



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Acidum ursodeoxycholicum**  
we wskazaniu:  
**cholestaza ciężarnych**

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

Raport nr: OT.4320.23.2020

Data ukończenia: 16 września 2020 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACG</b>	The American Congress of Gastroenterology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT (lub AIAT)</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	Fosfataza a kaliczna
<b>AST (lub AspAT)</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i> )
<b>EASL</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Leków i Żywności (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>GGTP</b>	Gamma-glutamylotranspeptydaza
<b>GWADOH</b>	Government of Western Australia Department of Health
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>ICP</b>	Cholestaza ciężarnych (ang. <i>Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy</i> )
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LFT</b>	Test czynności wątroby (ang. <i>Liver function tests</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NHS</b>	National Health Service (Agencja Rządowa, Wielka Brytania)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PBC</b>	Pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. <i>Primary biliary cirrhosis</i> )
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PTG</b>	Polskiego Towarzystwo Ginekologiczne
<b>PTGE-E</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
<b>RCOG</b>	The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>SAMNCP</b>	South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice
<b>SMFM</b>	Society for Maternal Fetal Medicine
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>UDCA</b>	Kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>Ursodeoxycholic acid</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>14</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>17</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	17
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	17
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	18
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	18
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności .....	18
7.4.2. Komentarz do analizy klinicznej.....	21
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	22
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>23</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	24
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>27</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2020-08-28  
PLR.4506.57.2020.1.JKB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną acidum ursodeoxycholicum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. cholestaza ciężarnych

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- acidum ursodeoxycholicum

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną *acidum ursodeoxycholicum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

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

cholestaza ciężarnych

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), pismem z dnia 28.08.2020 r. znak PLR.4506.57.2020.1.JKB (data wpływu do AOTMiT: 28.08.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- ***acidum ursodeoxycholicum***,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. **cholestaza ciężarnych**.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Wnioskowane wskazanie jest zakwalifikowane do kodu ICD-10<sup>1</sup>:

#### O26.6 – Zaburzenia wątrobowe w ciąży, porodzie i połogu

**Cholestaza ciężarnych** (ang. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*, ICP) stanowi najczęstszą odwracalną chorobę wątroby ściśle powiązaną z ciążą; samoistnie ustępuje po jej rozwiązaniu, ale w kolejnych ciążach (45-90%) zwykle ujawnia się ponownie przybierając bardziej nasiloną postać. Do zaburzeń czynności wątroby w ICP dochodzi najczęściej w trzecim trymestrze ciąży, częściej chorują kobiety starsze i w ciąży mnogiej. ICP może wystąpić rodzinnie i częściej u kobiet, u których w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej rozwinęła się cholestaza. Do czynników ryzyka choroby można zaliczyć również niepowsięgliwe wymioty ciężarnych w obecnej ciąży i ciążę z zapłodnienia pozaustrojowego.

#### Obraz kliniczny

Cholestaza ciężarnych jest chorobą o wieloczynnikowej patogenezie. Charakteryzuje się intensywnym świądem skóry, któremu nie towarzyszy wysypka, oraz nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby (*liver function tests* – LFT). Nasilenie dolegliwości występuje wieczorem i w nocy, bywa często przyczyną bezsenności. 20% chorych kobiet skarży się też na mdłości, wymioty i utratę łaknienia. U podłoża choroby leży wewnątrzwątrobowy zastój żółci, który powoduje podwyższenie stężenia: kwasów żółciowych, aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), bilirubiny oraz fosfatazy alkalicznej (ALP).

O klinicznym znaczeniu cholestazy ciężarnych decyduje potencjalne zagrożenie płodu, obejmujące porody przedwczesne (samoistne i z przyczyn jatrogennych) oraz zgon wewnątrzmaciczny, jak również zwiększona z powodu uporczywego świądu i związanego z tym niedoboru snu częstość powikłań u matek.

#### Epidemiologia

Występowanie cholestazy ciążyowej wykazuje dość ściśle zależności geograficzne. W krajach europejskich stwierdza się ją w przebiegu 1–2% ciąż, w Stanach Zjednoczonych odsetek ten wynosi 0,7–5,6%, ze zdecydowanie częstszym występowaniem u kobiet pochodzenia latynoamerykańskiego. Wczesne badania pochodzące z krajów Ameryki Południowej wykazywały, że cholestaza ciążyowa dotyczyła tam nawet do 16% ciąż, niemniej jednak ostatnie analizy świadczą o istotnym zmniejszeniu liczby zachorowań na tam-tym kontynencie.

Źródło: *Cholestaza ciążyowa — wybrane aspekty, Milkiewicz, 2010.*

#### Rokowanie

W przypadkach cholestazy ciążyowej może dojść do zaburzeń wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. U pacjentek z cholestazą ciążyową stwierdza się również większą tendencję do rozwoju kamicy pęcherzyka żółciowego. Cholestaza ciążyowa nie stanowi zagrożenia dla życia matki, może natomiast wiązać się z poważnym zagrożeniem dla płodu. Dotyczy to w szczególności chorych, u których stężenie całkowitych kwasów żółciowych w surowicy krwi przekracza 40  $\mu\text{mol/l}$ . Wykazano, że kwasy żółciowe mogą wywierać działanie obkurczające na naczynia kosmówki łożyskowej. Ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet z cholestazą ciążyową określa się na 19–60% i jest ono wyższe w przypadku ciąż mnogich. Objawy kliniczne i biochemiczne cholestazy ustępują w ciągu kilku dni po porodzie. Nawrót cholestazy ciążyowej obserwuje się w 60–70% kolejnych ciąż, obecnie brak metod, które pozwoliłyby przewidzieć, czy nawrót nastąpi i jaka będzie jego aktywność. Stwierdzono, że dzieci kobiet, które cierpiały na cholestazę ciążyową i były leczone kwasem ursodeoksycholowym, rozwijają się prawidłowo, podobnie jak ich rówieśnicy.

