, a w 18. miesiącu przedłużenia odpowiednio u 74%, 70% i 55% chorych. Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019*, złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *POISE* w 48. miesiącu okresu obserwacji wystąpił u 65 (51,2%) chorych stosujących terapię OCA+BSC.

W badaniu *POISE* chorzy, którzy w trakcie etapu zaślepionego otrzymywali OCA utrzymali redukcję aktywności ALP i stężenia bilirubiny, co oznacza utrzymanie trwałej odpowiedzi na leczenie w czasie 2 lat terapii. U chorych, którzy w etapie przedłużonym zmienili terapię z PLC na OCA, stwierdzono podobną skuteczność leczenia jak u chorych, którzy otrzymywali OCA w etapie zaślepionym.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy obserwacji aktywność ALP obniżyła się względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC średnio o 95,6 U/l (obniżenie średnio o około 29%). Według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiana ta była istotna statystycznie. Stężenie bilirubiny całkowitej i sprzężonej było generalnie ustabilizowane. W czasie 48 miesięcy stężenie bilirubiny całkowitej obniżyło się względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC średnio o 0,8 $\mu\text{mol/l}$. Według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiana ta była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,016). Zmiana stężenia dla bilirubiny sprzężonej po 28 miesiącach obserwacji nie była istotna statystycznie.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w badaniu *POISE* w czasie 48 miesięcy obserwacji u chorych stosujących OCA+BSC względem wartości początkowych obniżyło się także stężenie GGT, AlAT i AspAT (średnio odpowiednio o około 58%, 36% i 18%), a według danych wskazanych przez autorów publikacji zmiany te były istotne statystycznie (p-wartość wynosiła <0,0001).

W chwili rozpoczęcia terapii OCA+BSC ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat oceniono na 20% w skali GLOBE (19,76% z korektą pod kątem wieku) oraz 5,99% w skali UK-PBC. Po maksymalnie 48 miesiącach terapii OCA+BSC

wykazano redukcję ryzyka do 18,95% w skali GLOBE (16,14% z korektą pod kątem wieku) oraz do 4,45% w skali UK-PBC. Redukcja ryzyka względem wartości początkowych wynosiła 0,44% w skali GLOBE i 0,96% w skali UK-PBC (mediana).

OCA vs PLC

Skuteczność OCA w dawce 10 mg stosowanego w monoterapii względem PLC oceniono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Kowdley 2018*.

Etap podwójnie zaślepiony

W czasie 3 miesięcy badania wykazano **istotną statystycznie przewagę OCA względem PLC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. procentowej zmiany aktywności ALP względem wartości z początku badania**. Zmiana ta wyniosła -53,9% w grupie badanej i -0,8% w grupie kontrolnej. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść terapii OCA względem PLC odnotowano także w przypadku zmiany aktywności ALP wyrażonej w U/l.

Odnotowano także istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść terapii OCA w porównaniu z PLC odnośnie uzyskanych wartości ALP <2 x GGN, <1,67 x GGN, <1,5 x GGN oraz w zakresach normy, a także w przypadku redukcji aktywności ALP względem wartości początkowych o 10%, 20%, 40% i 60%. Niskie wartości NNT (od 2 do 4) świadczą o wysokiej sile interwencji.

Zaobserwowano także znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące o przewadze terapii OCA względem placebo w przypadku zmian w aktywności GGT, AIAT i stężenia bilirubiny sprzężonej. W grupie OCA odnotowano także redukcję aktywności AspAT, jednakże różnice między OCA a PLC nie były istotne statystycznie.

W badaniu *Kowdley 2018* oceniano także odpowiedź na leczenie na podstawie złożonych wskaźników uwzględniających dane wartości parametrów biochemicznych (np. aktywność ALP, czy stężenie bilirubiny). Istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść stosowania OCA względem PLC zaobserwowano w przypadku oceny na podstawie kryteriów Toronto I (NNT=4), Toronto II (NNT=3), Toronto III (NNT=4), Toronto IV (NNT=3) i kryteriów barcelońskich (NNT=2). Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź na

leczenie na podstawie kryteriów paryskich I był większy w grupie badanej (65,0%) niż kontrolnej (47,8%), jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza PBC-40 wykazała istotne statystycznie różnice między grupami świadczące o przewadze OCA względem PLC w odniesieniu do oceny domeny analizującej zmęczenie. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku oceny za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz dla pozostałych domen kwestionariusza PBC-40.

Otwarty etap przedłużony

Podczas etapu otwartego badania *Kowdley 2018* zmiany wartości ALP, AIAT, AspAT, GGT oraz stężenie bilirubiny sprzężonej utrzymały się aż do 6. roku okresu obserwacji u chorych, którzy kontynuowali terapię OCA.

Ocena skuteczności OCA+BSC na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Analizę skuteczności kwasu obetycholowego w populacji chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przeprowadzono także na podstawie dodatkowych badań obserwacyjnych: *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*.

W badaniach obserwacyjnych *oceniano* złożony pierwszorzędowy punkt końcowy według kryteriów badania *POISE*. W badaniu *D'Amato 2021* dla populacji chorych ogółem odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami z badania *POISE* odnotowano u 42,9% chorych leczonych OCA. Natomiast w podgrupie chorych bez marskości wątroby odpowiedź na leczenie według kryteriów *POISE* raportowano u 49,2% chorych. W badaniu *Roberts 2020* 43% chorych osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy do 19 miesiąca terapii.

W badaniu *Gomez 2021* w 12-miesięczym okresie obserwacji występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego odnotowano u 29,5% chorych. Niższy odsetek chorych z odpowiedzią może być spowodowany bardziej przeleconą populacją, tj. 20% populacji badanej było po niepowodzeniu zarówno UDCA, jak i fibratów.

W badaniu *D'Amato 2021* w populacji chorych ogółem raportowano zmniejszenie o 32,3% aktywności ALP względem wartości początkowych. Zbliżony wynik odnotowano również w podgrupie chorych bez marskości wątroby. W badaniu *Roberts 2020* odnotowano istotną statystycznie redukcję średniej aktywności ALP zarówno w 12., jak i w 15. miesiącu badania.

Dla podgrupy chorych spełniających kryteria włączenia do badania *POISE* i chorych ze sztywnością wątroby wynoszącą $< 16,9$ kPa zaobserwowana redukcja aktywności ALP po 12 miesiącach leczenia OCA wynosiła odpowiednio 70 U/l i 67 U/l. Istotny statystycznie spadek aktywności ALP ($-81,3$ U/l) względem wartości wyjściowej dla 12-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano również w kohorcie badania *Gomez 2021*.

Wśród 17 chorych z badania *Roberts 2020*, którzy spełnili kryteria włączenia do badania *POISE*, co najmniej 15% redukcję aktywności ALP względem wartości początkowych odnotowano w przypadku 10 chorych (58,8%), 3 (17,6) chorych uzyskało wynik w granicach normy, a dla 6 (35,3%) chorych był on niższy od $1,67 \times$ GGN.

W 12-miesięcznym okresie obserwacji badania *D'Amato 2021* w populacji ogółem odnotowano zmniejszenie aktywności AIAT o 31,4% względem wartości początkowych. Natomiast zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowych wyniosło 11,2%. Zmiana aktywności AIAT i stężenia bilirubiny względem wartości początkowych w podgrupie chorych bez marskości wątroby była spójna z wynikami dla populacji ogółem.

W badaniach *Gomez 2021* oraz *Roberts 2020* średnie wartości AIAT i AspAT uległy istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych podczas terapii OCA.

W badaniu *D'Amato 2021* drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź biochemiczna po 12 miesiącach leczenia OCA zgodnie z poniższymi kryteriami: AIAT, AspAT i bilirubina w granicach normy. Normalizację parametrów wątrobowych odnotowano u 11% chorych z populacji ogółem.

W badaniu *Gomez 2021* po 12 miesiącach terapii OCA u 19,2% chorych zaobserwowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami paryskimi II. Natomiast w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w oparciu o wyniki w skali GLOBE i w skali UK-PBC raportowano redukcję o odpowiednio 0,165 oraz 0,81.

Ocena bezpieczeństwa

OCA+BSC vs PLC+BSC

Bezpieczeństwo OCA w porównaniu z PLC przedstawiono w oparciu o wyniki badania *POISE* (publikacja *Nevens 2016*) dla okresu 12. miesięcy oraz badania *Hirschfield 2015* dla 3 miesięcy.

Etap podwójnie zaślepiony

W badaniu *POISE* w grupie OCA 5-10 mg stwierdzono jeden zgon, którego przyczyną było zaostrzenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca oraz choroba niedokrwienna serca. W badaniu *Hirschfield 2015* nie odnotowano żadnych zgonów.

W badaniu *Hirschfield 2015* odnotowano **zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z badanym lekiem u 74% chorych w grupie OCA 10 mg i u 58% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie**. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono znamienne statystycznie różnicę na korzyść interwencji kontrolnej w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (porównanie OCA 5-10 mg względem PLC).

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *POISE* stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie ciężkiej niestrawności w grupie PLC niż w grupie OCA 10 mg oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie świądu w obu grupach OCA względem PLC. W badaniu *Hirschfield 2015* również zaobserwowano znamienne statystycznie częstsze występowanie świądu o ciężkim nasileniu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Na podstawie własnych obliczeń wykonanych w oparciu o dane z badania *POISE* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OCA i PLC w odniesieniu do zmiany wyników oceny świądu względem wartości początkowych i według kwestionariusza 5D. Według informacji podanych w publikacji znamienne statystycznie była jedynie różnica pomiędzy grupą OCA 10 mg badanymi i grupą kontrolną dla zmiany wyniku w skali VAS w 6 miesiącu.

Otwarty etap przedłużony

W badaniu *POISE* odnotowano jeden zgon (w czasie 12 miesięcy obserwacji i w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji). Zgon nastąpił po około 6 miesiącach od włączenia chorego do etapu przedłużonego w wyniku powikłań posocznicy związanej z zapaleniem wsierdza, które wystąpiło po zabiegu wymiany zastawki (w opinii personelu szpitala).

W czasie 12 miesięcy okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 14% chorych w etapie przedłużonym badania *POISE*. Do najczęściej występujących ciężkich

zdarzeń niepożądanych zaliczały się choroba zwyrodnieniowa stawów (5 chorych) i krwawienie z żyłaków przetyku (3 chorych). W czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 63 (32,6%) chorych.

W czasie 12 miesięcy okresu obserwacji wśród zdarzeń niepożądanych w badaniu *POISE* najczęściej obserwowano świąd (72% chorych), zmęczenie (26%), zapalenie nosogardzieli (23%), ból głowy (19%). Według danych wskazanych w publikacji *Trauner 2019*, w czasie maksymalnie 48 miesięcy obserwacji w badaniu *POISE* u chorych stosujących terapię OCA+BSC zdarzenia niepożądane odnotowano u 26 (13,5%) chorych. Najczęściej u chorych występowały świąd (u 77,2% chorych), zmęczenie (u 32,6% chorych), zapalenie nosogardzieli (u 26,4% chorych), zakażenie dróg moczowych (u 23,3% chorych), ból stawów i ból głowy (każde u 22,3% chorych). Jak wskazano w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy okresu obserwacji w badaniu *POISE*, z powodu świądu udział w badaniu przerwało około 4% chorych.

W badaniu *Hirschfield 2015* również najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany był świąd (87% chorych), a następnie bezsenność, zakażenie górnych dróg oddechowych i zmęczenie (po 13%).

Jak wskazali autorzy publikacji *Trauner 2019*, nasilenie świądu (oceniane w skali VAS) zwiększyło się w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia a następnie powróciło do wartości początkowej. W czasie trwania fazy przedłużonej obserwowano następnie nieznaczne zamiany nasilenia świądu. W maksymalnie 48. miesiącu obserwacji, u chorych stosujących OCA+BSC średnie nasilenie świądu oceniono w skali VAS na 24 pkt.

Według danych przedstawionych w publikacji *Trauner 2019* w czasie 48 miesięcy obserwacji masa ciała nie zmieniła się znacząco względem wartości początkowych u chorych stosujących OCA+BSC (średnia zmiana jedynie o 0,14 kg).

OCA vs PLC

Analizę bezpieczeństwa OCA w dawce 10 mg stosowanego w monoterapii względem PLC oceniono na podstawie randomizowanego badania *Kowdley 2018*.

Etap podwójnie zaślepiiony

W czasie 3 miesięcy badania u 1 (4,3%) chorego z grupy PLC i żadnego z chorych z grupy OCA odnotowano wysypkę, zaklasyfikowaną jako ciężkie zdarzenie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano ogółem u 90,0% chorych z grupy OCA i 91,3% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia był świąd – wystąpił on u 70,0% chorych z grupy OCA i 34,8% chorych z grupy PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Z kolei znamienne statystycznie częściej w grupie PLC niż OCA odnotowano występowanie nudności, które zaobserwowano u 17,4% chorych z grupy PLC i u żadnego chorego z grupy OCA.

Nasilenie świądu oceniano na podstawie skali VAS i kwestionariusza 5D. Wyższe wyniki odnotowano w przypadku chorych poddanych terapii OCA niż PLC, jednakże istotne statystycznie różnice między grupami zaobserwowano jedynie w przypadku oceny na podstawie skali VAS.

Otwarty etap przedłużony

Profil bezpieczeństwa podczas etapu przedłużonego badania *Kowdley 2018* był spójny z obserwowanym w trakcie etapu zaślepionego.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd obserwowany u 89,3% chorych. Jak wskazali autorzy badania, u 20 (71,4%) chorych zastosowano dodatkowe leki przeciw temu objawowi.

Ocena bezpieczeństwa OCA+BSC na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Analizę bezpieczeństwa kwasu obetycholowego w populacji chorych na pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przeprowadzono również na podstawie dodatkowych badań obserwacyjnych: *D'Amato 2021*, *Gomez 2021* i *Roberts 2020*.

W badaniu *Gomez 2021* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród 6,7% chorych w populacji ogólnej. Natomiast w badaniu *D'Amato 2021* ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano 2,1% wśród chorych.

Leczenie OCA z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 17,3% chorych z badania *D'Amato 2021*, 17,2% z badania *Roberts 2020* oraz 11,7% z badania *Gomez 2021*. We wszystkich badaniach najczęstszą przyczyną przerwania leczenia OCA był świąd.

