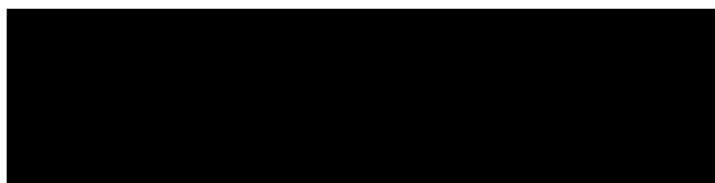


**Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu
zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych
związanych z mukowiscydozą
oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości
wątroby w początkowym stadium choroby**

Uzupełnienie



Warszawa
sierpień 2015

Spis treści

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	5
3 Uwaga nr 3	6
4 Uwagi nr 4	7
5 Uwaga nr 5	11
6 Uwaga nr 6	17
7 Uwaga nr 7	17
Spis tabel.....	19
Piśmiennictwo	20

1 Uwaga nr 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia. W wyniku przeprowadzonego w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wyszukiwania własnego zidentyfikowano 1 badanie, które spełnia kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badanie Senior 1991 (§ 4. ust. 3 pkt 2 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań).

Podane referencje badania Senior 1991 nie są indeksowane w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *the Cochrane Library*. Tym samym nie zostały zidentyfikowane podczas przeglądu. Publikacje zostały identyfikowane w opracowaniu wtórnym Rudic 2012¹ i najprawdopodobniej mają charakter wyłącznie doniesień konferencyjnych. Zgodnie z kryteriami wykluczenia, z analizy wykluczono badania ze względu na brak dostępnej publikacji pełnotekstowej. Badanie Senior 1991 nie zostało zatem uwzględnione w części właściwej *Analizy klinicznej*, nie mniej jednak jego wyniki uwzględniono w ramach opisu opracowań wtórnych (opis metaanaliz z uwzględnieniem badania Senior 1991 w opracowaniu wtórnym Rudic 2012).

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie raportowane wyniki badania Senior 1991 uwzględnione w opracowaniu wtórnym Rudic 2012.

Tab. 1. Wyniki badania Senior 1991 uwzględnione w opracowaniu wtórnych Rudic 2012.

Punkt końcowy	UDCA, n/N	PLA, n/N	RR [95%CI]	P
Zgon	1/9	0/10	3,30 [0,15; 72,08]	ns
Przeszczep wątroby	1/9	0/10	3,30 [0,15; 72,08]	ns
Zgon lub przeszczep wątroby	2/9	0/10	5,50 [0,30; 101,28]	ns
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/9	0/10	5,50 [0,30; 101,28]	ns

2 Uwaga nr 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Kryterium selekcji jest szersze niż wnioskowane, ponieważ dotyczy całej populacji chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby i chorych z mukowiscydozą (§ 4. ust. 2 pkt 1 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań).

W ramach *Analizy klinicznej* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu ursodeoksycholowego w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium. **Analizowane wskazanie jest zatem szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego ze względu na brak ograniczeń wiekowych w populacji chorych z mukowiscydozą.**

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji chorych:

- z pierwotną żółciową marskością wątroby;
- z mukowiscydozą.

Ze względu na brak jednoznacznej definicji początkowego stadium choroby, do analizy włączono badania niezależnie od stadium pierwotnej żółciowej marskości wątroby, natomiast ze względu na spodziewaną niewielką liczbę dowodów naukowych w mukowiscydozie, a także niewielką populację chorych (cechy choroby sieroczej), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego (mukowiscydoza ma cechy choroby sieroczej), w analizie nie ograniczono się do badań w których kryterium włączenia były uwzględnione zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych. W populacji chorych z mukowiscydozą nie ograniczono się do chorych w wieku 6-18 lat, co wynika ze wskazania refundacyjnego, które jest szersze niż wskazanie rejestracyjne. Brak dodatkowych ograniczeń kryteriów włączenia badań dotyczących populacji pozwala na szerszą ocenę zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego. W kontekście specyfiki schorzenia szersze przedstawienie danych klinicznych nie powinno być interpretowane jako istotne ograniczenie analizy.



3 Uwaga nr 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wskazano postaci substancji czynnej dla interwencji (§ 4. ust. 2 pkt 2 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań).

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań w których ocenianą interwencją był kwas ursodeoksycholowy niezależnie od dawkowania (ze względu na wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego elastyczne dawkowanie oraz uzależnienie dawki od masy ciała chorego) oraz niezależnie od postaci leku.