Źródło: *Cholestaza ciążyowa — wybrane aspekty, Milkiewicz, 2010.*

#### Diagnostyka

Rozpoznanie opiera się na obecności:

- świądu;

<sup>1</sup> w zleceniu nie wskazano kodu ICD-10, ale na podstawie analizy ICD-10 i literatury ustalono, że kod to: O26.6

- podwyższonych wartości kwasów żółciowych w surowicy krwi (>10  $\mu\text{mol/l}$ ) oraz amonotransferaz: AST, ALT i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGTP);
- spontanicznego ustąpienia objawów w ciągu 2-3 tygodni po porodzie;
- braku innych chorób powodujących świąd i żółtaczkę;
- histologicznie stwierdza się martwicę lub apoptozę hepatocytów.

Biopsja wątroby ani badanie histopatologiczne nie jest elementem diagnostycznym koniecznym dla postawienia rozpoznania.

### Leczenie

Celem leczenia farmakologicznego w ICP jest zmniejszenie objawów u matki oraz poprawa wyników położniczych. Zanim wprowadzono do leczenia kwas ursodeoksycholowy (UDCA), stosowano z różnym skutkiem wiele innych leków m.in. benzodiazepiny, leki przeciwhistaminowe, deksametazon, cholestyraminę.

Źródło: RZEPTG 2012.

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Przedstawione poniżej dane epidemiologiczne otrzymano od dwóch ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n.med. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz prof. dr hab. n. med. Jacka Brązerta, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

Tabela 1. Dane epidemiologiczne otrzymane od ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n.med. Krzysztof Czajkowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii	„1,23% wszystkich rodzących czyli około 4500 kobiet”	„Schorzenie pojawia się w ciąży a więc około 4500”	„Jeśli refundacja będzie dotyczyła tylko pacjentek leczonych ambulatoryjnie to około 1000 osób”	„Na podstawie danych ze sprawozdań przesyłanych do konsultanta krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii z oddziałów szpitalnych”
prof. dr hab. n. med. Jacek Brązert, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie położnictwa i ginekologii	„375 tysięcy urodzeń w Polsce w 2019 roku. Na cholestazę może chorować od 53 do 500 ciężarnych, których ciąża kończy się porodem.”	„Zachorowalność 1/750-1/7000 ciąż wg różnych opracowań.”	„Jak obok.”	„Informacje własne.”



## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną kwas ursodeoksycholowy. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 4 leki zawierające w swoim składzie ww. substancję: Poursan, Ursocam, Ursopol oraz Ursoxyn

**Tabela 2. Charakterystyka leków aktualnie refundowanych w Polsce zawierających w składzie kwas ursodeoksycholowy.**

Nazwa handlowa	Poursan	Ursocam	Ursopol	Ursoxyn
Refundowane opakowania	Poursan, kaps., 250 mg, 90 szt.	Ursocam, tabl., 250 mg, 100 szt. Ursocam, tabl., 250 mg, 90 szt.	Ursopol, kaps. twarde, 300 mg, 50 szt.	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt. Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg, 50 szt.
Kod ATC	A05AA02*			
Substancja czynna	acidum ursodeoxycholicum			
Droga podania	Doustna			
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</li> <li>Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.</li> <li>Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci.</li> </ul> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</li> <li>Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</li> <li>Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>u których występuje jeden lub więcej kamieni żółciowych przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, o średnicy nieprzekraczającej 2 cm, z zachowaną prawidłową czynnością pęcherzyka żółciowego;</li> <li>którzy nie wyrażają zgody na interwencję chirurgiczną lub u których postępowanie chirurgiczne jest przeciwwskazane;</li> <li>u których występuje wzrost stężenia cholesterolu w żółci (przesycenie) potwierdzony wynkami badań laboratoryjnych przeprowadzonych na żółci uzyskanej przez drenaż dwunastnicy;</li> </ul> </li> </ul>

Nazwa handlowa	Proursan	Ursocam	Ursopol	Ursoxyn
				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie wspomagające przed oraz po zabiegu rozbijania kamieni nerkowych falą uderzeniową (litotrypsja).</li> <li>• Pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. primary biliary cholangitis/cirrhosis, PBC).</li> </ul> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (mukowiscydozy) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.</li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą.</li> <li>• Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą.</li> <li>• Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.</li> </ul>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Cholestaza ciężarnych			
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.			
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	PRO.MED.CS Praha a.s.	POLFARMEX S.A.	Bausch Health Ireland Limited	AS GRINDEKS.
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	22.04.2004 r.	10.05.1999 r.	2.11.1998 r.	21.04.2017

\*DDD dla kwasu ursodeoksycholowego według WHO wynosi 0,75 g [Źródło: ChPL Proursan, ChPL Ursocam, ChPL Ursopol, ChPL Ursoxyn]

### Komentarz Agencji

Leki zawierające kwas ursodeoksycholowy, obecnie refundowane są w Polsce w dwóch wskazaniach: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. Jako potencjalną przyczynę rozważań nad stosowaniem kwasu ursodeoksycholowego w ICP można wskazać mechanizm działania leku, który w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego stanowi leczenie objawowe.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy były przedmiotem oceny Agencji w raporcie dot. efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży (nr: OT.4320.2.2020), gdzie odniesiono się do wskazania „cholestaza ciężarnych” (rozdz. 3.8.). Stanowisko Rady Przejrzystości oraz opinia Prezesa Agencji nie została dotychczas opublikowana.