W badaniu *D'Amato 2021* najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był świąd, który odnotowano u 27,2% chorych, przy czym pogorszenie występującego świądu wystąpiło u 6,3% chorych, a świąd de novo u 20,9% chorych. W kohorcie badania *Gomez 2021* u 35% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, wśród których prawie 32 % przypadków związane były ze świądem. Należy jednak zaznaczyć, że świąd 1. stopnia odnotowano u 24% chorych w momencie rozpoczęcia badania. Również w grupie chorych badania *Roberts 2020* świąd był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, występował u 40,6% chorych – połowa osób badanych zgłosiła jego pojawienie się, a połowa nasilenie już istniejącego problemu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały rzadko, u 3,1% chorych wystąpiły nudności, u 4,7% zaparcia a u 1 1,6% wzdęcia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumencie EMA 2016 podkreślono, iż u chorych na PBC występuje niezaspokojona potrzeba medyczna, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że aż do 50% chorych wykazuje niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub brak tolerancji UDCA. Rokowania w tej populacji są złe ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych. Chorzy ci mogą uzyskać korzyści ze stosowania OCA. Efekt terapeutyczny leku opiera się obecnie na ocenie zmian w parametrach biochemicznych. Mimo iż dostępne są ograniczone dane kliniczne (takie jak wyniki histologii lub innych parametrów włóknienia wątroby), ustalono wystarczającą korelację pomiędzy aktywnością ALP i wynikami dotyczącymi funkcjonowania wątroby na podstawie wcześniejszego doświadczenia klinicznego z UDCA. Ponadto profil bezpieczeństwa OCA uznano za akceptowalny, a zdarzenia niepożądane są w większości przypadków możliwe do opanowania poprzez zastosowanie terapii wspomagających. **Stwierdzono zatem, że ocena stosunku korzyści do ryzyka dla leku Ocaliva® w leczeniu chorych na PBC jest pozytywna.**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z ChPL Ocaliva® oraz informacje z baz ADRReports i WHO UMC, a także ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania OCA opublikowane przez EMA i FDA. Na ich podstawie można

wnioskować, że profil bezpieczeństwa OCA jest spójny z przedstawionym w badaniach włączonych do analizy.

Zaburzeniami najczęściej występującymi podczas stosowania leku były zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

W ww. źródłach zwrócono uwagę na działania niepożądane związane z czynnością wątroby, tj. zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, czy występowanie klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji wątroby. Wskazano, aby po rozpoczęciu leczenia objąć chorych obserwacją w kierunku progresji PBC z oceną laboratoryjną i kliniczną w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki, przy czym ściślejszą obserwacją powinni być objęci chorzy z grupy podwyższonego ryzyka dekompensacji czynności wątroby.

W ChPL Ocaliva® oraz dokumentach wydanych przez FDA podkreślono także możliwość występowania świądu u chorych leczonych OCA i sposoby postępowania w razie jego wystąpienia (jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub leków przeciwhistaminowych, dostosowanie dawki, zmniejszenie częstości dawkowania lub tymczasowe przerwanie stosowania leku).

Wnioski końcowe

Opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone. Oprócz OCA jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym w terapii chorych na PBC jest kwas ursodeoksycholowy. Brak odpowiedzi na leczenie UDCA częściej występuje u chorych zdiagnozowanych w młodszym wieku oraz wśród mężczyzn, co najprawdopodobniej odzwierciedla szybszą progresję PBC w tych grupach chorych oraz stanowi najsilniejszy czynnik prognostyczny wskazujący na gorsze rokowanie, tj. konieczność przeszczepu wątroby lub schyłkowa niewydolność wątroby. W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. **Według EMA, OCA stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych wymagających dalszego leczenia w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji PBC.**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Ocaliva® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii PBC u dorosłych chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA/ inne brane pod

uwagę w wytycznych leczenie (w skojarzeniu z UDCA) oraz w monoterapii u dorosłych chorych z nietolerancją UDCA/ innego branego pod uwagę w wytycznych leczenia. Chorzy na PBC znajdują się obecnie w bardzo trudnej sytuacji, ponieważ oprócz UDCA, który u znacznego odsetka chorych nie przynosi rezultatów, nie mają dostępu do skutecznych opcji terapeutycznych. Najnowsze wytyczne kliniczne jednoznacznie rekomendują stosowanie kwasu obetycholowego u chorych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA oraz w monoterapii u chorych nietolerujących UDCA, dlatego tak ważne jest zapewnienie dostępu do tej terapii chorym w Polsce.

Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę w zakresie skuteczności OCA stosowanego z BSC w porównaniu z PLC stosowanego z BSC. Natomiast częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo OCA jest akceptowalne. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jego stosowania.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla badań randomizowanych *POISE*, *Hirschfield 2015* oraz *Kowdley 2018* oceniono jako niskie w odniesieniu do błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, związanego z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem oraz z raportowaniem. W badaniu *Hirschfield 2015* i badaniu *POISE* chorzy stosowali różne dawki UDCA, co może wpływać na uzyskane wyniki. W badaniu *Kowdley 2018* nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do analizy. Było to badanie II fazy mające na celu ocenę wpływu kwasu obetycholowego na

metabolizm lipoprotein. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wysokiej jakości, poprawnie zaprojektowanych badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Ponadto badania włączone do analizy opierają się na surogatowych punktach końcowych (m.in. aktywność ALP, stężenie bilirubiny), jednakże ich zastosowanie jest powszechnie akceptowane (zarówno przez EMA, jak i FDA) w badaniach dotyczących chorych na PBC i mogą być one przełożone na kliniczne korzyści płynące z terapii OCA. W wytycznych EASL 2017 i AASLD 2018 również zaleca się stosowanie podwyższonego stężenia ALP oraz bilirubiny jako odpowiednich zastępczych punktów końcowych u chorych z PBC [EMA 2016, FDA 2016, EASL 2017, AASLD 2018].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OCA. W ramach wszystkich włączonych przeglądów uwzględniono dwa badania kliniczne dla kwasu obetycholowego włączone do niniejszej analizy, tj. *Hirschfield 2015* i badanie *POISE*. Dodatkowo w przeglądach systematycznych *Gao 2021* oraz *Kulkarni 2021* uwzględniono badanie *Kowdley 2018*.

Pierwotna marskość żółciowa jest poważną chorobą zagrażającą życiu. Charakteryzuje się upośledzeniem przepływu żółci w wątrobie, co powoduje zwiększenie jej stężenia, co w

konsekwencji może prowadzić do uszkodzenia wątroby. W przypadku progresji choroby powoduje zwłóknienie lub marskość wątroby, dekompensację czynności wątroby, a nawet zgon. Progresja choroby wiąże się z koniecznością przeszczepu wątroby. [EMA 2016].

PBC powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób pośredni przekłada się na jakość życia, która może się pogarszać wraz z postępowaniem choroby [Khanna 2018, Selmi 2007]. Chorzy na PBC doświadczają zaburzenia funkcji poznawczych oraz problemów emocjonalnych i społecznych. Objawy te w konsekwencji mogą prowadzić do utraty pracy, depresji, zakończenia związków oraz skrajnych przypadków całkowitej izolacji społecznej [Khanna 2018].

Opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone. Przeszczep wątroby może znacznie wydłużyć czas przeżycia oraz zmniejszyć nasilenie świądu. Jednak ze względu na stopień skomplikowania tej operacji oraz związane z nią powikłania okołoperacyjne, zwiększoną podatność na choroby immunologiczne i zakaźne, należy ją stosować tylko u chorych z ciężką postacią PBC. Wśród powikłań przeszczepu wątroby wymienić można krwawienie, odrzucenie przeszczepu, zakażenie oraz działania niepożądane związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych. Ponadto ze względu na autoimmunologiczne przyczyny PBC u około 20-25% chorych w ciągu 10 lat po przeszczepie wątroby występuje nawrót choroby [EMA 2016, Lindor 2009].

Oprócz OCA jedynym zatwierdzonym produktem leczniczym w terapii chorych na PBC jest kwas ursodeoksycholowy. Zgodnie z wytycznymi AASLD 2018, BSG 2018, EASL 2017 i PTG 2013 stanowi on I linię leczenia chorych na PBC [AASLD 2018, BSG 2018, EASL 2017, PTG 2013, EMA 2016]. Jednak aż do 50% chorych wykazuje niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub brak tolerancji UDCA. Ich rokowania są złe ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych. Brak odpowiedzi na leczenie UDCA częściej występuje u chorych zdiagnozowanych w młodszym wieku oraz wśród mężczyzn, co najprawdopodobniej odzwierciedla szybszą progresję PBC w tych grupach chorych oraz stanowi najsilniejszy czynniki prognostyczny wskazujący na gorsze rokowanie, tj. konieczność przeszczepu wątroby lub schyłkowa niewydolność wątroby [EMA 2016, Janmohamed 2018, Lleo 2018].

W związku z powyższym, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. **Według EMA, OCA stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla chorych wymagających dalszego leczenia w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji PBC.**

Pomimo licznych badań innych produktów leczniczych (np. azatiopryna, metotreksat) nie wykazano ich skuteczności w leczeniu PBC [EMA 2016].

Załączniki

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 67

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kwasu obetycholowego w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register</i>							
<i>Replicate Studies Evaluating the Effectiveness of Obeticholic Acid on Hepatic Real-World Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis</i>	Clinical Trials Number: NCT05293938	Trwające, rekrutujące chorych	Intercept Pharmaceuticals	Badanie obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe	Ocena skuteczności kwasu obetycholowego (OCA) u chorych na PBC	28 marca 2022 r.	lipiec 2022 r.
<i>A Multi-center, Randomized, Double-blind Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Combination of Obeticholic Acid and UDCA Compared With UDCA Monotherapy in PBC Patients With an Inadequate Response to UDCA .</i>	Clinical Trials Number: NCT04956328	Trwające, rekrutujące chorych	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa połączenia kwasu obetycholowego i UDCA w porównaniu z monoterapią UDCA u chorych na PBC z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA.	Lipiec 2021 r.	20 września 2023 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Phase 2 Clinical Trial Investigating the Effects of Obeticholic Acid on Lipoprotein Metabolism in Subjects With Primary Biliary Cirrhosis</i>	Clinical Trials Number: NCT01865812	Zakończon e, nieopubliko wane	Intercept Pharmaceuticals	Badanie eksperymentalne, fazy II, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe	Ocena wpływu kwasu obetycholowego na metabolizm lipoprotein, w szczególności HDL, u chorych na PBC.	Listopad 2013 r.	Wrzesień 2016 r.
<i>A Post-Authorisation Non-Interventional Observational, Multi-Site Study of Patients in France With Primary Biliary Cholangitis Treated With Obeticholic Acid in Real Life (OCARELIFE)</i>	Clinical Trials Number: NCT03703076	Trwające, rekrutujące chorych	SAMEY	Badanie obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, retrospektywno-prospektywne	Ocena odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Ocaliva® jako monoterapia lub w skojarzeniu (po czasie 12 miesięcy) u chorych na PBC na podstawie kryteriów paryskich II.	10 kwietnia 2018 r.	Kwiecień 2019 r.
<i>Prospective, Multicenter Cohort Study on Primary Biliary Cholangitis</i>	Clinical Trials Number: NCT04076527	Trwające, rekrutujące chorych	University of Leipzig	Badanie obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa opcji leczenia PBC w warunkach rzeczywistych.	19 września 2019 r.	Marzec 2024 r.
<i>Multicenter, Nationwide, Observational, Retrospective and Prospective Study Based on the Development of a Patients Database Linked to a Biological Sample Storage</i>	Clinical Trials Number: NCT05151809	Trwające, rekrutujące chorych	University of Milano Bicocca	Badanie obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe, ogólnokrajowe, retrospektywno-prospektywne	Opracowanie krajowej bazy pacjentów z PBC połączone z przechowywaniem próbek biologicznych	19 września 2019 r.	24 stycznia 2029 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 2a, Double-Blind, Randomized, Active Controlled, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bezafibrate Administered in Combination With Obeticholic Acid in Subjects With Primary Biliary Cholangitis</i>	Clinical Trials Number: NCT05239468	Trwające, rekrutujące chorych	Intercept Pharmaceuticals	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, fazy IIa, równoległe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji bezafibraru podawanego w połączeniu z kwasem obetycholowym u osób z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych	21 marca 2022 r.	Grudzień 2023 r.
<i>A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Obeticholic Acid Administered in Combination With Bezafibrate in Subjects With Primary Biliary Cholangitis Who Had an Inadequate Response or Who Were Unable to Tolerate Ursodeoxycholic Acid</i>	Clinical Trials Number: NCT04594694	Trwające, rekrutujące chorych	Intercept Pharmaceuticals	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, fazy II, równoległe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji kwasu obetycholowego podawanego w połączeniu z bezafibratem u osób z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych z niewystarczającą odpowiedzią na ursodeoksycholowy	2 października 2020 r.	Czerwiec 2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 20.06.2022 r.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	"primary biliary cirrhosis" OR "primary biliary cholangitis" OR "biliary cirrhosis, primary" OR "biliary cholangitis, primary" OR PBC OR "Liver Cirrhoses, Biliary" OR "Biliary Cirrhosis" OR "Cirrhosis, Biliary" OR "Cholangitis, Primary Biliary" OR "Primary Biliary Cholangitides" OR "Cholangitis, Chronic Nonsuppurative Destructive"	18 665	1 885	18 685
#2	"obeticholic acid" OR "6ECDCA" OR "6-ECDCA" OR "DSP-1747" OR "DSP1747" OR "Ocaliva" OR "INT 747" OR "INT747" OR "INT-747"	659	282	1 397 [^]
#3	#1 AND #2	222	156 [^]	512
#4	Embase/lim	n/d	n/d	357

[^]154 publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 2 (Cochrane Reviews 2)

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 22.06.2022 r.

Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 69.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Ocaliva	148
	“obeticholic acid”	309
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Ocaliva OR obeticholic acid	2
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Ocaliva OR obeticholic acid	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Ocaliva	76
	“obeticholic acid”	91
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Ocaliva OR obeticholic acid	37
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	Ocaliva OR obeticholic acid AND primary biliary cirrhosis OR primary biliary cholangitis	39
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Ocaliva	2
	Kwas obetycholowy	2

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 21.06.2022r.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 70.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania kwasu obetycholowego u chorych na PBC

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Gao 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: przeгляд bardzo niskiej jakości	Baza EMBASE, Medline i Cochrane Library, a także artykuły przeglądowe, literatura konferencyjna i odniesienia bibliograficzne w odnalezionych badaniach Data przeszukania baz: czerwiec 2019 r.	Oszacowanie odpowiedzi na leczenie OCA i wpływu na profil lipidowy u chorych z PBC	Do analizy zostały włączone 3 artykuły spośród 952 wygenerowanych według strategii wyszukiwania. Metaanaliza obejmowała 442 chorych, z czego 265 chorych losowo przydzielono do grupy OCA 10 mg/dl ⁴¹ i grupy placebo. W trzech badaniach odnotowano zmianę poziomu cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i trójglicerydów. U chorych z PBC, OCA istotnie zmniejszała poziom cholesterolu całkowitego oraz HDL, natomiast nie wpływała na poziom LDL i trójglicerydów. Metaanaliza wykazała, że leczenie za pomocą OCA jest skuteczne jako dodatkowe leczenie chorych z PBC i może obniżyć poziom cholesterolu w surowicy.
<i>Kulkarni 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: przeгляд bardzo niskiej jakości	Baza EMBASE, Medline i Scopus Data przeszukania baz: marzec 2020 r.	Zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa OCA u chorych z PBC, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby oraz pierwotnym stwardniającym	W ramach przeglądu w analizie uwzględniono 7 badań RCT, z czego 3 dotyczyły NASH, 3 PBC i 1 PSC. Łącznie obejmowały one 2834 chorych, w tym 441 chorych z PBC. W badaniach dotyczących PBC stwierdzono istotnie statystycznie lepszą odpowiedź na leczenie OCA, w porównaniu do placebo. Odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej dla dawki 5 mg OCA (p < 0,001), w porównaniu do dawek 10 mg, 25 mg oraz 50 mg (odpowiednio p = 0,001, 0,06 i 0,04).