4 Uwagi nr 4

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu. Przykładowo w opisie punktów końcowych dla badania Hwang 1993 nie uwzględniono punktu końcowego dotyczącego liczby zgonów (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Tab. 2. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Punkty końcowe
PBC	
Battezzati 1993	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• stężenie bilirubiny;• ocena intensywności świądu;• ocena aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza);• ocena parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, standardowe testy czynności wątroby, ocena przeciwciał przeciwmitchondrialnych, stężenie lipidów, albumin, globuliny i immunoglobulin w osoczu, czas protrombinowy, stężenie kreatyniny, mocznika, prealbuminy, kwasów żółciowych i peptydu prokolagenu typu III w osoczu).
Combes 1995	<ul style="list-style-type: none">• niepowodzenie leczenia: zgon przed przeszczepem; przeszczep wątroby; krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa (kiedy nie występowała w momencie włączenia do badania); rozwój żyłaków przełyku; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania);• poziom markerów cholestazy (stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferaza w surowicy) i aminotransferaz;• analiza histologiczna wątroby;• stężenie kwasów żółciowych.
Eriksson 1997	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• przeżycie bez przeszczepu wątroby;• parametry biochemiczne (bilirubina całkowita, aminotransferazy, fosfataza alkaliczna, γ-glutamylotransferaza, albumina, immunoglobuliny, czynniki krzepnięcia, cholesterol, trójglicerydy, kreatynina, α-fetoproteina, kwasy żółciowe);• analiza histologiczna wątroby;



Badanie	Punkty końcowe
Heathcote 1994	<ul style="list-style-type: none">• ocena nasilenia objawów choroby (świąd, zmęczenie, wodobrzusze, żółtaczka).• zgon lub konieczność przeszczepu wątroby;• parametry biochemiczne (poziom bilirubiny);• poziom markerów cholestazy w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, cholesterol);• poziom immunoglobulin;• analiza kwasów żółciowych;• objawy choroby i analiza histologiczna wątroby.
Hwang 1993	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• przeszczep wątroby;• objawy kliniczne choroby;• parametry biochemiczne (poziom albuminy, bilirubiny, cholesterolu, fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz).
Leuschner 1989	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• analiza histologiczna wątroby;• ocena objawów choroby;• parametry laboratoryjne (w tym: poziom białych i czerwonych krwinek, aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, enzymów trzustkowych, cholesterolu, ocena czynników krzepnięcia, poziom immunoglobulin, analiza kwasów żółciowych)
Lindor 1994	<ul style="list-style-type: none">• czas do niepowodzenia leczenia (zgon; przeszczep wątroby; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; rozwój żylaków przełyku, wodobrzusza lub encefalopatii; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania);• objawy choroby;• ocena objawów choroby (w tym zmęczenia i świądu);• ocena stanu histologicznego;• parametry laboratoryjne (w tym stężenie bilirubiny, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, kwasów żółciowych);• schorzenia współistniejące.
Oka 1990	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• parametry laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie bilirubiny w surowicy, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgM i przeciwciał przeciwmitochondrialnych, kwasów żółciowych);• objawy choroby;• stężenie kwasów żółciowych w surowicy.
Papatheodoridis 2002	<ul style="list-style-type: none">• rozwój dekompensacji marskości wątroby (rozwój wodobrzusza, krwawienia z żylaków przełyku, encefalopatii wątrobowej lub zwiększenie stężenia