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii) jedyną skuteczną technologią medyczną w niniejszym skazaniu jest kwas ursodeoksycholowy: „*Jedyny lek skutecznie obniżający poziom kwasów żółciowych*”, który jest aktualnie stosowany prawie u 100% pacjentek, natomiast w przypadku objęcia go finansowaniem ze środków publicznych byłby stosowany przez 100% pacjentek. Z kolei wg Konsultanta Wojewódzkiego (prof. dr hab. n. med. Jacka Brązerta) „lek znacząco zmniejsza objawy świądu, ogranicza ryzyko wystąpienia żółtaczk i ciężarnej, powoduje normalizację parametrów biochemicznych u ciężarnej (...). Lek jest dobrze tolerowany przez ciężarną”.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r. we wskazaniu cholestaza ciężarnych obecnie nie są refundowane żadne substancje czynne.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, standardem postępowania w ramach terapii farmakologicznej w ocenianym wskazaniu jest kwas ursodeoksycholowy. Biorąc pod uwagę szczegółowe informacje dotyczące populacji docelowej oraz odnalezione liczne wytyczne kliniczne (zbór wytycznych z 6 towarzystw z Europy, Australii i USA, dwie polskie rekomendacje, rekomendacje NHS oraz EASL), opisane szczegółowo w rozdziale 6 w niniejszym raporcie, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz prof. dr hab. n. med. Jacka Brązerta – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.

### Stanowisko eksperta klinicznego prof. Krzysztofa Czajkowskiego w sprawie przedmiotowej technologii medycznej:

*„Kwas ursodeoxycholowy jest uznanym na całym świecie sposobem leczenia cholestazy ciężarnych. Lek ten może być zastosowany pod warunkiem potwierdzonego w wynikach laboratoryjnych podwyższonego poziomu kwasów żółciowych we krwi kobiety ciężarnej w próbce surowicy pobranej na czczo. Stężenie kwasów żółciowych u każdej, nawet zdrowej, osoby ulega podwyższeniu po posiłku i z tego powodu wyniki uzyskane od osoby nie będącej na czczo można uznać za niediagnostyczne. Zgodnie z obecną wiedzą medyczną stwierdzenie podwyższonych kwasów żółciowych na czczo stanowi jeden z zasadniczych elementów potwierdzenia cholestazy ciężarnych. Kwas ursodeoxycholowy jest jedynym lekiem w miarę skutecznie obniżającym stężenia kwasów żółciowych. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że efekt leczniczy jest zazwyczaj widoczny po około 7 – 10 dniach. Obniżenie poziomu kwasów żółciowych ma istotne znaczenie dla efektów ciąży. Przy poziomach > 40 obserwowane są zgony wewnątrzmaciczne.”*

### Stanowisko eksperta klinicznego prof. Jacka Brązerta w sprawie przedmiotowej technologii medycznej:

*„Kwas ursodeoxycholowy (UDCA) może być z powodzeniem stosowany u ciężarnych w leczeniu cholestazy ciężarnej. Z uwagi na mechanizm działania UDCA możliwe jest leczenie objawowe cholestazy u ciężarnej. Lek znacząco zmniejsza objawy świądu, ogranicza ryzyko wystąpienia żółtaczk u ciężarnej, powoduje normalizację parametrów biochemicznych u ciężarnej – zmniejszenie stężenia transaminaz, kwasów żółciowych oraz bilirubiny. Lek jest dobrze tolerowany przez ciężarną.”*

W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe odpowiedzi uzyskane od ekspertów.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych.

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii	prof. dr hab. n. med. Jacek Brązert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie położnictwa i ginekologii
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>„Większość pacjentek z cholestazą ciężarnych jest hospitalizowana w oddziałach ciąży powikłanej. Wprowadzenie refundacji może zwiększyć liczbę kobiet leczonych ambulatoryjnie i w ten sposób zmniejszyć intensywność nadzoru nad stanem dziecka.”</i>	<i>„Koszt oryginalnego UDCA około 150 pln za 100 kapsułek po 250 mg może być potencjalnym czynnikiem ograniczającym powszechne stosowanie. Generyczne odmiany UDCA są tańsze i podlegają refundacji.”</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>„Lek powinien być refundowany jedynie u osób, u których przed rozpoczęciem leczenia wykazano podwyższone stężenia kwasów żółciowych we krwi na czczo. Brak postawienia takiego warunku spowoduje niepotrzebne podawanie u osób ze świądem skóry z innej przyczyny lub u kobiet z podwyższonymi jedynie transaminazami.”</i>	<i>„brak”</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą	<i>„Nie. Lek w ciąży jest stosowany jedynie w cholestazie.”</i>	<i>„Pacjenci z: kamicy żółciową, przewlekłymi chorobami wątroby o typie marskości żółciowej, zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy (zwłaszcza u dzieci i młodzieży)”</i>

bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Nie”	„Pacjenci z: ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, niedrożnością dróg żółciowych (przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego), kolką żółciową, zwapnieniami w obrębie kamieni żółciowych w badaniu RTG, zaburzeniami czynności skurczowej pęcherzyka żółciowego.”
Jakie dawkowanie i częstotliwość podania zaproponowałoby Państwo dla preparatów kwasu ursodeoksycholowego, stosowanego w przedmiotowym wskazaniu?	„Najczęściej 2 x 250 mg. Maksymalnie 3 x 250 mg. Lek nie może być stosowany w I trymestrze ciąży, ale cholestaza pojawia się w drugiej połowie ciąży.”	„Dawkowanie jest ustalane indywidualnie dla każdej ciężarnej z cholestazą, na podstawie: wyjściowego stężenia kwasów żółciowych, wyjściowego stężenia transaminaz (AspAT, AlAT), bilirubiny oraz nasilenia objawów klinicznych: świądu, ew. zażółcenia powłok. Ponadto w ustalaniu dawkowania należy wziąć pod uwagę ew. współistniejące choroby wątroby, tydzień ciąży oraz inne ew. współistniejące powikłania ciąży. Zwykle dawka inicjalna to 10 mg UDCA/kg mc/dzień i jest modyfikowana w zależności od skuteczności leczenia.”
Istotny klinicznie punkt końcowy	„Obniżenie poziomu kwasów żółciowych do granic normy lub obniżenie poziomu kwasów żółciowych. Obniżenie stężenia kwasów żółciowych zmniejsza ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego dziecka oraz pojawienia się cech zagrożenia dla jego życia. W ten sposób zmniejsza odsetek porodów przedwczesnych i wcześniactwa w tej grupie chorych”	„- poród przedwczesny, - obumarcie płodu, - zaburzenia homeostazy, - krwotok okołoporodowy, - zamartwica płodu,”
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	„Jednym z podstawowych objawów cholestazy ciężarnych jest uporczywy świąd skóry powodowany wysokimi stężeniami kwasów żółciowych. Podawanie kwasu ursodeoksycholowego powoduje zmniejszenie odczucia swędzenia skóry lub ustąpienie objawu.”	-