⁴¹ Na podstawie porównania skuteczności i bezpieczeństwa, dawka 10 mg/dl OCA okazała się najlepszą opcją terapeutyczną dla chorych z PBC. W związku z tym wykorzystano w metaanalizie dane, dotyczące jedynie tej dawki.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
			zapaleniem dróg żółciowych.	Chorzy z PBC otrzymujący 10 mg i 50 mg OCA mieli większe szanse na przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia świądu niż osoby otrzymujące 5 mg lub 25 mg OCA. Ryzyko wystąpienia świądu było najniższe przy podawaniu 5 mg OCA ($p = 0,03$) w porównaniu z 25 mg i 50 mg OCA.
<i>Li 2020</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: przeгляд bardzo niskiej jakości	Baza EMBASE, Medline.Web of Science oraz Cochrane Library Data przeszukania baz: wrzesień 2018 r.	Ocena klinicznych wyników skojarzonej terapii UDCA i OCA w porównaniu z UDCA w monoterapii u chorych z PBC	Do analizy włączone zostały 2 badania RCT. Łącznie obejmowały one 222 chorych z diagnozą PBC spośród całkowitej próby wynoszącej 381 chorych. Wyniki metaanalizy wskazały, że skojarzona terapia istotnie statystycznie redukowała poziom parametrów biochemicznych takich jak ASP, ALT, CRP oraz GGT w porównaniu do monoterapii UDCA. Wyniki pokazały, iż brak jest istotnego związku między zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku chorych leczonych OCA z UDCA w porównaniu z chorymi leczonymi UDCA w monoterapii.
<i>Saffioti 2017</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд systematyczny wysokiej jakości	Bazy: CENTRAL (Cochrane), Medline, Embase, Science Citation Index Expanded (do 27 lutego 2017 r.) WHO ⁴² International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (przeszukiwanie m.in. ISRCTN (ang. <i>International Standard Randomised</i>	Ocena korzyści i ryzyka terapii stosowanych u chorych na PBC na podstawie analizy ich skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych w ramach metaanalizy sieciowej.	Do przeglądu włączono m.in. badania <i>POISE</i> , <i>Hirschfield 2015</i> oraz wstępne publikacje (abstrakty konferencyjne) do badania <i>Kowdley 2018</i> . Na podstawie dowodów o bardzo niskiej jakości można stwierdzić, że na obecną chwilę nie istnieją dowody wskazujące, że jakkolwiek terapia stosowana u chorych na PBC wiąże się z wystąpieniem u tych chorych korzyści z leczenia. Jednakże, okresy obserwacji w analizowanych badaniach były krótkie i istnieje w tym względzie znacząca niepewność. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów wskazujących na zmniejszenie liczby zgonów w wyniku zastosowanych terapii względem braku ich zastosowania. Nie odnaleziono także dowodów wskazujących na zmniejszenie liczby ciężkich powikłań lub powikłań o dowolnym stopniu nasilenia pomiędzy zastosowaniem leczenia a jego brakiem. W żadnym z badań nie odnotowano danych na temat jakości życia związanej ze zdrowiem określonej jako miara zadowolenia danego chorego z jego życia i zdrowia.

⁴² WHO, ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Wnioski
		<p><i>Controlled Trial Number</i> – międzynarodowy rejestr randomizowanych badań klinicznych) oraz clinicaltrials.gov)</p> <p>Odniesienia bibliograficzne w odnalezionych badaniach oraz przeglądy systematyczne Cochrane.</p>		<p>Istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych, poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych, umożliwiających ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych (takich jak śmiertelność, jakość życia, marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, przeszczep wątroby). Badania te powinny uwzględniać chorych, których charakterystyka odpowiada tej spotykanej w praktyce klinicznej, raczej niż uwzględniać wysoce selektywne grupy uczestników.</p>
<p><i>Suraweera 2017</i></p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości</p>	<p>Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews (do grudnia 2016 r.)</p> <p>Odniesienia bibliograficzne w odnalezionych badaniach.</p>	<p>Ocena terapii stosowanych w leczeniu chorych na PBC opornych na terapię UDCA.</p>	<p>Do przeglądu włączono m.in. badania <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i>.</p> <p>U chorych na PBC opornych na terapię UDCA rozsądny wybór stanowi zastosowanie OCA lub fibratów.</p> <p>W kilku zaślepionych badaniach z placebo wykazano, że kwas obetycholowy stosowany razem z UDCA był skuteczny w zmniejszaniu aktywności ALP. Jednak, mimo że stosowanie OCA jest związane z poprawą parametrów biochemicznych wątroby, co ma wpływ na przeżycie wolne od przeszczepu, nie wykazano bezpośredniego wpływu na wyniki kliniczne u chorych, którzy nie reagowali na monoterapię UDCA. Konieczne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć korzyści i możliwe działania niepożądane podczas długotrwałego stosowania OCA.</p> <p>Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych randomizowanych badań klinicznych w celu uzyskania wysokiej jakości dowodów, aby możliwe było wskazanie standardowych terapii do zastosowania w tej populacji chorych.</p>

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 71.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		Publikacje				
		<i>Gao2021</i>	<i>Kulkarni 2021</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Saffioti 2017</i>	<i>Suraweera 2017</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: tak, nie, częściowo tak, nie ma zastosowania)		Publikacje				
		<i>Gao2021</i>	<i>Kulkarni 2021</i>	<i>Li 2020</i>	<i>Saffioti 2017</i>	<i>Suraweera 2017</i>
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie dotyczy
12.	<u>Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
14.	<u>Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
16.	<u>Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?</u>	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie *POISE*

POISE (publikacja Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, grup równoległych, z grupą kontrolną placebo, z otwartym przedłużeniem

Badanie składało się z etapu głównego (podwójnie zaślepionego) oraz otwartego przedłużenia. Chorych do badania włączano od marca 2012 roku. Ostatni chory ukończył etap główny badania w grudniu 2013 roku. Przedłużenie badania wciąż trwa (w publikacji przedstawiono wyniki skuteczności dla pierwszych 12 miesięcy przedłużenia, dane bezpieczeństwa przedstawiono z datą odcięcia 29 czerwca 2015 roku).

Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grup OCA 5-10 mg, OCA 10 mg oraz PLC w stosunku 1:1:1. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem kryteriów paryskich I (aktywność ALP >3 x GGN, aktywność AspAT >2 x GGN lub stężenie bilirubiny >GGN) oraz względem stosowania (lub nie) przez chorego UDCA. Za generowanie kodów randomizacji, utrzymanie interaktywnego sieciowego systemu odpowiedzi i dystrybucję leków odpowiadała firma Sharp Clinical Services;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, placebo było podawane w postaci identycznych tabletek jak badany produkt, a chorzy z wszystkich grup byli oceniani przez badacza pod kątem zasadności zwiększenia dawki badanego produktu po 6 miesiącach trwania badania na podstawie aktywności ALP i stężenia bilirubiny całkowitej oraz tolerancji produktu.

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie z badania utracono 19 (8,8%) z 217 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie OCA 5-10 mg 7 (9,9%) z 71 chorych, w tym: 3 (4,2%) chorych z powodu innych niż świąd zdarzeń niepożądanych, 2 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu (1 (1,4%) chory nie otrzymał przydzielonego leczenia), 1 (1,4%) chorego z powodu świądu (chory otrzymywał OCA 5 mg) oraz 1 (1,4%) chorego z powodu zgonu (zgon w wyniku występującej przed rozpoczęciem badania zastoinowej niewydolności serca, niezwiązanej z badanym lekiem);
- ⊗ w grupie OCA 10 mg 9 (12,3%) z 73 chorych, w tym: 7 (9,6%) chorych z powodu świądu, 1 (1,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (1,4%) chorego z powodu innych zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ w grupie PLC 3 (4,1%) z 73 chorych, w tym: 2 (2,7%) chorych z powodu innych niż świąd zdarzeń niepożądanych i 1 (1,4%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;

Z przedłużenia badania utracono 20 (10,4%) z 193 chorych (dane na dzień 29 czerwca 2015 roku), w tym: 6 (3,1%) chorych z powodu innych niż świąd zdarzeń niepożądanych, 5 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,1%) chorych z innych powodów, 4 (2,1%) chorych z powodu świądu i 1 (0,5%) chorego z powodu zgonu (zgon nastąpił około 6 miesięcy po włączeniu chorego do przedłużenia badania, według personelu szpitala przyczynę zgonu stanowiły powikłania po sepsie związanej z zapaleniem wsierdzia, które wystąpiło po wymianie zastawki);

Dla daty odcięcia danych 1 sierpnia 2017, z przedłużenia badania utracono 37 (19,2%) z 193 chorych, w tym 9 (4,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody, 7 (3,6%) chorych z powodu świądu, 4 (2,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (1,6%) z powodu niewystarczającej skuteczności, i po 1 (0,5%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania/ braku stosowania się do zaleceń, ciąży, umieszczenia na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby, zgonu i dekompensacji wątroby;

W publikacji *Bowlus 2020*, 36 chorym wykonano biopsję na początku badania. U 19 (52,8%) z nich wykonano biopsję kontrolną po 3 latach leczenia kwasem obetycholowym. Dla 17 (47,2%) chorych dokonano odpowiedniego sparowania wyników biopsji.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (N=216);

POISE (publikacja Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020)

- ⊗ analizę dodatkową przeprowadzono dla populacji *completer*, tj. wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i ukończyli zaślepiony etap badania (N=198) oraz dla populacji EE, tj. wszyscy chorzy z populacji *completer*, u których nie wystąpiły poważne naruszenia protokołu, które potencjalnie mogłyby wpłynąć na skuteczność ocenianej interwencji (N=192);
- ⊗ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (N=216);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Intercept Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 59 (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, USA);

Okres obserwacji:

- ⊗ 12 miesięcy – główny etap badania;
- ⊗ 60 miesięcy (5 lat) – założony czas trwania przedłużenia badania. W publikacji *Nevens 2016* przedstawiono wyniki dla 12 miesięcy przedłużenia, zaś w publikacji *Trauner 2019* i *Bowlus 2020* przedstawiono wyniki z pierwszych 3 lat obserwacji z przedłużonego etapu badania *POISE*⁴³ (data odcięcia danych 1 sierpnia 2017 roku);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

W analizie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (aktywność ALP $< 1,67 \times$ GGN, z 15%-ową redukcją w porównaniu do wartości początkowej i stężenie całkowitej bilirubiny \leq GGN po 12 miesiącach) zastosowano metodę testowania sekwencyjnego: jeśli p-wartość wyniosła $< 0,05$ w pierwotnym porównaniu OCA 10 mg vs PLC, testowanie porównania OCA 5-10 mg vs PLC uznawano za potwierdzające. Analizę dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz odpowiedzi przeprowadzono z użyciem testu Cochran-Mantela-Haenszela, ze stratyfikacją względem czynników stratyfikacyjnych zastosowanych w randomizacji populacji ITT. Chorych z brakującymi danymi traktowano jako chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie; **Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie PBC na podstawie kryteriów przedstawionych w wytycznych AASLD lub EASL;
- ⊗ chorzy stosujący UDCA co najmniej 12 miesięcy (w stabilnej dawce ≥ 3 miesiące) lub chorzy u których jest niemożliwe lub nie tolerują stosowania UDCA (brak stosowania UDCA ≥ 3 miesiące);
- ⊗ aktywność ALP $\geq 1,67 \times$ GGN lub nieprawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej $< 2 \times$ GGN;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ współwystępowanie innych chorób wątroby;
- ⊗ występowanie powikłań klinicznych PBC lub istotnej klinicznie dekompensacji czynności wątroby;
- ⊗ chorzy, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu klinicznym OCA.

Dane demograficzne

Chorzy włączeni do fazy podwójnie zaślepionej

Parametr	Grupa badana (OCA 5-10 mg)	Grupa badana (OCA 10 mg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	70	73	73

⁴³wyniki w publikacji *Trauner 2019* przedstawiono łącznie dla 48 miesięcy okresu obserwacji dla chorych stosujących OCA+BSC od chwili rozpoczęcia badania (12 miesięcy terapii w ramach fazy podwójnie zaślepionej i 36 miesięcy w ramach otwartej fazy przedłużonej) oraz dla 36 miesięcy okresu obserwacji dla chorych, którzy w czasie 12-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej stosowali w badaniu PLC a terapię OCA+BSC otrzymali dopiero w fazie przedłużonej

POISE (publikacja Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020)				
Mężczyźni, n (%)		5 (7,1)	10 (13,7)	5 (6,8)
Rasa biała (raportowana przez chorego), n (%)		67 (95,7)	70 (95,9)	66 (90,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		56,0 (11,0)	56,0 (11,0)	56,0 (10,0)
Wiek w chwili rozpoznania PBC, średnia (SD) [lata]		48,0 (12,0)	47,0 (11,0)	47,0 (9,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,0 (6,0)	9,0 (7,0)	8,0 (5,0)
Świąd*, n (%)		37 (52,9)	44 (60,3)	47 (64,4)
Aktywność ALP	Średnia [U/l]	326,0 (116,0)	316,0 (104,0)	327,0 (115,0)
	≥1,67 x GGN, n (%)	69 (98,6)	73 (100,0)	72 (98,6)
Całkowita bilirubina	Średnia [mg/dl]	0,60 (0,33)	0,66 (0,39)	0,69 (0,42)
	>GGN, n (%)	4 (5,7)	7 (9,6)	7 (9,6)
UDCA	Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	65 (92,9)	67 (91,8)	68 (93,2)
	Dzienna dawka, średnia (SD) [mg/kg]	17,0 (5,0)	16,0 (5,0)	15,0 (4,0)
Wskaźnik ryzyka Mayo**, średnia (SD)		4,3 (1,2)	4,3 (1,2)	4,3 (1,1)
Szywność wątroby***	Średnia (SD) [kPa]	10,7 (8,6)	11,4 (8,2)	12,7 (10,7)
	≥16,9 kPa, n (%) / N	7 (20,0) / 35	6 (18,8) / 32	7 (17,9) / 39
Chorzy włączeni do otwartej fazy przedłużonej⁴⁴				
Parametr	Ogółem	OCA ≤5 mg	OCA 5-10 mg	OCA >10 mg
Liczba chorych	193	31	119	43
Mężczyźni, n (%)	16 (8,3)	2 (6,5)	12 (10,1)	2 (4,7)
Rasa biała, n (%)	181 (93,8)	29 (93,5)	111 (93,3)	41 (95,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	55 (49; 63) [^]	57,6 (9,35)	55,4 (10,49)	53,9 (8,97)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	67,6 (59,5; 78,0) [^]	69,69 (13,83)	69,86 (14,18)	70,50 (14,54)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	25,2 (22,8; 28,3) [^]	26,00 (4,42)	26,09 (4,70)	26,42 (5,29)
Aktywność ALP, średnia (SD) [U/l]	317,1 (120,2)	303,11 (123,05)	203,45 (116,37)	351,17 (124,87)