Badanie	Punkty końcowe
	<p>bilirubiny do >10 mg/dl);</p> <ul style="list-style-type: none">• przeszczep wątroby;• zgon związany z chorobami wątroby i zgon z pozostałych przyczyn;• przeżycie bez przeszczepu wątroby;• parametry laboratoryjne (badania czynności wątroby, czas protrombinowy, pełna morfologia krwi);• analiza histologiczna wątroby.
Pares 2000	<ul style="list-style-type: none">• czas do zgonu lub przeszczepu wątroby;• parametry kliniczne i biochemiczne:<ul style="list-style-type: none">○ odsetek występowania: wodobrzusza, encefalopatii, UGB, hepatomegalii i splenomegalii;○ ciężkość świądu, zmęczenia, przebarwień i krępek żółtych (żółtaków);○ stężenie bilirubiny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, ANA, SMA, hemoglobiny, płytek krwi;○ wskaźnik protrombinowy;• parametry histologiczne wątroby;• zdarzenia niepożądane.
Poupon 1991	<ul style="list-style-type: none">• niepowodzenie leczenia (podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 $\mu\text{mol/l}$ lub stężenie >200 $\mu\text{mol/l}$ w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 m-cy; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie zdarzeń niepożądanych);• parametry kliniczne i biochemiczne:<ul style="list-style-type: none">○ objawy choroby;○ stężenie bilirubiny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, gamma-globulin, kwasów żółciowych;○ wskaźnik protrombinowy;○ ocena ryzyka w skali Mayo;• parametry histologiczne wątroby;• przestrzeganie leczenia (ang. <i>compliance</i>);• schorzenia współistniejące.
Turner 1994	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• przeszczep wątroby;• ocena intensywności świądu;• objawy choroby;• parametry histologiczne wątroby;• niepowodzenie leczenia (konieczność przeszczepu wątroby, zgon);• parametry biochemiczne: poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy



Badanie	Punkty końcowe
	asparaginianowej, bilirubiny, albumin, immunoglobulin).
Vuoristo 1995	<ul style="list-style-type: none">• zgon;• przeszczep wątroby;• parametry laboratoryjne: badania czynności wątroby (stężenie albuminy, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, czas trombinowy), stężenie immunoglobulin, cholesterolu, trójglicerydów;• parametry histologiczne wątroby;• ocena świądu, zmęczenia, anoreksji i zdarzeń niepożądanych.
CFALD	
Colombo 1996	<ul style="list-style-type: none">• parametry klinicznie istotne i stan odżywienia (ocena wg skali Shwachmana-Kulczyckiego*, wydalanie tłuszczu w kale, poziom prealbuminy w surowicy, stężenie lipidów, czas protrombinowy, poziom kreatyniny w moczu);• aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna).
Merli 1994	<ul style="list-style-type: none">• parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby;• ocena stanu odżywienia – BMI, ocena fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia, ocena obwodu mięśni ramienia;• ocena składu kwasów żółciowych w żółci z dwunastnicy.
O'Brien 1992	<ul style="list-style-type: none">• parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna);• ocena funkcji badaniem scyntygraficznym ($^{4.99m}\text{Tc}$-DISIDA) i badaniem angiografii indocyjaninowej (ICG);• ocena stanu odżywienia – masa ciała, ocena fałdów skórnych.

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; Ig – immunoglobuliny; AMA – przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. *antimitochondrial autoantibodies*); ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *anti-nuclear antibodies*); SMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ang. *anti-smooth muscle antibodies*); * kwestionariusz obejmujący 4 kategorie: aktywności ogólnej, badanie przedmiotowe, stan odżywienia, RTG klatki piersiowej.

5 Uwaga nr 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. Analiza punktów końcowych zawartych w przeglądzie systematycznym Rudic 2012 wskazuje na liczne różnice, w porównaniu z AKL wnioskodawcy, w sprawozdawanych punktach końcowych, w tym dotyczących liczby zgonów (§ 4. ust. 3 pkt 6 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań).

Poniżej wymieniono wszystkie punkty końcowe oceniane w ramach *Analizy klinicznej* i stanowiące kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu w ramach parametrów skuteczności i bezpieczeństwa:

- Ocena skuteczności – pierwotna żółciowa marskość wątroby:
 - Zgon, n (odsetek)
 - Przeszczep wątroby, n (odsetek)
 - Zgon lub przeszczep wątroby, n (odsetek)
 - Zgon związany z chorobami wątroby, n (odsetek)
 - Zgon związany z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby, n (odsetek)
 - Zgon niezwiązany z chorobami wątroby, n (odsetek)
 - Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby, n (odsetek)
 - 5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)
 - 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)
 - Świąd, n (odsetek)
 - Pogorszenie stopnia świądu, n (odsetek)
 - Brak zmian stopnia świądu, n (odsetek)
 - Poprawa stopnia świądu, n (odsetek)
 - Zmęczenie, n (odsetek)
 - Pogorszenie stopnia zmęczenia, n (odsetek)
 - Brak zmian stopnia zmęczenia, n (odsetek)
 - Poprawa stopnia zmęczenia, n (odsetek)
 - Znaczące pogorszenie zmęczenia lub świądu, n (odsetek)
 - Silne zmęczenie lub świąd, n (odsetek)
 - Stopień przestrzegania zaleceń, n (odsetek)
 - Niepowodzenie leczenia#, n (odsetek)
 - Ocena objawów choroby
 - Ocena świądu, pkt. - średnia (SD)
 - Ocena zmęczenia, pkt. - średnia (SD)
 - Postać jawna choroby, n (odsetek)
 - Marskość wątroby, n (odsetek)
 - Hepatomegalia, n (odsetek)