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 08.09.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących cholestazy ciężarnych. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyk klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH), <http://www.pasl.pl/>
- European Association for the Study of the Liver(EASL), <https://easl.eu/>
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google (<http://google.com>), wpisując następujące frazy: *intrahepatic cholestasis*, *obstetric cholestasis*, *jaundice of pregnancy*, *guidelines*. Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanego wskazania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje kliniczne
<p><b>PTG-E 2018 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji dotyczących występowania potencjalnego konfliktu interesów</i></p>	<p>Celem leczenia IPC jest złagodzenie klinicznych i biochemicznych objawów cholestazy oraz zapobieganie pow. kłaniom u płodu. <b>UDCA</b> w dawce <b>10-15 mg/kg/dobę</b> jest lekiem z wyboru, powodującym u większości pacjentek zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, bezpieczny zarówno dla matki, jak i płodu. Ostatnie metaanalizy wykazały, że <b>UDCA</b> ma wpływ na poprawę parametrów położniczych. Wśród innych preparatów wykorzystywanych w leczeniu ICP wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cholestyraminę podawaną doustnie w dawce 4-16 g/dobę, jednak lek ten może powodować biegunkę i przy dłuższym stosowaniu zaburza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach,</li> <li>• hydroksyzynę doustnie w dawce 25-50 mg/dobę,</li> <li>• S-adenozylometioninę dożylnie w dawce 800-1000 mg/dobę.</li> </ul> <p>Wszystkie z wymienionych leków wykazują słabszą skuteczność w porównaniu z <b>UDCA</b>, więc są rzadko stosowane, w przypadku złej tolerancji <b>UDCA</b>. W sytuacji wydłużenia czasu protrombinowego należy rozpocząć suplementację witaminy K. Ciężarna z rozpoznaną ICP powinna być poddana ścisłej kontroli położniczej.</p> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>PTG 2012 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: nie zgłoszono konfliktu interesów.</i></p>	<p>Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych wskazują, że kwas ursodeoksycholowy (UDCA) obecnie stanowi najbardziej obiecującą opcję terapeutyczną w ICP. <b>UDCA</b> zazwyczaj stosowany jest doustnie w dawce <b>10-16 mg/kg/dobę</b>, co w praktyce oznacza podawanie leku <b>2-3 x na dobę po 250-300 mg</b>.</p> <p>Dane z piśmiennictwa wskazują, że w niektórych przypadkach IPC opornych na leczenie <b>UDCA</b>, korzyści może przynieść podawanie S-adenozylometioniny lub rifampicyny.</p> <p>ICP wiąże się z ryzykiem zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, z tego względu wydaje się być zasadne celowe podawanie rozpuszczalnej w wodzie witaminy K w dawce 10mg/dobę w celu uzupełnienia jej niedoboru u matki i płodu.</p> <p>W niektórych przypadkach ciężkich IPC zaleca się stosowanie (ze wskazań gastroenterologów) asparagian ornityny doustnie w dawce 3g, 1-3x na dobę podczas posiłków, ze względu na przyspieszenie procesów odtruwania w komórkach wątroby i mózgu.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p>
<p><b>NHS 2019 (Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne NHS w cholestazie mówią, że <b>UDCA</b> może być przepisywana w ICP jedynie po konsultacji ze specjalistą. Ze względu na towarzyszące ICP zaburzenia krzepnięcia zalecane jest przepisywanie witaminy K (w postaci menadiolu, w dawce 10 mg na dobę).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacje kliniczne
Konflikt interesów: nikt nie zgłosił konfliktu interesów.	Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.
<p><b>EASL 2017 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>U pacjentek z IPC zaleca się leczenie z wykorzystaniem <b>UDCA</b>, mimo że dostępne dowody naukowe są ograniczone. Istotne jest także leczenie świądu, które może wymagać specjalistycznej porady, z zaznaczeniem, że w III trymestrze ciąży eksperci kliniczni stosują ryfampicynę (III, 1).</p> <p><i>Siła dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – kontrolowane badania kliniczne z randomizacją</i></p> <p><i>II-1 – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji</i></p> <p><i>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>II-3 – opisy serii przypadków, przekonujące wyniki pochodzące z niekontrolowanych badań eksperymentalnych</i></p> <p><i>III – opinie ekspertów klinicznych, dane epidemiologiczne</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>1 – Silna rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „silnej” to wysoka jakość dowodów, istotne dla pacjenta wyniki zdrowotne, akceptowalne koszty</i></p> <p><i>2 – Słabsza rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „słabszej” to jakość dostępnych danych, niepewność odnośnie do bilansu korzyści i kosztów, niepewność/zmienność wartości i preferencji pacjentów, niepewność odnośnie do optymalnego zużycia zasobów.</i></p>
<p><b>Bicocca, 2018</b></p> <p>Zbiór wytycznych z sześciu towarzystw: ACG 2017, GWADOH 2016, RCOG 2017, SMFM 2017, EASL 2009 oraz SAMNCP 2016</p> <p>Konflikt interesów: nie zgłoszono konfliktu interesów.</p>	<p>Kwas ursodeoksycholowy jest rekomendowany przez wytyczne sześciu towarzystw: ACG, GWADOH, RCOG, SMFM, EASL oraz SAMNCP, jako I linia leczenia w cholestazie ciężarnych.</p> <p>Wytyczne wskazują, że kwas ursodeoksycholowy (<b>UDCA</b>) u cierpiących na cholestazę ciężarnych zmniejsza świąd oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. ACG wskazuje, że terapia może przynieść korzyści dla płodu. ACG oraz GWADOH <b>zalecają 10-15 mg/kg/dzień</b>, z kolei SAMNCP rekomenduje rozpoczęcie terapii od <b>250 mg trzy razy na dobę</b> w przypadku łagodnego przebiegu choroby, a <b>500 mg maksymalnie 3 razy na dobę</b> w przypadku ciężkiego przebiegu choroby, z maksymalną dawką <b>750 mg na dobę w trzech dawkach</b>. EASL zaleca <b>10-20 mg/kg/dzień</b>, z maksymalną dawką <b>25 mg/kg/dzień</b>. SMFM z kolei rekomenduje rozpoczęcie od dawki <b>300 mg dwa razy dziennie</b>, zwiększając do <b>600 mg dwa razy na dobę</b>, jeśli objawy nie ustępują w ciągu tygodnia. RCOG nie podaje zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Dodatkowa suplementacja witaminą K w cholestazie jest zalecana we wszystkich wytycznych z wyjątkiem ACG i SMFM.</p> <p>W odniesieniu do deksametazonu, jedynie ACG oraz EASL zalecają jego stosowanie w cholestazie, jednakże wyłącznie w celu wspieraniu rozwoju płuc płodu. Z kolei RCOG podaje, że nie należy brać pod uwagę deksametazonu w leczeniu choroby ze względu na niewystarczające dane i możliwość wystąpienia niekorzystnych następstw neurologicznych u noworodków. SMFM zaznacza, że kortykosteroidy mogą być stosowane w leczeniu świądu, ale nie są one lepsze od <b>UDCA</b>.</p> <p>W wytycznych GWADOH, RCOG, SAMNCP i SMFM wymieniane są także leki dostępne bez recepty, takie jak wodny krem z mentolem, balsamy lub leki przeciwhistaminowe, jako bezpieczne metody łagodzenia świądu w cholestazie ciężarnych.</p> <p>Ponadto SMFM podaje, że S-adenozylometionina może być stosowana z <b>UDCA</b> w celu zmniejszenia kwasów żółciowych i transaminaz, ale nie podaje zaleceń dotyczących dawkowania. EASL podkreśla, że ryfampicyna i S-adenozylometionina mogą mieć korzystne działanie w połączeniu z <b>UDCA</b>, jednakże leki te należy rozpatrywać indywidualnie.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