⁴⁴ dane demograficzne dotyczą oceny przed podaniem pierwszej dawki OCA

POISE (publikacja Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020)					
Bilirubina całkowita, średnia (SD) [µmol/l]		11,5 (7,0)	13,40 (7,46)	10,87 (6,60)	11,79 (7,59)
Aktywność AlAT, średnia (SD) [U/l]		56,7 (37,0)	64,44 (35,75)	56,26 (40,41)	52,36 (26,52)
Aktywność AspAT, średnia (SD) [U/l]		51,2 (33,5)	51,47 (23,39)	51,70 (35,83)	49,81 (33,55)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		7,8 (3,6; 12,3)^	7,9 (5,78)	8,8 (6,27)	8,4 (5,36)
Świąd związany z PBC w wywiadzie, n (%)		121 (62,7)	19 (61,3)	75 (63,0)	27 (62,8)
Świąd w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	Ogółem	109 (56,5)	15 (48,4)	69 (58,0)	25 (58,1)
	Łagodny	80 (41,5)	9 (29,0)	51 (42,9)	20 (46,5)
	Umiarkowany	27 (14,0)	6 (19,4)	17 (14,3)	4 (9,3)
	O ciężkim stopniu nasilenia ⁴⁵	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (2,3)
UDCA	Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	180 (93,3)	27 (87,1)	110 (92,4)	43 (100,0)
	Dzienna dawka w chwili włączenia do badania, średnia (SD) [mg/kg]^	15,8 (5,0)	15,08 (3,82)	15,53 (4,93)	16,80 (5,59)
Podgrupa chorych z oceną wyników histologicznych z przedłużonego etapu badania					
Parametr		Chorzy z wynikiem histologicznym (n=17)		Wszystkie biopsje (n=30, 46 próbek z biopsji)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		59,4 (7,92)		55,9 (10,09)	
Kobiety, n (%)		16 (94,1)		27 (9,0)	
Rasa biała, n (%)		15 (88,2)		28 (93,3)	
UDCA	Stosowanie w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	17 (100,0)		29 (96,7)	
	Dzienna dawka w chwili włączenia do badania,	14,5 (2,97)		15,1 (3,40)	

⁴⁵ definiowano zgodnie z protokołem na podstawie umiejscowienia, dyskomfortu i wpływu na aktywności

POISE (publikacja Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020)			
	średnia (SD) [mg/kg]		
Aktywność ALP, mediana (Q1,Q3) [U/l]		321,95 (246,50; 358,50)	323,73 (25,50; 390,80)
Bilirubina całkowita, mediana(Q1,Q3) [mg/dL]		0,42 (0,34; 0,72)	0,48 (0,36; 0,73)
Bilirubina bezpośrednia, mediana (Q1,Q3) [mg/dL]		0,13 (0,09; 0,21)	0,17 (0,09; 0,28)
Wiek w chwili rozpoznania PBC, średnia (SD) [lata]		50,8 (8,1)	47,7 (9,65)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,76 (5,61)	8,3 (4,97)
INTERWENCJA			
Interwencja badana:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kwas obetycholowy w dawce początkowej 5 mg raz na dobę, z zwiększeniem dawki do 10 mg po 6 miesiącach, p.o.⁴⁶ Zwiększenie dawki do 10 mg zastosowano u 33 chorych. Ocena zasadności zwiększenia dawki u chorych opierała się na profilu skutków ubocznych oraz odpowiedzi biochemicznej. Dawki nie zwiększano, jeśli u chorego występowały zdarzenia niepożądane takie jak świąd o ciężkim nasileniu lub chory spełnił już pierwszorzędkowy punkt końcowy; ⊗ kwas obetycholowy w dawce 10 mg raz na dobę, p.o. 			
Interwencja kontrolna: placebo raz na dobę, p.o.			
Leczenie wspomagające: kwas ursodeoksycholowy w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Kwas ursodeoksycholowy w momencie rozpoczęcia i w czasie trwania badania przyjmowało 93% chorych.			
Chorzy przyjmowali OCA lub PLC w monoterapii, jeśli występowały u nich nieakceptowalne skutki uboczne stosowania UDCA. U chorych nie przyjmujących UDCA w badaniu niedozwolone było stosowanie UDCA w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.			
Chorzy mogli stosować leki przeciw świądowi (np. substancje wiążące kwasy żółciowe).			
Przedłużenie badania:			
Do otwartego przedłużenia badania włączono 193 z 198 chorych, którzy ukończyli główny etap badania. Chorzy włączeni do przedłużenia przez pierwsze 3 miesiące otrzymywali kwas obetycholowy w dawce 5 mg/dobę (również chorzy, którzy w podwójnie zaślepionym etapie badania otrzymywali dawkę 10 mg/dobę). Po upływie 3 miesięcy dozwolone było zwiększenie dawki leku (maksymalnie do 10 mg/dobę). Na dzień 29 czerwca 2015 r. w przedłużeniu wciąż uczestniczyło 173 chorych.			
Dla daty odcięcia danych 1 sierpnia 2017 r., w otwartej fazie przedłużonej uczestniczyło nadal 156 chorych, w tym 48 chorych z grupy PLC => OCA 5mg, 55 chorych z grupy OCA 5-10 mg i 53 chorych z grupy OCA 10 mg. Średnia ważona dzienna dawki OCA dla daty odcięcia danych 1 sierpnia 2017 r. wynosiła 8,6 mg (SD 3,7).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (ocena złożonego punktu końcowego, ocena zmian w aktywności ALP, ocena aktywności GGT, AIAT, AspAT, stężenia bilirubiny całkowitej i sprzężonej oraz albumin, ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie wcześniej zdefiniowanych złożonych wskaźników odpowiedzi, ocena wyników elastografii); ⊗ ocena ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby; ⊗ ocena zmian w jakości życia na podstawie kwestionariusza PBC-40; ⊗ ocena parametrów histologicznych (publikacja Bowlus 2020); ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, ocena nasilenia świądu). 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			

⁴⁶ łac. per os – doustnie

POISE (publikacja Nevens 2016, EMA 2016, Trauner 2019, Bowlus 2020)

- ⊗ wyniki *post-hoc*;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w podgrupach, np. w zależności od wieku (brak danych dla PLC);
- ⊗ wyniki eksploracyjnych punktów końcowych;
- ⊗ danych z wykresów, w przypadku których niemożliwe było odczytanie wiarygodnych wyników ze względu na zbyt dużą skalę;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w niepełnym okresie obserwacji, np. po 3 miesiącach – punkty końcowe, analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊗ wyniki dla *safety population* (EMA 2016);
- ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny pozostałych wskaźników biochemicznych, markerów stanu zapalnego, parametrów lipidowych, elektrokardiografii (nie stanowią istotnych klinicznie punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby lub zależnej od zdrowia jakości życia chorych);
- ⊗ w przypadku danych ciągłych z badania *POISE*, jeśli w publikacji dla danego okresu obserwacji podano zarówno średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych i średni wynik, to w raporcie uwzględniono jedynie średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, obie metody prezentacji wyników są prawidłowe;
- ⊗ dane dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawione jako częstość występowania /100-pacjento-lat;
- ⊗ dane dotyczące liczby dni w których chorych odczuwał świąd /lata badania.

*63% chorych miało w wywiadzie świąd związanych z PBC

**wskaźnik ryzyka Mayo ocenia wiek chorego, całkowite stężenie bilirubiny i albumin, czas protrombinowy oraz obecność lub brak obrzęku i wodobrzusza w celu oszacowania czasu przeżycia; niższy wynik wskazuje na dłuży czas przeżycia: wynik w zakresie 1,28-7,42 oznacza niskie ryzyko zgonu, wynik w zakresie 7,43-8,49 umiarkowane ryzyko zgonu, wynik w zakresie 8,50-9,09 wysokie ryzyko zgonu, a wynik w zakresie 9,10-11,62 najwyższe ryzyko (przykładowo u chorego z wynikiem 10,2 występuje 50%-owe ryzyko zgonu w ciągu 1 roku)

***sztywność wątroby oceniano za pomocą dynamicznej elastografii. Na podstawie badania *Corpechot 2012* sztywność wątroby u chorych na PBC jest oceniana następująco: stopień włóknienia wątroby F1 wiąże się ze sztywnością wątroby 7,1-8,7 kPa, stopień F2 ze sztywnością wątroby 8,8-10,6 kPa, stopień F3 ze sztywnością wątroby 10,7-16,8 kPa, stopień F4 ze sztywnością wątroby >16,9 kPa. Niedostępne były dane 34 chorych w grupie PLC, 35 chorych w grupie OCA 5-10 mg i 41 chorych w grupie OCA 10 mg. U około 20% chorych, u których wykonano dynamiczną elastografię wynik wskazywał na marskość wątroby (≥16,9 kPa)

^mediana (Q1; Q3)

^^ostatnia dawka zgłoszona przed otrzymaniem OCA podzielona przez masę ciała w kg w chwili rozpoczęcia terapii OCA

Badanie *Hirschfield 2015*

Hirschfield 2015

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe grup równoległych, z grupą kontrolną placebo, z otwartym przedłużeniem

Badanie składało się z etapu głównego (podwójnie zaślepienie) oraz otwartego przedłużenia. Chorych do badania włączano od listopada 2007 roku. Etap główny zakończono w maju 2009 rok. Chorzy uczestniczyli w przedłużeniu badania przez co najmniej 12 miesięcy. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla przedłużenia badania zaprezentowano dla okresu 12 miesięcy;

Do niniejszej analizy ze względu na kryterium interwencji włączono jedynie porównanie OCA 10 mg względem PLC.

Opis metody randomizacji: tak, wszyscy chorzy włączeni do badania zostali losowo przydzieleni do czterech grup (OCA 10 mg, OCA 25 mg, OCA 50 mg, placebo) w proporcji 1:1:1:1. Randomizację w każdym ośrodku przeprowadzono za pomocą wygenerowanej komputerowo listy randomizacji z zastosowaniem czteroelementowych bloków;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: PLC podawano zgodnie ze schematem podawania interwencji badanych;

Opis utraty chorych z badania: tak, spośród wszystkich 165 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 29 (17,6%) chorych, w tym:

- ⊗ w grupie **OCA 10 mg**: utracono 6 (15,8%) spośród 38 chorych, w tym 3 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia świądu, 2 (1,2%) chorych z innych powodów i 1 (0,6%) chorego z powodu podwyższonego stężenia bilirubiny;
- ⊗ w grupie **OCA 25 mg**: utracono 6 (12,5%) spośród 48 chorych, w tym 5 (10,4%) chorych z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych i 1 (2,1%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ w grupie **OCA 50 mg**: utracono 16 (39,0%) spośród 41 chorych, w tym 10 (24,4%) chorych z powodu wystąpienia świądu, 2 (4,9%) chorych z innych powodów, 2 (4,9%) chorych z powodu podwyższonego stężenia bilirubiny, 1 (2,4%) chorego z powodu podwyższonego stężenia AspAT i AlAT i 1 (2,4%) chorego z powodu wycofania zgodny na udział w badaniu;
- ⊗ w grupie **PLC**: utracono 1 (2,6%) chorego z 38 chorych z powodu podwyższonego stężenia AspAT i AlAT;

Z przedłużenia badania utracono 19 (24,4%) z 78 chorych, w tym: 10 (12,8%) chorych z powodu świądu, 3 (3,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż świąd (zaburzenia snu, wzrost stężenia glukozy we krwi, odwarstwienie ciała szklistego w lewym oku, podwyższenie stężenia sprzężonej bilirubiny), 2 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,6%) chorych z innych powodów i 1 (1,3%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊗ oceny pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano dla populacji mITT (zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę OCA oraz dla których dostępny jest co najmniej jeden pomiar stężenia fosfatazy zasadowej po rozpoczęciu badania, którzy został przeprowadzony nie później niż 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki OCA);
- ⊗ oceny drugorzędowych punktów końcowych dokonano dla populacji ITT (zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę OCA);
- ⊗ dodatkową ocenę stężenia fosfatazy zasadowej przeprowadzono dla chorych, którzy ukończyli leczenie trwające 85 dni (populacja *complete*);
- ⊗ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji ITT (zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę OCA);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Intercept Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 41 (Ameryka Pół., Europa);

Okres obserwacji:

- ⊗ 3 miesiące (85 dni) – główny etap badania (podwójnie zaślepienie);

Hirschfield 2015

- ⊗ 12 miesięcy – przedłużenie badania;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. Użyto hierarchicznej strategii testowania umożliwiającej dokonania wielokrotnych porównań. Porównano kolejno grupy w których chorzy otrzymywali OCA z grupą otrzymującą placebo. Zastosowano metodę LOCF do uzupełnienia braków danych. Do porównania grup OCA z grupą PLC użyto dwustronnego testu Wilcoxon Mann-Whitney'a. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono za pomocą statystyki opisowej. Kryteria zaawansowania choroby zostały ocenione przy użyciu dokładnego testu Fishera, a analiza odpowiedzi na leczenie za pomocą testu chi kwadrat;

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek: 18-75 lat;
- ⊗ rozpoznanie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych na podstawie poniższych kryteriów (spełnione co najmniej 2 z poniższych):
 - ⊗ zwiększona aktywność ALP przez co najmniej 6 miesięcy w wywiadzie;
 - ⊗ obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych (miano $>1:40$ w badaniu immunofluoresencyjnym lub pozytywny wynik dla przeciwciał M2 w teście immunoenzymatycznym);
 - ⊗ obecność specyficznych dla przebiegu PBC przeciwciał przeciwjądrowych;
 - ⊗ biopsja wątroby wskazująca na zmiany charakterystyczne dla PBC;
- ⊗ stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w stałej dawce przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ aktywność ALP w zakresie 1,5-10x GGN (117 U/l dla kobiet; 129 U/l dla mężczyzn).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ aktywność AspAT lub AIAT $>5x$ GGN;
- ⊗ stężenie bilirubiny $>2x$ GGN;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy $>1,5$ mg/dl (133 μ mol/l);
- ⊗ stosownie kolchicyny, metotreksatu, azatiopryny, ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez jakikolwiek okres czasu na 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ przeszła lub obecnie występująca dekompensacja czynności wątroby;
- ⊗ inne współwystępujące choroby wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (OCA 10 mg)	Grupa badana (OCA 25 mg)	Grupa badana (OCA 50 mg)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	38	48	41	38	
Mężczyźni, n (%)	0 (0,0)	3 (6,3)	3 (7,3)	2 (5,3)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	55,6 (9,3)	55,9 (8,0)	54,0 (9,7)	54,8 (8,5)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	73,6 (13,6)	72,7 (13,4)	70,9 (17,1)	74,3 (15,9)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,8 (4,7)	27,4 (5,1)	26,4 (6,2)	27,4 (5,2)	
Parametry laboratoryjne, średnia (SD)	ALP [U/l]	294,4 (149,4)	290,0 (123,6)	286,9 (106,2)	275,2 (102,7)
	Bilirubina [mg/dl]	0,2 (0,2)	0,2 (0,1)	0,3 (0,2)	0,2 (0,2)
	Albuminy [g/dl]	4,0 (0,5)	4,1 (0,4)	4,2 (0,3)	4,2 (0,3)
	Płytki krwi [$10^3/\mu$ l]	272 (96)	275 (92)	244 (92)	281 (106)
	INR**	1,01 (0,07)	1,02 (0,13)	1,05 (0,27)	1,00 (0,06)