- Splenomegalia, n (odsetek)
- Żółtaczka, n (odsetek)
- Przebarwienia skóry, n (odsetek)
- Żółtaki, n (odsetek)
- Ocena przebarwień, pkt. - średnia (SD)
- Ocena żółtaków, pkt. - średnia (SD)
- Wodobrzusze, n (odsetek)
- Encefalopatia, n (odsetek)
- Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, n (odsetek)
- Żylaki przełyku, n (odsetek)
- Żylaki, n (odsetek)
- Krwawienia z żyłaków, wodobrzusze, encefalopatia, n (odsetek)
- Uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego, n (odsetek)
- Zmiana samopoczucia wg VAS, % - mediana (SD)
- Zmiana objawów choroby, % - średnia (SD)
- Pogorszenie stanu histologicznego, n (odsetek)
- Brak zmian stanu histologicznego, n (odsetek)
- Poprawa stanu histologicznego, n (odsetek)
- Progresja histologiczna o 2 stopnie, n (odsetek)
- Osiągnięcie IV stopnia zaawansowania, n (odsetek)
- Stopień zaawansowania histologicznego – średnia (SD)
- Ocena ryzyka w skali Mayo, pkt. - średnia (SD)
- Podwojenie stężenia bilirubiny, n (odsetek)
- Poziom fosfatazy alkalicznej w normie, n (odsetek)
- Poziom ALAT i/lub AspAT w normie, n (odsetek)
- Poziom γ -glutamylotransferazy w normie, n (odsetek)
- Stężenie bilirubiny $<20 \mu\text{mol/l}$, n (odsetek)
- Wzrost wartości stężenia bilirubiny lub brak zmian, n (odsetek)
- Zmniejszenie wartości stężenia bilirubiny, n (odsetek)
- Dodatnie przeciwciała mitochondrialne (AMA), n (odsetek)
- Dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), n (odsetek)
- Dodatnie przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (SMA), %
- Stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)
- Aktywność ALAT, IU/l - średnia (SD)
- Aktywność AspAT, IU/l - średnia (SD)
- Aktywność γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SD)
- Aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, IU/l - średnia (SD)
- Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)
- Stężenie cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)
- Stężenie cholesterolu LDL, mmol/l - średnia (SD)

Parametry laboratoryjne – wartości na koniec badania:

- Stężenie triglicerydów, mmol/l - średnia (SD)
- Stężenie albumin, g/l - średnia (SD)
- Stężenie prealbumin, g/l - średnia (SD)
- Stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano - średnia (SD)
- Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SD)
- Wskaźnik trombinowy, % - średnia (SD)
- IgG, g/l - średnia (SD)
- IgA, g/l - średnia (SD)
- IgM, g/l - średnia (SD)
- Stężenie gamma globulin, g/l - średnia (SD)
- Stężenie hemoglobiny, g/dl - średnia (SD)
- Płytki krwi, n x10⁹/l - średnia (SD)
- Stężenie S-ICTP w surowicy, mmol/l - średnia (SD)
- Stężenie S-PICP w surowicy, mmol/l - średnia (SD)
- Stężenie S-PIIINP w surowicy, mmol/l - średnia (SD)
- Stężenie peptydu prokolagenu typu III, ng/ml
- Złożony indeks biochemiczny, pkt. - średnia (SD)

Parametry laboratoryjne – zmiana od wartości początkowych:

- Zmiana stężenia bilirubiny, μmol/l - średnia (SD)
- Zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)
- Zmiana aktywności ALAT, IU/l - średnia (SD)
- Zmiana aktywności AspAT, IU/l - średnia (SD)
- Zmiana aktywności γ-glutamylotransferazy, U/l - średnia (SD)
- Zmiana stężenia cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)
- Zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)
- Zmiana stężenia trójglicerydów, mg/dl
- Zmiana stężenia albumin, g/l - średnia (SD)
- Zmiana wskaźnika protrombinowego, %
- Zmiana stężenia IgG, g/l - średnia (SD)
- Zmiana stężenia IgM, g/l - średnia (SD)