ICP – ang. *intrahepatic cholestasis of pregnancy*, cholestaza ciężarnych; UDCA – ang. *ursodeoxycholic acid*, kwas ursodeoksycholowy; NHS – National Health Service; ACG – The American Congress of Gastroenterology, GWADOH – Government of Western Australia Department of Health, RCOG – The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, SMFM – Society for Maternal Fetal Medicine, EASL – European Association for the Study of the Liver; SAMNCP – South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice; PTGE-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; PTG – Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego;

### Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, dotyczących postępowania u kobiet w z cholestazą ciężarnych: Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2012 roku, Bicocca z 2018 (zbiór wytycznych z sześciu towarzystw), NHS z 2019 roku, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2018) oraz europejskie wytyczne EASL z 2017.

Odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jako leczenie w cholestazie ciężarnych z wyboru, gdyż u większości pacjentek obserwuje się zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych, a jednocześnie lek jest zwykle dobrze tolerowany. Europejskie wytyczne zwracają uwagę na ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania kwasu

ursodeoksycholowego, aczkolwiek zaleca się kontynuację leczenia z jego wykorzystaniem. W cholestazie ciężarnych wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania ryfampicyny lub S-adenozylometioniny w celu redukcji świądu. Polskie wytyczne zalecają także zastosowanie cholestyraminy (z zastrzeżeniem, że lek ten może powodować biegunkę i przy dłuższym stosowaniu zaburza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach), czy hydroksyzynę, również w celu redukcji świądu. Ponadto w większości wytycznych zalecana jest dodatkowa suplementacja witaminą K, z uwagi na upośledzone funkcje wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach towarzyszące ICP.

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy we wskazaniu cholestaza ciężarnych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 11.09.2020 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kwasu ursodeoksycholowego w ocenianym wskazaniu.



## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kwas ursodeoxycholowy w leczeniu cholestazy ciężarnych. Wyszukiwanie przeprowadzono 3 września 2020 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

**Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	cholestaza ciężarnych	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	kwas ursodeoxycholowy	
<b>Komparator</b>	Dowolny	
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	
<b>Typ badań</b>	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> </ul> <p>serie i opisy przypadków.</p>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Cochrane Library Walker 2020. W związku z odnalezieniem dowodu najwyższej jakości w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne, z uwzględnieniem publikacji z okresu: od 13 grudnia 2020 r. (data odcięcia wyszukiwania z Walker 2020) do 3 września 2020 r. W jego ramach nie odnaleziono żadnych badań kwalifikujących się do aktualizacji przeglądu systematycznego Walker 2020.

### 7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Jakość przeglądu systematycznego oceniono w skali AMSTAR 2 i otrzymał wyniki: „przegląd systematyczny wysokiej jakości”.

### 7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

#### 7.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 6. Podsumowanie badania włączonego do przeglądu systematycznego.