Hirschfield 2015					
Liczba chorych o poszczególnych objawach charakterystycznych dla PBC, n (%)	Podwyższona aktywność ALP w wywiadzie	36 (94,7)	46 (95,8)	39 (95,1)	37 (97,4)
	Obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych	28 (73,7)	40 (83,3)	33 (80,5)***	33 (86,8)
	Biopłat wątroby wskazujący na PBC	35 (92,1)	43 (89,6)	34 (82,9)	33 (86,8)
Całkowita dzienna dawka UDCA przyjmowana przez chorego w chwili włączenia do badania	Średnia (SD)	15,9 (4,1)	15,6 (3,7)	16,3 (5,2)	15,9 (4,4)
	Zakres	7,2-25,4	8,4-24,7	6,6-35,0	8,8-26,9
	Q1-Q3	13,5-18,3	13-17,2	13,5-17,6	13-17,8
Stężenie kwasu żółciowego, średnia (SD) [μmol/l]	Kwas żółciowy	33,9 (27)	28,4 (30,5)	37,8 (56,2)	18,8 (24,3)
	UDCA	22,9 (20,0)	18,4 (19,9)	21,8 (30,7)	12,4 (15,6)
	Kwas chenodeoksycholowy	4,7 (4,13)	4,2 (5,46)	7,2 (14,65)	2,4 (3,75)
	Kwas cholowy	4,2 (4,30)	3,9 (5,87)	6,2 (11,96)	2,5 (3,64)
	Kwas deoksycholowy	1,8 (1,76)	1,7 (2,07)	2,3 (2,59)	1,3 (2,35)
	Kwas lithocholowy	0,28 (0,36)	0,23 (0,40)	0,31 (0,45)	0,19 (0,32)
	Endogenne kwasy żółciowe	11,0 (9,07)	11,0 (12,9)	16,0 (28,3)	6,35 (9,54)
	OCA	0,003 (0,02)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
INTERWENCJA					
Interwencja badana:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kwas obetycholowy w dawce 10 mg raz na dobę; ⊗ kwas obetycholowy w dawce 25 mg raz na dobę; ⊗ kwas obetycholowy w dawce 50 mg raz na dobę. 					
Interwencja kontrolna: placebo podawane raz dziennie w schemacie odpowiadającym interwencji badanej.					
Leczenie wspomagające: Wszyscy chore otrzymywali kwas ursodeoksycholowy w dawce stosowanej przed rozpoczęciem badania. We wszystkich grupach średnia dzienna dawka kwasu ursodeoksycholowego wynosiła 15,6-16,3 mg/kg.					
W przypadku leczenia świądu dopuszczalne było podawanie innych leków niż interwencja badana m.in. leki przeciwhistaminowe lub żywice jonowymienne.					
Przedłużenie badania:					
Do otwartego przedłużenia badania włączono 78 z 136 chorych, którzy ukończyli główny etap badania. Prawie wszyscy chorzy (75 chorych (96,2%)) rozpoczęli ten etap od stosowania OCA w średniej dziennej dawce ≤10 mg. W celu optymalizacji terapii lekarz prowadzący mógł zmienić dawkę OCA na podstawie odpowiedzi na leczenie mierzonej jako zmiana stężenia ALP oraz tolerancji chorego na lek. W czasie trwania tego etapu zakres dziennej dawki OCA wynosił od 3 mg do 60 mg. Średnia ostateczna dawka kwasu obetycholowego stosowana w 12-tym miesiącu otwartego przedłużenia badania była równa 20 mg.					
PUNKTY KOŃCOWE					
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (ocena zmian w aktywności ALP, ocena zmian w aktywności GGT, AIAT, AspAT, stężeniu bilirubiny sprzężonej, albumin oraz liczbie płytek krwi, ocena częstości 					

Hirschfield 2015

występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie wcześniej zdefiniowanych złożonych wskaźników odpowiedzi);

- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, ocena nasilenia świądu).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki dla podgrupy chorych stosujących OCA w dawce 25 mg, 50 mg, niezgodnej z ChPL;
- ⊗ wyniki eksploracyjnych punktów końcowych;
- ⊗ danych z wykresów, w przypadku których niemożliwe było odczytanie wiarygodnych wyników ze względu na zbyt dużą skalę;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w niepełnym okresie obserwacji, np. po 9 miesiącach;
- ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny parametrów lipidowych (nie stanowią istotnych klinicznie punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby lub zależnej od zdrowia jakości życia chorych).

*liczba chorych utraconych z tej grupy badanej to 6, natomiast w opisie powodów utraty w publikacji występuje nieścisłość: podano powód utraty 10 chorych (utrata 5 chorych z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych, 1 chorego z powodu utraty z okresu obserwacji i 4 chorych z powodu świądu)

**INR (ang. *international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany. Wystandaryzowany współczynnik czasu protombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych współczynników.

***w publikacji 80, przyczyna rozbieżności nieznana

Badanie Kowdley 2018

Kowdley 2018
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, II fazy</p> <p>Badanie składało się z etapu głównego (podwójnie zaślepienie) oraz otwartego przedłużenia. Chorzy, którzy ukończyli etap główny byli włączani do otwartego przedłużenia badania.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy włączeni do badania zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup (OCA 10 mg, OCA 50 mg, placebo) w proporcji 1:1:1. W każdym z ośrodków badawczych została przeprowadzona komputerowa randomizacja blokowa (wielkość bloku: 3);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne w etapie głównym badania;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z etapu zaślepienie badania łącznie z badania utracono 11 (18,6%) z 59 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie OCA 10 mg: 4 (20,0%) z 20 chorych, w tym: 1 (5,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 3 (15,0%) z powodu wystąpienia świądu; ⊗ w grupie OCA 50 mg: 7 (43,8%) z 16 chorych, w tym 6 (37,5%) z powodu wystąpienia świądu i 1 (6,3%) z powodu poważnego naruszenia protokołu badania; ⊗ z grupy PLC nie utracono żadnego z chorych. <p>Z przedłużenia badania utracono 12 (42,9%) z 28 chorych, w tym: 7 (25,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (świąd (3 (10,7%) chorych), marskość wątroby, ból stawów, zapalenie okrężnicy, zaburzenia parametrów laboratoryjnych (po 1 (3,6%) chorym)), 1 (3,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 4 (14,3%) z innych powodów;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak,</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (N=59); ⊗ analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku zgodną dla grupy, do której zostali przydzieleni i z co najmniej jedną oceną wyników dot. bezpieczeństwa dokonanej po okresie leczenia; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Intercept Pharmaceuticals, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 18 (6 krajów, w tym Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Kanada, Niemcy, Francja i Hiszpania);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 3 miesiące – etap główny (dla części chorych okres ten był krótszy, ze względu na ich przedwczesną utratę z badania); po tym czasie, chorzy byli poddani ocenie w ramach wizyt w okresie <i>follow-up</i> (2 tygodnie po zakończeniu leczenia); ⊗ 69 miesięcy – etap przedłużony badania (od 3. do 72. miesiąca); ⊗ 6 lat – maksymalny łączny czas trwania badania; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.</p> <p>W analizie dla pierwszorzędowego punktu końcowego zastosowano dwustronny test Wilcozona-Manna-Whitneya w celu porównania parami zmian w każdej grupie OCA z grupą placebo. Strategia hierarchicznego testowania składała się z wielokrotnych porównań. W pierwszej kolejności poddano testowaniu przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$ grupę OCA 10 mg vs grupę placebo. Jeśli wynik testu był istotny statystycznie przystępowano do testowania porównania OCA 50 mg vs placebo przy takim samym poziomie istotności. Analiza drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych oraz analiza bezpieczeństwa została przedstawiona dla poszczególnych grup badania z zastosowaniem statystyki opisowej. Opis tych zmiennych zaprezentowano jako mediany (Q1; Q3), chyba że zaznaczono inaczej. W analizie danych ciągłych, eksploracyjnych punktów końcowych oraz analizie bezpieczeństwa i <i>post hoc</i> dokonano porównania grup OCA z grupą placebo z zastosowaniem dwustronnego testu Wilcozona-Manna-Whitneya. Dla zmiennych kategoriowych i eksploracyjnych, każda z grup OCA została porównana z placebo z zastosowaniem dokładnego testu Fishera. Oba testy zostały przeprowadzone przy przyjętym poziomie istotności równym 0,05. W analizie <i>post hoc</i> dla porównania grup OCA vs placebo dla prognostycznych modeli PBC (globalnych i w Wielkiej Brytanii)</p>

Kowdley 2018

zastosowano model kowariancji z analizą rang, z wartościami z początku badania jako zmiennymi towarzyszącymi;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ 18.-75. r.ż.;
- ⊗ brak wcześniejszego leczenia kwasem ursodeoksycholowym lub zaprzestanie jego stosowania co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
- ⊗ zdiagnozowane PBC według wytycznych AASLD lub EASL;
- ⊗ aktywność ALP w surowicy >1,5-10 x GGN podczas badania przesiewowego.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ podwyższona aktywność AIAT lub AspAT w osoczu >5 x GGN;
- ⊗ stężenie bilirubiny sprzężonej >2 x GGN;
- ⊗ stężenie kreatyniny w osoczu >1,5 mg/dl (133 μmol/l);
- ⊗ stosowanie kolchicyny, metotreksatu, azatiopryny, ogólnoustrojowych kortykosteroidów w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe;
- ⊗ stwierdzona w wywiadzie lub obecna dekompenacja czynności wątroby;
- ⊗ współistniejące choroby wątroby.

Dane demograficzne

Parametr	OCA 10 mg	OCA 50 mg	PLC
Liczba chorych	20	16	23
Mężczyźni, n (%)	6 (30,0)	0 (0,0)	3 (13,0)
Rasa biała, n (%)	19 (95,0)	16 (100,0)	21 (91,3)
Wiek, mediana (Q1; Q3) [lata]	54 (47; 62)	54 (49; 61)	54 (48; 63)
Masa ciała, mediana (Q1; Q3) [kg]	77,7 (67,1; 82,5)	59,5 (54,0; 73,5)	78,1(63,0; 99,9)
BMI, mediana (Q1; Q3) [kg/m ²]	25,3 (24,7; 29,0)	22,7 (20,8; 28,0)	28,9 (23,3; 33,3)
Szacowany 10-letni czas przeżycia (globalny model progostyczny PBC), mediana (Q1; Q3)	82,6 (74,5; 92,9)	91,0 (85,7; 94,6)	90,5 (85,2; 93,7)
Szacowany 10-letni czas przeżycia (model prognostyczny PBC dla Wielkiej Brytanii), mediana (Q1; Q3)	97,6 (92,6; 98,3)	98,4 (96,5; 98,8)	98,6 (97,4; 99,0)
Czas trwania PBC, mediana (Q1; Q3) [lata]*	1,1 (0,2; 7,4)	2,1 (0,2; 9,3)	1,0 (0,2; 6,3)
Stężenie albumin, mediana (Q1; Q3) [g/l]	38,9 (34,5; 43,2)	40,5 (38,1; 43,5)	40,0 (37,0; 42,0)
Liczba płytek krwi, mediana (Q1; Q3) [10 ⁹ /l]	260 (226; 313)	269 (217; 329)	314 (213; 386)
Cholesterol całkowity, mediana (Q1; Q3) [mg/dl]	229,3 (201,1; 282,8)	222,0 (210,4; 242,5)	226,5 (178,6; 259,1)
Stężenie IgM, mediana (Q1; Q3) [mg/dl]	2,7 (1,9; 3,6)	3,8 (2,7; 6,3)	3,0 (2,7; 4,3)
Aktywność ALP, mediana (Q1; Q3) [U/l]	366 (236; 623)	379 (306; 590)	321 (234; 586)
Aktywność GGT, mediana (Q1; Q3) [U/l]	550 (412; 962)	344 (258; 449)	359 (242; 625)
Aktywność AspAT, mediana (Q1; Q3) [U/l]	54 (41; 91)	58 (52; 64)	64 (42; 99)
Aktywność AIAT, mediana (Q1; Q3) [U/l]	71 (57; 124)	64 (45; 79)	63 (50; 97)
Stężenie bilirubiny sprzężonej, mediana (Q1; Q3) [mg/dl]	0,22 (0,17; 0,40)	0,20 (0,18; 0,26)	0,18 (0,11; 0,30)

Kowdley 2018			
Stężenie bilirubiny całkowitej, mediana (Q1; Q3) [mg/dl]	0,65 (0,49; 0,95)	0,51 (0,39; 0,82)	0,55 (0,38; 0,80)
INTERWENCJA			
<p><u>Etap podwójnie zaślepiiony</u></p> <p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kwas obetycholowy w dawce 10 mg raz na dobę; ⊗ kwas obetycholowy w dawce 50 mg raz na dobę⁴⁷. <p>Interwencja kontrolna: placebo raz na dobę.</p> <p><u>Otwarty etap przedłużony</u></p> <p>Interwencja badana: OCA.</p> <p>Chorzy przyjmujący wcześniej PLC lub chorzy, których okres przerwy w stosowaniu leków po zakończeniu etapu głównego badania wyniósł ≥ 1 miesiąc, rozpoczynali etap od stosowania OCA w dawce 10 mg.</p> <p>Chorzy leczeni OCA, którzy ukończyli etap główny badania kontynuowali stosowanie dawki otrzymywanej w etapie głównym.</p> <p>W trakcie trwania przedłużenia badania dozwolone było zwiększenie dawki leku maksymalnie do 75 mg na podstawie odpowiedzi na leczenie (zgodnie z opinią badacza). Dozwolone również było zmniejszenie dawki przez lekarza prowadzącego. Jeśli lekarz stwierdził taką potrzebę, dozwolone było rozpoczęcie stosowania kwasu ursodeoksycholowego.</p> <p>Mediana (Q1; Q3) czasu leczenia wynosiła 6,4 (2,5; 6,7) lat, natomiast mediana średniej ważonej dawki wynosiła 14,0 (10,0; 22,5) mg.</p> <p>Leczenie wspomagające: w przypadku konieczności leczenia świądu dopuszczalne było podawanie innych leków niż interwencja badana. W czasie trwania badania chorzy jednocześnie leczący świąd stosowali: cholestyraminę, difenhydraminę, hydroksyzynę, ryfampicynę, kolestypol, chlorfeniraminę, Eurax®, cetyryzynę, naltrekson, sertalinę, alprazolam, betametazon, Cetaphil®, klemastynę, kolesewelam, cyproheptadynę, dimetyndenu maleinian, doksepinę, fluocynolon, gabapentynę, Glaxal Base® (z 2% mentolem), lewomentol, Lotriderm®, mitrazapinę, neomycynę/polimyksynę B/bacytracynę, prednizon, kremy do stosowania miejscowego, acetonid triamcynolonu.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (ocena zmian w aktywności ALP, ocena zmian w aktywności GGT, AlAT, AspAT, stężeniu bilirubiny sprzężonej, albumin oraz liczbie płytek krwi, ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie wcześniej zdefiniowanych złożonych wskaźników odpowiedzi); ⊗ ocena zmian w jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 i PBC-40; ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, ocena nasilenia świądu). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla podgrupy chorych stosujących OCA w dawce 50 mg, niezgodnej z ChPL; ⊗ wyniki post-hoc; ⊗ wyniki eksploracyjnych punktów końcowych (poza częstością występowania danych wartości ALP i jakością życia); ⊗ danych z wykresów, w przypadku których niemożliwe było odczytanie wiarygodnych wyników ze względu na zbyt dużą skalę; ⊗ punkty końcowe oceniane w niepełnym okresie obserwacji, np. po 1 miesiącu, 2 miesiącach; ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny parametrów lipidowych (nie stanowią istotnych klinicznie punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby lub zależnej od zdrowia jakości życia chorych). 			