Analiza histologiczna:

- Pogorszenie zwłóknienia, n (odsetek)
- Pogorszenie zapalenia żyły wrotnej, n (odsetek)
- Pogorszenie zapalenia zrazików, n (odsetek)
- Pogorszenie zwyrodnienia balonowatego, n (odsetek)
- Pogorszenie proliferacji przewodników, n (odsetek)
- Pogorszenie niedostatka dróg żółciowych, n (odsetek)
- Brak zmian zwłóknienia, n (odsetek)
- Brak zmian zapalenia żyły wrotnej, n (odsetek)
- Brak zmian zapalenia zrazików, n (odsetek)
- Brak zmian zwyrodnienia balonowatego, n (odsetek)
- Brak zmian proliferacji przewodników, n (odsetek)

- Brak zmian niedostatka dróg żółciowych, n (odsetek)
- Poprawa zwłóknienia, n (odsetek)
- Poprawa zapalenia żyły wrotnej, n (odsetek)
- Poprawa zapalenia zrazików, n (odsetek)
- Poprawa zwyrodnienia balonowatego, n (odsetek)
- Poprawa proliferacji przewodników, n (odsetek)
- Poprawa niedostatka dróg żółciowych, n (odsetek)

Ocena histologiczna na koniec badania:

- Ocena zapalenia żyły wrotnej – średnia (SD)
- Ocena martwicy kęsowej – średnia (SD)
- Ocena martwicy płacikowej – średnia (SD)
- Ocena proliferacji przewodników – średnia (SD)
- Ocena cholestazy – średnia (SD)
- Ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej – średnia (SD)
- Analiza histologiczna – zmiana w odniesieniu do wartości początkowych:
- Ocena zapalenia żyły wrotnej – średnia (SD)
- Ocena martwicy kęsowej – średnia (SD)
- Ocena martwicy płacikowej – średnia (SD)
- Ocena proliferacji przewodników – średnia (SD)
- Ocena cholestazy – średnia (SD)
- Ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej – średnia (SD)

Pozostałe punkty końcowe:

- Rozmiar strefy okołowrotnej, pkt.
- Tkanka łączna, strefa okołowrotna, pkt.
- Rozprzestrzenianie tkanki łącznej do płata wątroby, pkt.
- Komórki obojętnochłonne, pkt.
- Limfocyty, pkt.
- Komórki plazmatyczne, pkt.
- Ziarniniaki, pkt.
- Proliferacja i stan zapalny dróg żółciowych, pkt.
- Proliferacja komórek nabłonkowych, pkt.
- Integralność płytek ograniczających, pkt.
- Zmiana stanu histologicznego, % - średnia (zakres)
- Zawartość kolagenu, pkt.

Analiza kwasów żółciowych:

- Stężenie UDCA w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Stężenie kwasu cholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Stężenie kwasu lithocholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Stężenie kwasów żółciowych w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)

- Stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
- Udział kwasu cholowego w kw. żółciowych, %
- Udział kwasu chenodeoksycholowego w kw. żółciowych, %
- Udział kwasu dezoksycholowego w kw. żółciowych, %
- Udział UDCA w kw. żółciowych, %
- Udział kwasu lithocholowego w kw. żółciowych, %
- Udział kwasu sulfolithocholowego w kw. żółciowych, %
- Udział niezidentyfikowanych substancji w kw. żółciowych, %
- % sprzężenia kwasu cholowego z glicyną
- % sprzężenia kwasu chenodeoksycholowego z glicyną
- % sprzężenia kwasu lithocholowego z glicyną
- % sprzężenia UDCA z glicyną

Schorzenia współistniejące:

- Zapalenie stawów, n (odsetek)
- Zespół Sjögrena, n (odsetek)
- Zespół Raynauda, n (odsetek)
- Zespół CRST, n (odsetek)
- Zdarzenia wyleczone, n (odsetek)
 - Zespół Sicca
 - Zespół Raynauda
 - Zapalenie stawów
 - Zapalenie tarczycy
- Zdarzenia nabyte, n (odsetek)
 - Zespół Sicca
 - Zespół Raynauda
 - Zapalenie stawów
 - Zapalenie tarczycy
- Ocena skuteczności – mukowiscydoza:
 - Parametry nielaboratoryjne:
 - Zmiana oceny w skali Shwachmana-Kulczyckiego
 - Masa ciała
 - % wzrost masy ciała
 - Percentyl masy ciała
 - Grubość fałdu podłopatkowego
 - Grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia
 - Obwód mięśni ramienia
 - Parametry laboratoryjne:
 - Stężenie GGTP
 - Stężenie 5-nukleotydazy
 - Stężenie AST
 - Stężenie ALP