Źródło	Metodyka	Wyniki																												
<p><b>Walker 2020</b></p> <p>Źródło finansowania: The Cochrane Collaboration Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>Przegląd systematyczny badań naukowych z metaanalizą. Dokonano aktualizacji wyszukiwania względem raportu z 2013 r., z datą odcięcia 13 grudnia 2019 r. Przeszukano bazy Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register, ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) oraz referencje odnalezionych badań.</p> <p><b>P:</b> kobiety z klinicznym rozpoznaniem cholestazy w ciąży; <b>I:</b> interwencja farmakologiczna stosowana w kierunku leczenia cholestazy ciężarnych; <b>C:</b> placebo, brak leczenia lub inna interwencja; <b>O:</b> efektywność terapii z uwzględnieniem wpływu na zdrowie matki, płodu oraz noworodka; <b>S:</b> randomizowane lub quasi-randomizowane badania z grupą kontrolną, w tym badania z randomizacją grupową i badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktu.</p> <p>Ocenę jakości dowodów dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z kryteriami GRADE.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono 26 badań (N=2007). Dla ocenianej interwencji w ramach metaanalizy uwzględniono 7 badań klinicznych (N=1008), w tym 2 badania RCT (vs PLC) z niskim ryzykiem błędu (N= 715).</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p><b>Tabela 7. ocena skuteczności UDCA vs PLC</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>UDCA (95%:CI)</th> <th>PLC (95%:CI)</th> <th>RR (95%:CI)</th> <th>Liczba pacjentów (badań)</th> <th>Jakość dowodów wg GRADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Natężenie świądu* (oceniane na 100 mm skali analogowej)</td> <td>Obniżenie średniej z najgorszych ocen na skali natężenia świądu wynosiło: MD = -7,64 (-9,69; -5,60)</td> <td>Średnia z najgorszych ocen na skali natężenia świądu wynosiła od 56,9 do 61,9.</td> <td>-</td> <td>715 (2)</td> <td>umiarkowana<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Poronienia</td> <td>3,51/1000 (0,72; 17)</td> <td>9/1000</td> <td>0,33 (0,08; 1,37)</td> <td>955 (6)</td> <td>bardzo niska<sup>b,c</sup></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia płodu / zdarzenia asf ksyjne</td> <td>82/1000 (41; 164)</td> <td>117/1000</td> <td>0,70 (0,35; 1,40)</td> <td>944 (6)</td> <td>bardzo niska<sup>b,d</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> ocena obniżona o 1 poziom ze względu na małą ilość badań (2); <sup>b</sup> ocena obniżona o 2 poziomy ze względu na poważne ograniczenia na etapie projektowania badań, w szczególności brak przeprowadzenia prawidłowej randomizacji w 2 badaniach RCT oraz wysoka utratę pacjentów przed follow-up w kolejnym RCT; <sup>c</sup> ocena obniżona o 1 poziom ze względu na małą ilość zdarzeń oraz szeroki zakres przedziałów ufności; <sup>d</sup> ocena obniżona o 1 poziom ze względu na szeroki zakres przedziałów ufności;</p>	Punkt końcowy	UDCA (95%:CI)	PLC (95%:CI)	RR (95%:CI)	Liczba pacjentów (badań)	Jakość dowodów wg GRADE	Natężenie świądu* (oceniane na 100 mm skali analogowej)	Obniżenie średniej z najgorszych ocen na skali natężenia świądu wynosiło: MD = -7,64 (-9,69; -5,60)	Średnia z najgorszych ocen na skali natężenia świądu wynosiła od 56,9 do 61,9.	-	715 (2)	umiarkowana <sup>a</sup>	Poronienia	3,51/1000 (0,72; 17)	9/1000	0,33 (0,08; 1,37)	955 (6)	bardzo niska <sup>b,c</sup>	Zaburzenia płodu / zdarzenia asf ksyjne	82/1000 (41; 164)	117/1000	0,70 (0,35; 1,40)	944 (6)	bardzo niska <sup>b,d</sup>				
Punkt końcowy	UDCA (95%:CI)	PLC (95%:CI)	RR (95%:CI)	Liczba pacjentów (badań)	Jakość dowodów wg GRADE																									
Natężenie świądu* (oceniane na 100 mm skali analogowej)	Obniżenie średniej z najgorszych ocen na skali natężenia świądu wynosiło: MD = -7,64 (-9,69; -5,60)	Średnia z najgorszych ocen na skali natężenia świądu wynosiła od 56,9 do 61,9.	-	715 (2)	umiarkowana <sup>a</sup>																									
Poronienia	3,51/1000 (0,72; 17)	9/1000	0,33 (0,08; 1,37)	955 (6)	bardzo niska <sup>b,c</sup>																									
Zaburzenia płodu / zdarzenia asf ksyjne	82/1000 (41; 164)	117/1000	0,70 (0,35; 1,40)	944 (6)	bardzo niska <sup>b,d</sup>																									

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p><u>Sposób przeprowadzenia porównania:</u> Synteza ilościowa (metaanaliza) odnalezionych badań RCT.</p>	<p>W opracowaniu próbowano również ocenić skuteczność następujących innych substancji czynnych: miejscowych emolientów, chlorfenaminy, deksametazonu, fenobarbitonu, węgla aktywnego, gumy guar, kolestyraminy, ryfampicyny, S-Adenozylometioniny, mieszanki Yin-Chén-Hào, szalwii czerwonej.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Podawanie UDCA pacjentkom z ICD prawdopodobnie wpływa na obniżenie poziomu objawów świądu. Jednak zmierzony efekt jest niewielki i dla większości kobiet i lekarzy może nie być istotny klinicznie. Dla pozostałych ocenianych PK ocena wpływu UDCA jest niemożliwa, ze względu na małą ilość raportowanych zdarzeń. Nie ma wystarczających dowodów pozwalających na ocenę skuteczności innych niż UDCA interwencji, w leczeniu kobiet z cholestazą ciążową. Potrzebne są dalsze badania wysokiej jakości innych interwencji, aby zidentyfikować skuteczne metody leczenia świądu matki i zapobiegania niekorzystnym skutkom okołoporodowym. Pomocne byłoby również zidentyfikowanie kobiet, które najprawdopodobniej zareagują na UDCA (na przykład, czy stężenie kwasów żółciowych wpływa na odpowiedź kobiet z ICP na leczenie UDCA). Chociaż nie wykazano, że UDCA zapobiega niekorzystnym skutkom cholestazy u kobiet w ciąży, nie ma innej skutecznej metody leczenia tego schorzenia. Zastosowanie UDCA powoduje niewielkie obniżenie objawów świądu u matki.</p>