⁴⁷ jeden z chorych stosował fenofibrat w dawce 200 mg p.o. z powodu występowania zmęczenia, jednak został utracony z badania z powodu wystąpienia świądu

*czas trwania choroby liczony od dnia postawienia diagnozy na podstawie indywidualnego wywiadu lekarskiego

Badanie D'Amato 2021

D'Amato 2021		
METODYKA		
<p>Badanie: obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne, wieloośrodkowe;</p> <p>Przydział chorych do grupy: Do badania włączono dorosłych chorych, u których rozpoznano pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych, a następnie rozpoczęto stosowanie OCA. Wyszczególniono ogólną kohortę (OC), zdefiniowaną jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę OCA i mieli co najmniej 12-miesięczną obserwację. Kohorta chorych, którzy ukończyli leczenie (TCC, ang. <i>Treatment Completer Cohort</i>) dotyczyła osób, których leczenie trwało 6 lub 12 miesięcy w celu przeprowadzenia analizy odpowiednio po tym czasie;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji o tym czy pacjenci byli kolejno włączani)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Z całkowitej populacji 311 chorych włączono 191 (61,41%) chorych z co najmniej 12-miesięcznym okresem obserwacji. Żaden z chorych, którzy rozpoczęli leczenie OCA nie został utracony z badania w trakcie trwania obserwacji;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVA</p> <p>Sponsor: Ministero della Salute;</p> <p>Liczba ośrodków: 37 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: wrzesień 2017 r. - luty 2020 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: Do porównania grup użyto testu v2 dla zmiennych kategoryjnych (lub dokładnego testu Fishera w przypadku nielicznych danych) i testu t-Studenta dla zmiennych ciągłych (lub testu Wilcozona w przypadku wykrycia znaczącego odchylenia od normalności). Analiza czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem braku odpowiedzi po 12 miesiącach terapii OCA została przeprowadzona poprzez podanie współczynników ryzyka (RR) z 95% CI i wykonana za pomocą modelu regresji Poissona. Wiek w momencie rozpoczęcia OCA (który był współliniowy z wiekiem ogółem i wiekiem w momencie rozpoznania choroby), oraz wszystkie zmienne z analizy jednoczynnikowej z wartością $p < 0,10$ weszły do modelu wieloczynnikowego;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przyjęcie co najmniej 1 dawki OCA, przy całkowitym okresie obserwacji, trwającym co najmniej 12 miesięcy (tj. rozpoczęcie stosowania OCA nie później niż w lutym 2019 r.) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas obserwacji krótszy niż 12 miesięcy; ⊗ wcześniejsze uczestnictwo w sponsorowanym badaniu OCA. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (OCA)	
Liczba chorych	191	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	W chwili diagnozy	49 (41; 6)
	W chwili rozpoczęcia leczenia OCA	57 (49; 6)
Kobiety, n (%)	180 (94,2)	
AMA +, n (%)	163 (85,3)	
ANA +, n (%)	62 (32,5)	

D'Amato 2021		
Nakładanie się PBC i AIH, n (%)	28 (14,7)	
Marskość wątroby, n (%)	61 (31,9)	
Obecność żylaków przełyku, n (%)	12 (6,3)	
Leczenie UDCA, n (%)	186 (97,4)	
Stosowana dawka UDCA, średnia (zakres) [mg/kg]	15 (15, 17,3)	
Czas trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia OCA, średnia (zakres) [lata]	7 (3,11)	
Wskazania do rozpoczęcia leczenia OCA, n (%)	Nietolerancja UDCA	0 (0,0)
	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie UDCA	191 (100,0)
	Zgodne z kryteriami paryskimi I	95 (49,7)
	Zgodne z kryteriami paryskimi II	181 (94,8)
	Zgodne z kryteriami Toronto	144 (75,4)
Dawka OCA, n (%)	<5 mg dziennie	10 (5,2)
	5 mg dziennie	115 (60,2)
	5 mg zwiększone do 10 mg na dobę	66 (34,6)
ALP/GGN na początku badania, średnia (zakres)	2,07 (1,68, 2,75)	
AIAT/GGN na początku badania, średnia (zakres)	1,17 (0,78, 1,8)	
AspAT/GGN na początku badania, średnia (zakres)	1,06 (0,81, 1,5)	
GGT/GGN na początku badania, średnia (zakres)	4,1 (2,4, 7,3)	
Bilirubina całkowita/GGN na początku badania, średnia (zakres)	0,8 (0,58, 1,08)	
Rozpoczęcie leczenia OCA po fibratach, n (%)	6 (3,1)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Kwas obetycholowy, stosowany w dawce <5 mg/dobę (n = 10), 5 mg/dobę (n = 115) oraz w dawce 5 mg/dobę ze zwiększeniem do 10 mg/dobę po 6 miesiącach leczenia (n=66).</p> <p>Leczenie wspomagające: U chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby stosowano stabilne dawki leków immunosupresyjnych (prednizon i azatiopryna) od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

D'Amato 2021

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ Pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - ⊗ zgodny z kryteriami przyjętymi w randomizowanym badaniu *POISE* tj. uzyskanie następujących wartości aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN
- ⊗ Drugorzędowy punkt końcowy:
 - ⊗ zmiana stężenia ALP, AlAT, AspAT i bilirubina w granicach normy. aminotransferaza alaninowa, i bilirubina w granicach normy;
- ⊗ Profil bezpieczeństwa.

Badanie Gomez 2021

Gomez 2021

METODYKA

Badanie obserwacyjne, otwarte, prospektywne, jednoramienne;

Przydział chorych do grupy: Do badania oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OCA włączono dorosłych chorych z rozpoznaniem pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, u których nie uzyskano optymalnej odpowiedzi na UDCA, nietolerujących UDCA lub u których doszło do progresji choroby do zaawansowanego włóknienia pomimo odpowiedniej odpowiedzi biochemicznej;

Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani, brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych);

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 8 (6,4%) z 125 chorych, w tym: 5 (62,5 %) chorych ze względu na zaawansowane włóknienie wątroby oraz 3 (37,5%) w związku z przebyłym przeszczepem. Ze 117 chorych, którym podano OCA utracono z obserwacji 2 (1,71%) chorych. Wyniki dla co najmniej 12-miesięcznego okresu obserwacji dostępne były dla 78 chorych;

Klasyfikacja AOTMiT: IVA

Sponsor: Intercept Pharma

Liczba ośrodków: 18 (Hiszpania, Portugalia)

Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy;

Analiza statystyczna: Przeprowadzono analizę jednoczynnikową przy użyciu testu chi-kwadrat lub testu Fishera dla zmiennych jakościowych oraz testu Manna-Whitneya U dla zmiennych ilościowych w celu zidentyfikowania potencjalnych czynników predykcyjnych związanych z optymalną odpowiedzią na kryteria paryskie II po 12 miesiącach,. W celu przewidzenia optymalnej odpowiedzi na kryteria paryskie II po 12 miesiącach powiązane zmienne zostały przeanalizowane w wielowymiarowym zmodyfikowanym modelu regresji Poissona. Różnice uznano za statystycznie istotne dla $\alpha < 0,05$.

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ brak odpowiedzi na kryteria paryskie II w związku z leczeniem UDCA lub skojarzeniem UDCA i fibratów po co najmniej 1 roku stosowania UDCA;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ przeszczep wątroby.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	120

Gomez 2021		
Wiek, mediana (IQR) [lata]		55,9 (48,2-63,1)
Liczba kobiet, n (%)		116 (96,67)
Czas od rozpoznania mediana (IQR) [lata]		9,3 (4-13,8)
AMA+, n (%)		97 (80,8)
ANA +, n (%)		65 (54,2)
Marskość wątroby, n (%)		26 (21,7)
CPT A5-A6, n (%)		20 (16,7)
CPT B7-B8, n (%)		5 (4,2)
Żyłaki przetyku, n (%)		13 (10,8)
Inne choroby autoimmunologiczne, n (%)		25 (20,8)
Wcześniejsze leczenie fibratami, n (%)		32 (26,7)
Równoczesne stosowanie fibratów, n (%)		24 (20,0)
Zespół nakładania z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, n (%)		12 (10,0)
Biopsja wątroby, n (%)		77 (64,17)
Wyjściowa dawka OCA, mediana (IQR) [lata]		5 (5;5)
Fotostaza alkaiczna, mediana (IQR)	[U/L]	244 (204;361)
	x GGN	2,1 (1,8;2,9)
AIAT, mediana (IQR)	[U/L]	47 (31;74)
	x GGN	1,4 (0,9;2,1)
AspAT, mediana (IQR)	[U/L]	44 (33;64)
	x GGN	1,4 (1;2)
Bilirubina, mediana (IQR)	[mg/dL]	0,7 (0,5;1,1)
	x GGN	0,6 (0,5;0,9)
Liczba płytek krwi, mediana (IQR)	×10 ⁹ komórek/μl	228,5 (164;300,8)
	x DGN	1,4 (0,8-2)
INR, mediana (IQR)		1 (0,9;1)
Albuminy, mediana (IQR)	[g/dl]	4,2 (4;4,4)
	x DGN	1,2 (1,1;1,3)
IgG, mediana (IQR) [mg/dl]		1315,5 (1142,5-1549,8)
IgM, mediana (IQR) [mg/dl]		335 (226;452)
Cholesterol, mediana (IQR) [mg/dl]		225 (196;260)
Trójglicerydy, mediana (IQR) [mg/dl]		91 (68;125)
Przejęciowa elastografia, mediana (IQR) [kPa]		7,9 (6,5-11,3)
MELD, mediana (IQR)		6 (6;7)
Wynik GLOBE, mediana (IQR)		0,3 (-0,4 ; 0,9)

Gomez 2021		
Ryzyko PBC w skali GLOBE, mediana (IQR)	3 lata	1 (0,9;1)
	5 lat	0,9 (0,8;1)
	10 lat	0,8 (0,6;0,9)
	15 lat	0,7 (0,5;0,8)
APRI, mediana (IQR)		0,6 (0,4;1)
FIB-4, mediana (IQR)		1,6 (1,1;2,5)
UK PBC, mediana (IQR)	5 lat	2,1 (1,1;3,9)
	10 lat	6,9 (3,7;12,6)
	15 lat	12,5 (6,8;22,2)
Czas trwania obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		12,3 (6,9;16,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: OCA w dawce 5 mg. Dawkę OCA zwiększono do 10 mg u 31 chorych: u 12 po 6 miesiącach i u 19 po 12 miesiącach.</p> <p>Leczenie wspomagające: 20% chorych otrzymywało fibraty w skojarzeniu z UDCA i OCA.</p> <p>Leczenie świadczyło obejmowało cholestyraminę (69%), leki przeciwhistaminowe (11,9%), bezafibrat (7,1%), naltrekson (4,8%), sertralinę (2,4%) oraz stosowane miejscowo maść kalaminową, kremy nawilżające i krem z pramoksyną (4,8%). Ponadto we wszystkich przypadkach nastąpiło zmniejszenie dawki OCA przed ostatecznym odstawieniem leku.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik w skali GLOBE oraz UK-PBC; ⊗ Drugorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami <i>POISE</i> (uzyskanie następujących wartości aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN) oraz z kryteriami paryskimi II (aktywność ALP ≤1,5 x GGN, aktywność AspAT ≤1,5 x GGN i stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN); ⊗ zmiana stężenia ALP, bilirubina, AIAT, AspAT; ⊗ zmiany w FIB-4 i APRI; ⊗ Profil bezpieczeństwa. 		

Badanie Roberts 2020

Roberts 2020
METODYKA

Roberts 2020

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe;

Przydział chorych do grupy: Do badania włączono dorosłych chorych, u których rozpoznano pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych na podstawie przyjętych wytycznych międzynarodowych, a następnie rozpoczęto stosowanie OCA na podstawie oceny ryzyka przez leczących hepatologów. Chorzy byli stratyfikowani na podstawie tego, czy spełniali kryteria włączenia do badania *POISE* w momencie rozpoczęcia leczenia OCA oraz na podstawie pomiaru sztywności wątroby (LSM, ang. *liver stiffness measurements*), wskazującej na marskość wątroby;

Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia w opisie badania, że chorzy byli włączani kolejno)

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 26 (24,07%) z 108 chorych, w tym: 18 (69,23 %) chorych ze względu na brak postępu w zatwierdzeniu uczestnictwa, 5 (19,23%) w związku z ochroną danych poufnych oraz 3 (11,54%) w związku z brakiem dostępu; wśród 82 chorych, którym podano OCA 18 (21,95%) chorych wykluczono, ze względu na uczestnictwo w uprzednio prowadzonym badaniu klinicznym;

Klasyfikacja AOTMiT: III E;

Sponsor: Canadian Liver Foundation, Intercept Pharma Canada Inc., Toronto General and Western Hospital Foundation;

Liczba ośrodków: 2 (Toronto, Montreal);

Okres obserwacji: sierpień 2017 r. - czerwiec 2019 r., mediana 13,1 miesiąca (zakres 0,5-22,5);

Analiza statystyczna: W celu określenia wpływu terapii OCA na parametry biochemiczne w czasie zastosowano modele regresji jedno- i wieloczynnikowej z losowymi punktami przecięcia i losowymi nachyleniami. W celu wyeliminowania potencjalnego błędu spowodowanego brakiem pomiarów przeprowadzono ocenę najwyższego prawdopodobieństwa z zastosowaniem metody ograniczonej największej wiarygodności. W celu porównania zmian biochemii surowicy w czasie przeprowadzono analizę regresji liniowej z zastosowaniem modelu efektów mieszanych oraz uwzględnieniem kryteriów włączenia do badania *POISE*. Testy statystyczne przeprowadzono na poziomie $\alpha=0,05$.