- Stężenie ALT
- Stężenie bilirubiny
- Stężenie albumin
- Stężenie prealbumin
- Wskaźnik INR
- Dobowe wydalanie tłuszczu
- Liczba dostarczanych kcal/24h
- Białko dostarczane
- % eliminacji znacznika z dróg żółciowych po 45 i 60 min
- Wskaźnik eliminacji z osocza ICG
- Wskaźnik retencji ICG po 20 min
- Stężenie UDCA
- Stężenie CA
- Stężenie CDCA
- Ocena bezpieczeństwa – pierwotna żółciowa marskość wątroby i mukowiscydoza:
 - Ciężkie zdarzenia niepożądane
 - Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Dla pierwotnej żółciowej marskości wątroby wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 5 *Analizy klinicznej*,² natomiast zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej – w aneksie 11.1 *Analizy klinicznej*.² Dla mukowiscydozy wyniki ocenianych punktów końcowych oraz zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej przedstawiono w rozdz. 6 *Analizy klinicznej*.²

Rozbieżności liczbowe wyników niniejszej analizy z wynikami prezentowanymi w opracowaniu wtórnym Rudic 2012¹ mogą wynikać z braku uwzględnienia w *Analizie klinicznej* danych nieopublikowanych pełnotekstowo oraz z różnic w przyjętych normach parametrów laboratoryjnych (w przypadku raportowania punktów końcowych w postaci iloczynu górnej granicy normy). **Należy podkreślić, że wnioski płynące z *Analizy klinicznej* są jednak spójne z wnioskami prezentowanymi w opracowaniu wtórnym Rudic 2012.¹**

6 Uwaga nr 6


Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań wynikających z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia). Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną. Należy zaznaczyć, że brak jest badań RCT dowodzących przewagi zarówno w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, jak i w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi przedstawionymi w wytycznych dotyczących leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby, lekiem z wyboru w leczeniu chorych z PBC jest kwas ursodeoksycholowy. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie nie ma terapii o jednoznacznie udowodnionej długoterminowej skuteczności leczenia, a kwas ursodeoksycholowy jest jedynym zalecanym lekiem w tej populacji pacjentów. Według danych przedstawionych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w chwili obecnej żaden preparat UDCA nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych. Ponadto w wykazie leków refundowanych (na dzień 24 czerwca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu (pierwotna marskość żółciowa wątroby w początkowym stadium choroby oraz zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie). W związku z powyższym, ponieważ nie istnieją technologie medyczne, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowane w danym wskazaniu, nie można wnioskować, że w zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy. Należy również podkreślić, że wykazany w kontrolowanych, randomizowanych badaniach korzystny wpływ kwasu ursodeoksycholowego na stężenie bilirubiny oraz aktywności fosfatazy alkalicznej i γ -glutamylotranspeptydazy sugeruje poprawę prognozowanego prawdopodobieństwa przeżycia chorych (ze względu na fakt, że stężenie bilirubiny w surowicy stanowi najważniejszy marker przeżycia) oraz opóźnienie postępu choroby (postęp choroby związany jest z wyraźnym wzrostem aktywności enzymów cholestatycznych i wzrostem stężenia bilirubiny). Tym samym nieuzasadniona jest teza o braku badań RCT dowodzących przewagi UDCA zarówno w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, jak i w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.



7 Uwaga nr 7

Analiza ekonomiczna nie zawiera wskazania wszystkich źródeł informacji zawartych w analizach, tj. danych osobowych eksperta lub ekspertów klinicznych, którzy przygotowali opinię dla wnioskodawcy (§ 8. pkt 2 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań).

Uprzejmie informujemy, że ekspertem klinicznym przygotowującym opinię w zakresie danych użytych w analizie ekonomicznej był 

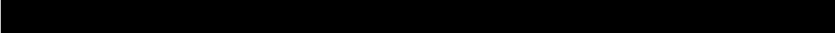
Spis tabel

Tab. 1. Wyniki badania Senior 1991 uwzględnione w opracowaniu wtórnych Rudic 2012.....	4
Tab. 2. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	7



Piśmiennictwo

¹ Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3

²  Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2015.