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy dla wybranych PK oanalizowanych w ramach Walker 2020

### Analysis 1.1. Comparison 1: UDCA versus placebo, Outcome 1: Mean of worst itching scores over preceding 24 hours between randomisation and delivery

Study or Subgroup	UDCA			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Chappell 2012 (1)	49	24.8	56	61.9	27.2	55	4.4%	-12.90 [-22.59, -3.21]	
Chappell 2019	49.5	12.9	304	56.9	13.3	300	95.6%	-7.40 [-9.49, -5.31]	
<b>Total (95% CI)</b>			<b>360</b>			<b>355</b>	<b>100.0%</b>	<b>-7.64 [-9.69, -5.60]</b>	

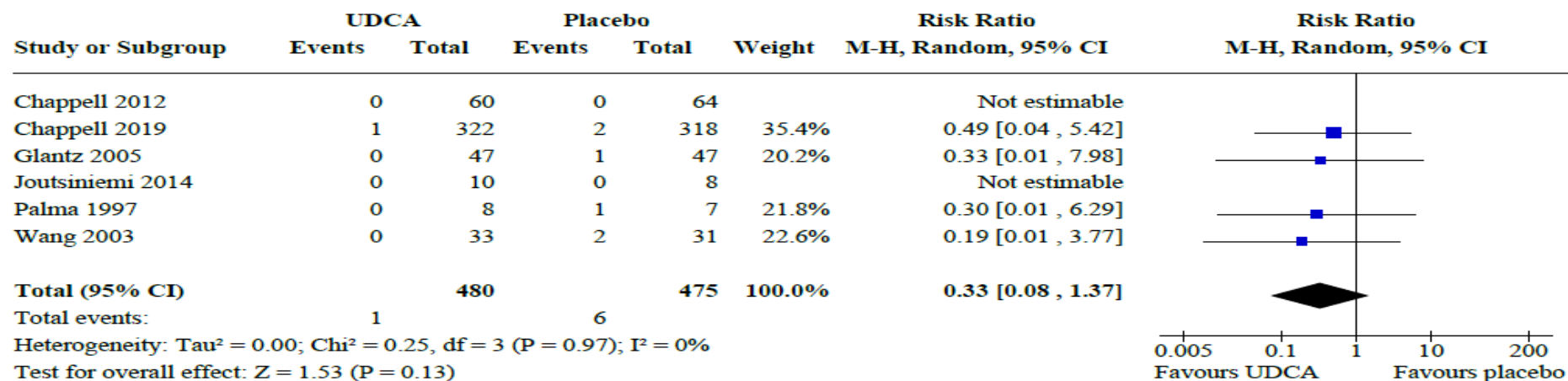
Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 1.18$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.28$ );  $I^2 = 15\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 7.33$  ( $P < 0.00001$ )  
 Test for subgroup differences: Not applicable

#### Footnotes

(1) 100 mm VAS, where 0 = no itch and 100 = severe itch

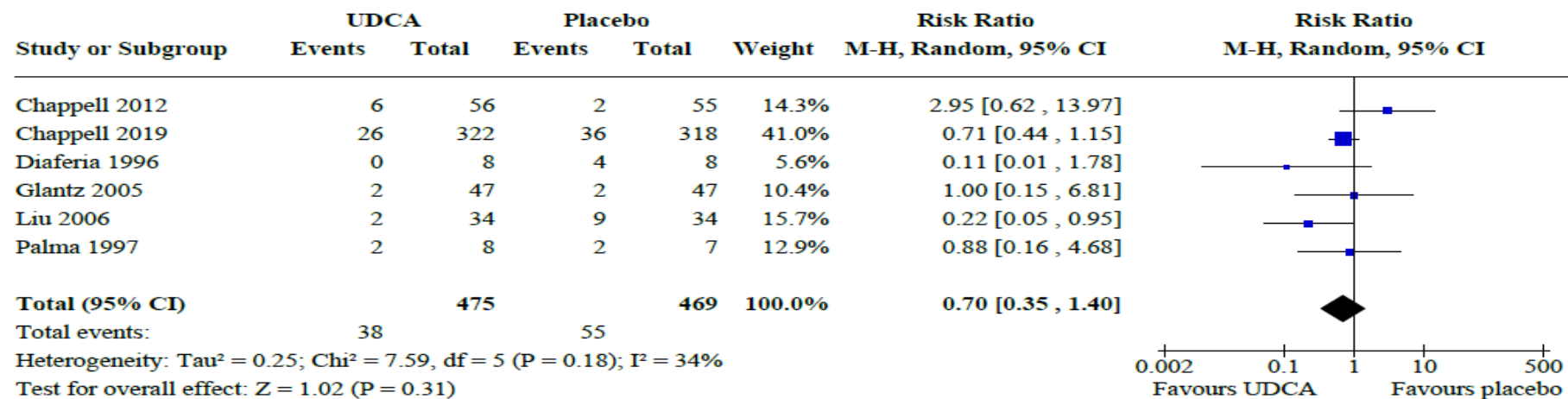
Rysunek 1. Wyniki meta-analizy dla PK - zmiana oceny w analogowej skali nasilenia objawów świądu - Walker 2020

**Analysis 1.4. Comparison 1: UDCA versus placebo, Outcome 4: Stillbirth**



Rysunek 2. Wyniki meta-analizy dla PK - poronienia - Walker 2020

**Analysis 1.5. Comparison 1: UDCA versus placebo, Outcome 5: Fetal distress/asphyxial event**



Rysunek 3. Wyniki meta-analizy dla PK - zaburzenia płodu/zdarzenia asfiksyjne - Walker 202