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ dorośli chorzy;
- ⊗ rozpoznane pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych, na podstawie międzynarodowych wytycznych oraz oceny medycznej;
- ⊗ brak leczenia OCA w momencie rozpoczęcia badania;
- ⊗ przyjmowanie UDCA, w dawce zależnej od wagi.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (kwas obetycholowy)
Liczba chorych	64
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia OCA, średnia (SD) [lata]	54,6 (8,2)
Kobiety, n (%)	61 (95,3)
Rasa biała, n (%)	57 (89,1)
Obecność przeciwciał antymitochondrialnych, n (%)	58 (90,6)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, n (%)	4 (6,3)
Wcześniejsze leczenie UDCA, n (%)	61 (95, 3)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [miesiące]	132 (75,0)
Czas leczenia UDCA, średnia (SD) [miesiące]	116 (75,0)

Roberts 2020			
Czas leczenia OCA, mediana (IQR) [miesiące]		13,1 (5,4-18,5)	
Wynik biochemiczny surowicy*#, mediana (IQR)	ALP, U/l	250 (203-350)	
	AIAT, U/l	48 (37-64)	
	AspAT, U/l	46 (36-63)	
	Bilirubina całkowita, µmol/l	13 (10-18)	
	Płytki krwi, ×10 ⁹ /l	225 (148-255)	
	Albuminy, g/l	41 (39-43)	
	IgM, g/l	3,0 (2,3-4,8)	
	GGT, U/l	217 (154-364)	
Wynik GLOBE, mediana (IQR)		0,63 (0,06-1,17)	
Przewidywane prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby, mediana (%)		10-letnie	72,5
		Dopasowane do wieku	92,1
Sztynność wątroby‡	kPa, mediana (IQR)		10,7 (8,0-16,3)
	≥16.9 kPa, n/N (%)		14/59 (24,0)
Spełnienie kryteriów POISE*, n (%)			44 (68,8)
Spełnione kryteria odpowiedzi biochemicznej, n (%)		Paryskie II	7 (10,9)
		Toronto	23 (35,9)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: OCA w dawce 5 mg; zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg po 6 miesiącach leczenia zaplanowano dla wszystkich chorych, którzy nie osiągnęli pierwszorzędnego punktu końcowego POISE w 6-miesięcznym punkcie czasowym i tolerowali leczenie. Ponadto, dawki dostosowywano do 5 mg tygodniowo u chorych z marskością wątroby stopnia B/C w skali Childa-Pugha.</p> <p>Redukcja dawki z 5 mg/dobę do 5 mg/tydzień miała miejsce u 3 chorych, z 10 mg/dobę do 5 mg/tydzień u 7 chorych, a z 10 mg/dobę do naprzemiennie stosowanych 10 i 5 mg/dobę u 1 chorego.</p> <p>Dawki OCA dla 36 chorych, którzy byli leczeni przez co najmniej 12 miesięcy, były następujące: 17 (47%) chorych przyjmowało 10 mg dziennie, 15 (42%) 5 mg dziennie, 2 (5,6%) 5 mg i 10 mg dziennie na zmianę, 1 (2,8%) 5 mg dwa razy w tygodniu i 1 (2,8%) 5 mg tygodniowo.</p> <p>Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy tolerujący UDCA w momencie rozpoczęcia badania otrzymywali stabilną, dostosowaną do masy ciała dawkę UDCA,</p> <p>W przypadku wystąpienia świądu stosowano indywidualne podejście do leczenia. Zmniejszano dawkę i/lub skracano odstępy między dawkami, po których zazwyczaj następowała eskalacja schematu przeciwświądowego (stosowano żywice jonowymiennie, ryfampicynę, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i/lub gabapentynę) lub przerwę w farmakoterapii przeciwświądowej.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana ALP, GGT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami POISE (uzyskanie następujących wartości aktywność ALP <1,67 x GGN, redukcja aktywności ALP o co najmniej 15% oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≤GGN) ⊗ zmiany AIAT, AspAT, IgM, płytek krwi i albuminy ⊗ Profil bezpieczeństwa. 			

*jeden chory nie miał żadnych dostępnych danych biochemicznych w momencie rozpoczęcia leczenia OCA i został wykluczony z analiz biochemicznych i stratyfikacji *POISE*;

#U 50 (78%) chorych dostępne były wyniki badań biochemicznych surowicy w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia. W przypadku pozostałych osób wykorzystano najbardziej aktualne wyniki biochemiczne z okresu do 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Dane dotyczące IgM nie były dostępne w przypadku 13 (20%) chorych, w związku z czym wykorzystano dane z okresu do 1 roku przed rozpoczęciem leczenia. Dane dotyczące GGT nie były dostępne dla 14 (22%) chorych. Dane dotyczące AST nie były dostępne dla 5 (8%) chorych;

‡Dane dotyczące sztywności wątroby dla okresu 1 roku przed rozpoczęciem stosowania OCA były dostępne dla 54 (84%) chorych, a u 5 (7,8%) dodatkowych chorych po rozpoczęciu stosowania OCA stwierdzono wartości <16,9 kPa.

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 72.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Ali 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ali A.H., Lindor K.D., <i>Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016, 17 (13): 1809-1815
Bahar 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bahar R., Wong K.A., Liu C.H., Bowlus C.L., <i>Update on new drugs and those in development for the treatment of primary biliary cholangitis</i> , Gastroenterology and Hepatology 2018, 14 (3): 154-163
Bowlus 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bowlus C.L., <i>Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis in adult patients: Clinical utility and patient selection</i> , Hepatic Medicine: Evidence and Research 2016, 8: 89-95
Carbone 2018	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .	Carbone M., Harms M.H., Lammers W.J. i in., <i>Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis</i> , Hepatology Communications 2018, 2 (6): 683-692
Danford 2019	Niewłaściwa metodyka	Celem przeglądu była ocena wpływu interwencji na osteoporozę w przebiegu PBC (a nie na samo leczenie PBC).	Danford CJ, Ezaz G, Trivedi HD, Tapper EB, Bonder A. The Pharmacologic Management of Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Densitom. 2020 Apr-Jun;23(2):223-236.
Eaton 2019	Niewłaściwa metodyka.	Komentarz do badania.	Eaton J., Gores G., <i>Long-term outcomes with obeticholic acid in primary biliary cholangitis: reassuring, but still an itch we need to scratch</i> , Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;4(6): 417-418
Eaton 2020	Niewłaściwa metodyka	Seria przypadków. Wyniki przedstawiono dla mniej niż 10 chorych.	Eaton JE, Vuppalachchi R, Reddy R, Sathapathy S, Ali B, Kamath PS. Liver Injury in Patients With Cholestatic Liver Disease Treated With Obeticholic Acid. Hepatology. 2020 Apr;71(4):1511-1514.
Erlinger 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Erlinger S., <i>Obeticholic acid in primary biliary cholangitis</i> , Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2017, 41 (1): 3-5
Floreani 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Floreani A., Sun Y., Zou Z.S. i in., <i>Proposed therapies in primary biliary cholangitis</i> , Expert Review of Gastroenterology and Hepatology 2016, 10 (3): 371-382

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Floreani 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Floreani A., Mangini C., <i>Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy</i> , European Journal of Internal Medicine 2018, 47: 1-5
Floreani 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Floreani A., De Martin S., Ikeura T., Okazaki K. Gut microbial profiling as a therapeutic and diagnostic target for managing primary biliary cholangitis. Expert Opinion on Orphan Drugs 2020 8:12 (507-514).
Gerken 2017	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku niemieckim.	Gerken G., Nitschmann S., <i>Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: PBC OCA international study of efficacy (POISE)</i> , Der Internist 2017, 58 (2): 202-204
Goet 2018	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do wytycznych.	Goet J.C.; Hirschfield G.M., <i>Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines</i> , Frontline Gastroenterology 2018, (no pagination)
Goldstein 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Goldstein J.; Levy C., Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases, Liver International 2018, 38 (9) (pp 1520-1535)
Gossard 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gossard A.A., Lindor K.D., <i>Current and promising therapy for primary biliary cholangitis.</i> , Expert Opin Pharmacother. 2019 Jun; 20(9): 1161-1167
Harms 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Harms M.H.; van Buuren H.R.; van der Meer A.J., <i>Improving prognosis in primary biliary cholangitis - Therapeutic options and strategy</i> . Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology 2018, 34-35 (pp 85-94)
Harms 2020	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .	Harms MH, Hirschfield GM, Floreani A, Mayo MJ, Parés A, Liberman A, Malecha ES, Pencek R, MacConell L, Hansen BE(2). Obeticholic acid is associated with improvements in AST-to-platelet ratio index and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis. JHEP Rep. 2020 Sep 29;3(1):100191.
Jansen 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Jansen P.L.M., <i>New therapies target the toxic consequences of cholestatic liver disease</i> , Expert Review of Gastroenterology and Hepatology 2018, 12 (3): 277-285
Jhaveri 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Jhaveri M.A., Kowdley K.V., <i>New developments in the treatment of primary biliary cholangitis – Role of obeticholic acid</i> , Therapeutics and Clinical Risk Management 2017, 13: 1053-1060
John 2021	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z marskością wątroby, która stanowi kryterium wykluczające leczenie OCA zgodnie z	John B.V., Schwartz K., Levy C. i in., Impact of Obeticholic acid Exposure on Decompensation and Mortality in Primary Biliary Cholangitis and Cirrhosis. Hepatol Commun. 2021 May 6;5(8):1426-1436. doi: 10.1002/hep4.1720

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		zapisami programu lekowego.	
Jones 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Jones D.E.J., <i>Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis</i> , Expert Review of Gastroenterology and Hepatology 2016, 10 (10): 1091-1099
Kjaergaard 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie <i>cross-over</i> . Wyniki przedstawiono dla mniej niż 10 chorych.	Kjærgaard K, Frisch K, Sørensen M, Munk OL, Hofmann AF, Horsager J, Schacht AC, Erickson M, Shapiro D, Keiding S. Obeticholic acid improves hepatic bile acid excretion in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2021 Jan;74(1):58-65.
Lee 2019	Niewłaściwa metodyka	Celem przeglądu była ocena wpływu interwencji na zmęczenie w przebiegu PBC (a nie na samo leczenie PBC)	Lee J.Y., Danford C.J., Trivedi H.D., i in., <i>Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Dig Dis Sci. 2019
Leung 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Leung KK, Deeb M, Hirschfield GM. Review article: pathophysiology and management of primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Oct;52(7):1150-1164.
Manne 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Manne V., Kowdley KV., <i>Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: where we stand.</i> , Curr Opin Gastroenterol. 2019 May;35(3):191-196
Martínez 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Martínez J., Aguilera L., Albillos A., <i>Risk stratification and treatment of primary biliary cholangitis</i> , Rev Esp Enferm Dig. 2019 Jan;111 (1): 63-70
Namisaki 2020	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie uwzględniono badania dla UDCA.	Namisaki T., Fujinaga Y., Moriya K., Yoshiji H. The association of histological progression with biochemical response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Hepatology Research 2021 51:1 (31-38).
Onofrio 2019	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Onofrio F.Q., Hirschfield G.M., Gulamhusein A.F., <i>A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist.</i> , Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 Mar; 15(3):145-154
Pares 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Parés A., <i>Novel Treatment Strategies for Primary biliary cholangitis</i> , Seminars in Liver Disease 2017, 37 (1): 60-72
Pares 2020	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> .	Parés A, Shiffman M, Vargas V, Invernizzi P, Malecha ES, Liberman A, MacConell L, Hirschfield G. Reduction and stabilization of bilirubin with obeticholic acid treatment in patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2020 May;40(5):1121-1129.
Phaw 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Phaw NA, Dyson JK Jones DEmerging drugs for the treatment of primary biliary cholangitis.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Expert Opin Emerg Drugs. 2020 Jun;25(2):101-112.
Reig 2021	Niewłaściwa interwencja	Nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań. W badaniu stosowano następujące terapie: OCA, OCA+fibraty, fibraty.	Reig A, Álvarez-Navascués C, Vergara M, Gómez-Domínguez E, Gallego-Moya A, Pérez-Medrano IM, Fábrega E, i in. Obeticholic Acid and Fibrates in Primary Biliary Cholangitis: Comparative Effects in a Multicentric Observational Study. Am J Gastroenterol. 2021 Nov 1;116(11):2250-2257.
Quigley 2018	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku	Quigley G., Al Ani M., Nadir A., <i>Occurrence of Jaundice Following Simultaneous Ursodeoxycholic Acid Cessation and Obeticholic acid Initiation</i> , Digestive Diseases and Sciences 2018, 63 (2): 529-532
Sara 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku hiszpańskim.	Sara H.R., Pilar D.R.M., Estefania B.G., Javier M.A., Andrés P.H.F. Real-world results of the use of obeticholic acid in the treatment of primary biliary cholangitis. European Journal of Clinical Pharmacy 2021 23:2 (83-88)
Shah 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar;5(3):306-315.
Silveira 2014	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Silveira M.G., Lindor K.D., <i>Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis</i> , Expert Opinion on Pharmacotherapy 2014, 15 (3): 365-372
Sivakumar 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sivakumar T, Kowdley KV. Anxiety and Depression in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Current Insights and Impact on Quality of Life. Hepat Med. 2021 Aug 28;13:83-92.
Smets 2021	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali leczenie skojarzone UDCA+OCA+fibraty.	Smets L, Verbeek J, Korf H, van der Merwe S, Nevens F. Improved Markers of Cholestatic Liver Injury in Patients With Primary Biliary Cholangitis Treated With Obeticholic Acid and Bezafibrate. Hepatology. 2021 Jun;73(6):2598-2600.
Smith 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Smith S.M., Pegram A.H., <i>Obeticholic acid: A Farnesoid X Receptor Agonist for Primary biliary cholangitis</i> , Journal of Pharmacy Technology 2017, 33 (2): 66-71
Soret 2021	Niewłaściwa interwencja	W badaniu chorzy stosowali leczenie skojarzone UDCA+OCA+fibraty.	Soret PA, Lam L, Carrat F, i in., Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021 May;53(10):1138-1146.
Wilde 2021	Niewłaściwa metodyka	Niewłaściwa metodyka Wyniki przedstawiono dla	Wilde AB, Lieb C, Leicht E, Greverath LM, Steinhagen LM, Wald de Chamorro N, Petersen J, Hofmann WP, Hinrichsen H,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		mniej niż 10 chorych stosujących OCA.	Heyne R, Berg T, Naumann U, Schwenzer J, Vermehren J, Geier A, Tacke F, Müller T. Real-World Clinical Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis-A Retrospective Multicentre Study from Germany. J Clin Med. 2021 Mar 4;10(5):1061.
Wong 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Wong K.A.; Bahar R.; Liu C.H. i in, Current Treatment Options for Primary Biliary Cholangitis, Clinics in Liver Disease. 22 (3) (pp 481-500), 2018

Skale oceny jakości badań

Tabela 73.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 74.
Skala AMSTAR 2

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

<5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
 ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
 ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 75.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 76.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 77.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE			
<i>Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</i>			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)

	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 78.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
	 (max. ****)

Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 79.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wysokie ryzyko błędu ⊕ Niskie ryzyko błędu ⊕ Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 80.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 81.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dichotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 82.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –							

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 83.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊗ metodyki badań 	Tak, rozdział 0 (0)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 0
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 0-0
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 0 (0)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 0, 0 i 0
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 0 i 0
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 0
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 0

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 0
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 0
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 0
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 0
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 0
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 0
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 0-0
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 0

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	34
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	41
Tabela 3. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy	43
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	49
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy dla badań obserwacyjnych	63
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>POISE</i>, <i>Hirschfield 2015</i> oraz <i>Kowdley 2018</i> wg zaleceń Cochrane	75
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	78
Tabela 8. Częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie badania <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiony)....	83
Tabela 9. Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych na podstawie badań <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i> (etap podwójnie zaślepiony)	86
Tabela 10. Częstość występowania zmian w aktywności ALP względem wartości początkowych na podstawie badania <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i> (etap podwójnie zaślepiony).....	87
Tabela 11. Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych na podstawie badań <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiony)	89
Tabela 12. Wartości parametrów biochemicznych na podstawie badania <i>Hirschfield 2015</i> (etap podwójnie zaślepiony).....	92

Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (złożone wskaźniki) na podstawie badań <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i> (etap podwójnie zaślepiiony) ..	94
Tabela 14. Zmiana wyników elastografii względem wartości początkowych na podstawie badania <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiiony) ..	98
Tabela 15. Zmiany w jakości życia na podstawie badania <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiiony).....	99
Tabela 16. Zmiana w ocenie świądu na podstawie badania <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiiony) ..	100
Tabela 17. Zmiana stadium włóknienia wątroby według kryteriów z badania <i>POISE</i> względem wartości początkowych ..	101
Tabela 18. Zmiana stadium choroby w skali Nakanuma względem wartości początkowych ..	102
Tabela 19. Zmiana w pozostałych parametrach histopatologicznych względem wartości początkowych ..	103
Tabela 20. Zmiana wyników badania morfometrycznego kolagenu względem wartości początkowych ..	104
Tabela 21. Zmiana parametrów biochemicznych względem wartości początkowych ..	105
Tabela 22. Częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego na podstawie badania <i>POISE</i> (etap przedłużony).....	107
Tabela 23. Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych na podstawie badań <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i> (etap przedłużony) ..	109
Tabela 24. Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych na podstawie badań <i>POISE</i> i <i>Hirschfield 2015</i> (etap przedłużony) ..	110

Tabela 25. Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w czasie maksymalnie 10 lat względem wartości początkowych podstawie badania <i>POISE</i>	112
Tabela 26. Zmiana aktywności ALP na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony).....	114
Tabela 27. Częstość występowania zmian w aktywności ALP na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony)	115
Tabela 28. Zmiana aktywności parametrów biochemicznych na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony)	116
Tabela 29. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (złożone wskaźniki) na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony).....	117
Tabela 30. Częstość występowania zmian jakości życia na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony)	118
Tabela 31. Zmiana aktywności parametrów biochemicznych na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap przedłużony).....	120
Tabela 32. Częstość występowania złożonego punktu końcowego według kryteriów z badania <i>POISE</i>.....	124
Tabela 33. Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych	126
Tabela 34. Zmiana aktywności ALP względem wartości początkowych.....	126
Tabela 35. Częstość występowania zmian w aktywności ALP	128
Tabela 36. Zmiana aktywności AIAT i stężenia bilirubiny względem wartości początkowych	129
Tabela 37. Zmiana aktywności parametrów biochemicznych względem wartości początkowych	130

Tabela 38. Zmiany w zastępczych markerach zwłóknienia względem wartości początkowych	132
Tabela 39. Częstość występowania zmian w stężeniu bilirubiny względem wartości początkowych	133
Tabela 40 Częstość występowania zmian w stężeniu bilirubiny względem wartości początkowych	133
Tabela 41. Częstość występowania złożonego punktu końcowego	134
Tabela 42. Zmiana wyników elastografii względem wartości początkowych.....	135
Tabela 43. Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby względem wartości początkowych	136
Tabela 44. Zmiana wyniku w skali MELD wartości początkowych	136
Tabela 45. Częstość występowania zgonów na podstawie badań POISE i <i>Hirschfield 2015</i>	137
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie/prawdopodobnie związanych z badanym lekiem na podstawie badania <i>Hirschfield 2015</i>	138
Tabela 47. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania POISE i <i>Hirschfield 2015</i>	139
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania POISE i <i>Hirschfield 2015</i>	150
Tabela 49. Zmiana w ocenie świądu na podstawie badania <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiiony)	158
Tabela 50. Częstość występowania zgonów na podstawie badań POISE	160
Tabela 51. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>POISE</i> (etap podwójnie zaślepiiony)	161

Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań POISE (etap podwójnie zaślepiiony) i <i>Hirschfield 2015</i>	165
Tabela 53. Ocena świądu na podstawie badania <i>POISE</i> (etap przedłużony).....	168
Tabela 54. Zmiana masy ciała względem wartości początkowych na podstawie badania <i>POISE</i> (etap przedłużony)	169
Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony).....	170
Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony)	172
Tabela 57. Zmiana w ocenie świądu na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap podwójnie zaślepiiony).....	174
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Kowdley 2018</i> (etap przedłużony).....	175
Tabela 59. Redukcja dawki w badaniu Roberts 2020	177
Tabela 60. Częstość występowania zgonów	177
Tabela 61. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	178
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	178
Tabela 63. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	180
Tabela 64. Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Ocaliva®	183
Tabela 65. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ocaliva®	193
Tabela 66. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ocaliva®	195

Tabela 67	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kwasu obetycholowego w populacji docelowej.....	214
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	217
Tabela 69.	Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	218
Tabela 70.	Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania kwasu obetycholowego u chorych na PBC.....	219
Tabela 71.	Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	222
Tabela 72.	Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	246
Tabela 73.	Kryteria Cook.....	251
Tabela 74.	Skala AMSTAR 2.....	251
Tabela 75.	Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	252
Tabela 76.	Ocena jakości danych wg skali NICE.....	252
Tabela 77.	Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	253
Tabela 78.	Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	254
Tabela 79.	Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	256
Tabela 80.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹.....	257
Tabela 81.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	259
Tabela 82.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	259
Tabela 83.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	260

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji37

Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AASLD 2018	AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases, Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.30145 (data dostępu: 16.01.2019)
ACRO 2017	ACROBiosystems. 2017, https://www.acrobiosystems.com/C32-Download-Brochures.html (data dostępu: 03.08.2022 r.)
Almpanis 2016	Almpanis Z, Demonakou M, Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis: "Something old, something new...". <i>Ann Gastroenterol.</i> 2016;29(4):445-453
AMSTAR 2	Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008 (data dostępu: 22.01.2019 r.)
APD	Analiza problemu decyzyjnego, Ocaliva® (kwas obetycholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
CADTH 2017	CADTH, Obetichlic Acid (Ocaliva®) For the treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults with an inadequate response to UDCA or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA, Clinical Review Reports 2017, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0509_Ocaliva_CL_Report_e.pdf (data dostępu: 24.01.2019 r.)
Carbone 2016	Carbone M., Ronca V., Bruno S. i in., Toward precision medicine in primary biliary cholangitis, <i>Digestive and Liver Disease</i> 2016, 48(8): 843-850
Carey 2015	Carey E. J., Ali A. H., Lindor K. D., Primary biliary cirrhosis, <i>The Lancet</i> 2015, 386(10003): 1565-1575
ChPL Ocaliva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocaliva®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ocaliva-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.01.2019 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
Corpechot 2012	Corpechot Ch., Carrat F., Poujol-Robert A. i in., Noninvasive Elastography-Based Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis 2012, 56(1): 198-208
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: : November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 29.01.2019 r.)
EASL 2017	EASL, European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis, <i>Journal of Hematology</i> 2017, 67: 145-172
Ehklen 2016	Ehklen H., Wroblewski R., Corpechot Ch. i in., Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis, <i>PLoS ONE</i> 11(10) https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0164224 (data dostępu: 29.01.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2016	FDA, Food and Drug Administration, FDA approves Ocaliva® for rate, chronic liver disease, https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm (data dostępu: 24.01.2019 r.)
Higgins 2011	Higgins J. P. T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 02.01.2019 r.)
Invernizzi 2017	Invernizzi P., Floreani A., Carbone M. i in., Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease, <i>Digestive and Liver Disease</i> 2017, 49: 841–846
Ito 2020	Ito T, Ishigami M, Morooka H. i in., The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. <i>Sci Rep.</i> 2020 Oct 20;10(1):17812. doi: 10.1038/s41598-020-74732-3. PMID: 33082429; PMCID: PMC7576583.
Jacoby 2005	Jacoby A., Rannard A., Buck D. i in., Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related, <i>Gut</i> 2005, 54:1622-1629
Jadad 1996	Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12
Kouroumalis 2018	Kouroumalis E, Samonakis D, Voumvouraki A. Biomarkers for primary biliary cholangitis: current perspectives. <i>HMER.</i> 2018;10:43–53.
Kumagi 2010	Kumagi T, Guindi M, Fischer SE. i in. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2010;105(10):2186–94, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502446/ (data dostępu: 04.08.2022 r.)
Kwon 2015	Kwon JH, Jang JW, Kim YW i in. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. <i>BMC Gastroenterology.</i> 2015;15(1):146.
Lammers 2014	Lammers W. J., van Buuren H. R., Hirschfield G. i in., Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis, <i>Gastroenterology</i> 2014, 147(6): 1338-1349
Liu 2012	Liu 2012: 1. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. <i>Biomark Insights.</i> 2012;7:105–17.
Maeda 2019	Maeda T, Kanzaki H, Chiba T. i in. Serum fibroblast growth factor 19 serves as a potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma. <i>BMC Cancer.</i> 2019;19(1):1088.
Mohamed 2022	Mohamed GA, Nashaat EH, Fawzy HM i in. Assessment of fibroblast growth factor 19 as a non-invasive serum marker for hepatocellular carcinoma. <i>World J Hepatol.</i> 2022;14(3):623–33.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 09.10.2018 r.)
Nakanuma 2010	Nakanuma Y, Zen Y, Harada K. i in. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. <i>Pathol Int.</i> 2010;60(3):167-74
NICE 2016	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/documents/committee-papers (data dostępu: 24.01.2019 r.)
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 23.01.2019 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Samsa 1999	Samsa G., Edelman D., Rothman M. L. i in., Determining Clinically Important Differences in health Status Measures A General Approach with Illustration to the Health Utilities Index Mark II, <i>Pharmacoeconomics</i> 1999, 15(2): 141-155
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systemic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>BMJ</i> 2017, 358: j4008: 1-8
Siemens Healthcare 2021	Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2021, Literature Compendium Volume I, The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Blood Test
Skubała 2014	Skubała A., Piekarska A., Strycharz-Żak M., Pierwotna marskość wątroby, <i>Hepatologia</i> 2014, 14: 34-43
Tarrant 2017	Tarrant J. Emerging Translatable Safety Biomarkers. <i>Comprehensive Medicinal Chemistry III</i> . Oxford: Elsevier; 2017 . s. 255–84. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012409547212387X (data dostępu: 2.08.2022 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Bowlus 2020	Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE. i in. Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> .18(5):1170-1178.e6.
D'Amato 2021	D'Amato D, Vincentis AD, Malinverno F. i in. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis. <i>JHEPReport</i> ;3(2)
Gao 2021	Gao Y, Li L, Li B i in. Response Rate and Impact on Lipid Profiles of Obeticholic Acid Treatment for Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis. <i>Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> ;2021:e8829510.
Gomez 2021	Gomez E, Garcia Buey L, Molina E. i in. Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicentre cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 2021;53(4):519–30.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Hirschfield 2015	Hirschfield G. M., Mason A., Luketic V. i in., Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid, <i>Gastroenterology</i> 2015, 148: 751-761
Kowdley 2018	Kowdley K. V., Luketic V., Chapman R. i in., A Randomized Trial of Obeticholic Acid Monotherapy in Patients With Primary Biliary Cholangitis, <i>Hepatology</i> 2018, 67: 1890-1902
Kulkarni 2021	Kulkarni AV, Tevethia HV, Arab JP. i in. Efficacy and safety of obeticholic acid in liver disease—A systematic review and meta-analysis. <i>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</i> . 2021;45(3):101675.
Li 2020	Li X, Liao M, Pan Q. i in. Combination therapy of obeticholic acid and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis who respond incompletely to ursodeoxycholic acid: a systematic review. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2020;32(9):1116–22.
Nevens 2016	Nevens F., Andreone P., Mazzella G. i in., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis, <i>N Engl J Med</i> 2016, 375: 631-43
Roberts 2020	Roberts SB, Ismail M, Kanagalingam G. i in. Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis. <i>Hepatology Communications</i> . 2020;4(9):1332–45.
Trauner 2019	Trauner M., Nevens F., Shiffman M.L. i in., Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study., <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> . 2019 Jun; 4(6): 445-453
Saffioti 2017	Saffioti F., Gurusamy K. S., Eusebi L. H. i in., Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, 3: 1-233
Suraweera 2017	Suraweera D., Rahal H., Jimenez M. i in., Treatment of Primary Cholangitis Non-responders: A systematic Review, <i>Liver International</i> 2017, 37(12): 1877-1886
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2022	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 06.06.2022 r.)
EMA 2016	European Medicines Agency, Assessment reports Ocaliva®, https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ocaliva-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 30.05.2019 r.)
EMA 2022	European Medicines Agency, Ocaliva® (obeticholic acid): New contraindication for the treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in patients with decompensated liver cirrhosis or a history of prior hepatic decompensation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-ocaliva-obeticholic-acid-new-contraindication_en.pdf , (data dostępu: 4.08.2022 r.)
EMA RMP 2021	European Medicines Agency, Summary of risk management plan for OCALIVA (obeticholic acid), https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ocaliva-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf , (data dostępu: 4.08.2022 r.)
FDA 2018	FDA, Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information Ocaliva® https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207999s003lbl.pdf (data dostępu: 30.05.2019 r.)
FDA DSC 2017	FDA Drug Safety Communication, A warns about serious liver injury with Ocaliva (obeticholic acid) for rare chronic liver disease, https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM576880.pdf (data dostępu: 30.05.2019 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA DSC 2018	FDA Drug Safety Communication, FDA adds Boxed Warning to highlight correct dosing of Ocaliva (obeticholic acid) for patients with a rare chronic liver disease, https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM594874.pdf (data dostępu: 30.05.2019 r.)
FDA DSC 2021	FDA Drug Safety Communication. Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva (obeticholic acid) in primary biliary cholangitis (PBC) patients with advanced cirrhosis, https://www.fda.gov/media/149516/download , (data dostępu: 4.08.2022 r.)
PRAC 2018	PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the meeting 08-11 January 2018, https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (data dostępu: 30.05.2019 r.)
URPLWMIPB 2022	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ocaliva® (kwas obetycholowy): Nowe przeciwwskazanie w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) u pacjentów ze zdekompenowaną marskością wątroby lub dekompenacją wątroby w wywiadzie, https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Ocaliva%2009.06.2022.pdf , (data dostępu: 4.08.2022 r.)
WHO UMC 2022	Dane zgłoszone do centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, https://www.who-umc.org/ (data dostępu: 06.06.2022 r.)