#### 7.4.2. Komentarz do analizy klinicznej

W analizie klinicznej uwzględniono dowód najwyższej jakości – przegląd systematyczny Cochrane Library Walker 2020. W jego ramach przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej różnych substancji stosowanych w leczeniu cholestazy ciężarnych: kwasu ursodeoksycholowego, miejscowych emolientów, chlorfenaminy, deksametazonu, fenobarbitonu, węgla aktywnego, gumy guar, kolestyraminy, ryfampicyny, S-Adenozylo-metioniny, mieszanki Yīn-Chén-Hāo, szalwii czerwonej.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego Walker 2020 dowody naukowe pozwoliły na ocenę jedynie kwasu ursodeoksycholowego. Dla pozostałych substancji, ze względu na niewystarczającą jakość i ilość dostępnych danych, przeprowadzenie oceny było niemożliwe.

W ramach meta-analizy 2 dużych badań RCT wykazano IS różnicę na korzyść UDCA względem PLC dla obniżenia objawów świądu, mierzonych za pomocą skali analogowej. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, iż wykazana poprawa jest niewielka i wielu lekarzy i pacjentek może ją uznać za nieistotną klinicznie.

Ocena innych istotnych klinicznie punktów końcowych (poronienia, zaburzenia płodu/zdarzenia asfiksyjne), ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń, była niemożliwa.

We wnioskach z przeglądu systematycznego Walker 2020 autozy wskazują: „Chociaż nie wykazano, że UDCA zapobiega niekorzystnym skutkom cholestazy u kobiet w ciąży, nie ma innej skutecznej metody leczenia tego schorzenia. Zastosowanie UDCA powoduje niewielkie obniżenie objawów świądu u matki.”

### 7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującej klasyfikacji: 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Do wymienionych w ChPL produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy, działań niepożądanych należą:

- Zaburzenia żołądka i jelit:
  - Często: jasny stolec lub biegunka.
  - Bardzo rzadko: podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC) występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
  - Bardzo rzadko: zwapnienie kamieni żółciowych, dekompensacja marskości wątroby (w trakcie leczenia zaawansowanego stadium pierwotnej marskości żółciowej wątroby (PBC)), które częściowo ustępowały po zaprzestaniu terapii.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
  - Bardzo rzadko: pokrzywka.

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

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 8. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 24 sierpnia 2020

Substancja czynna	<i>acidum tranexamicum</i>
Kategoria dostępności refundacyjnej	dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	245.0, leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy
Zakres wskazań objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą;</li> <li>• Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby;</li> </ul>

Należy zauważyć, że wskazane w powyższej tabeli wskazania refundacyjne kwasu ursodeoksycholowego stanowią w większym stopniu wskazania rejestracyjne. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Prousan, Ursocam, Ursopol oraz Ursoxyn oceniane produkty lecznicze zarejestrowane są do stosowania we wskazaniach:

- Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci.
- Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.
- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u pacjentów:
  - u których występuje jeden lub więcej kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, z zachowaną prawidłową czynnością pęcherzyka żółciowego;
  - którzy nie wyrażają zgody na interwencję chirurgiczną lub u których występuje jeden lub więcej kamieni żółciowych przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, o średnicy nieprzekraczającej 2 cm, z zachowaną prawidłową czynnością pęcherzyka żółciowego;
  - którzy nie wyrażają zgody na interwencję chirurgiczną lub u których postępowanie chirurgiczne jest przeciwwskazane;
  - u których występuje wzrost stężenia cholesterolu w żółci (przesycenie) potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych przeprowadzonych na żółci uzyskanej przez drenaż dwunastnicy.
- Leczenie wspomagające przed oraz po zabiegu rozbijania kamieni nerkowych falą uderzeniową (litotrypsja).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2019 r., poz. 105), leki zawierające kwas ursodeoksycholowy są obecnie dostępne w Polsce w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań wymienionych w powyższej tabeli. Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu, tj. cholestaza ciężarnych.

Tabela 9. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Prousan, kaps., 250 mg	90 szt.	05909991203924	80,89	95,76	77,26	30%
Ursocam, tabl., 250 mg	100 szt.	05909990414741	68,01	82,94	82,94	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
	90 szt.	05909991314675	61,13	75,03	75,03	30%
Ursopol, kaps. twarde, 300 mg	50 szt.	05909990798223	39,96	50,68	50,68	30%
Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909991325794	66,96	84,84	81,84	30%
	50 szt.	05909991325770	33,48	42,92	42,92	30%

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

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

W poniższej tabeli przedstawiono koszty porównywanych terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta na jeden dzień. Przyjęta średnia dzienna dawka leku dla pacjenta to 500 mg kwasu ursodeoksycholowego (wg opinii ekspertów klinicznych).

Tabela 10. Koszty terapii pojedynczego pacjenta porównywanymi schematami

Kategoria kosztowa	Koszt brutto dla płatnika publicznego [PLN]					
	Proursan	Ursocam		Ursopol	Ursoxyn	
Dawka i zawartość leku	250 mg/90 szt.	250 mg/100 szt.	250 mg/90 szt.	300 mg/50 szt.	250 mg/100 szt.	250 mg/50 szt.
Koszt brutto na 1 dzień stosowania	1,72	1,66	1,67	1,69	1,70	1,72

Średni koszt dzienny terapii dla płatnika publicznego brutto preparatami zawierającymi kwas ursodeoksycholowy to **1,69 PLN**.

Wg opinii eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii – Pana prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego liczba pacjentek, u których oceniana technologia byłaby możliwa do zastosowania wynosi 1000, z kolei wg eksperta – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie położnictwa i ginekologii – Pana prof. dr hab. n. med. Jacka Brązerta liczba ta wynosi od 53 do 500 (średnia 276). Uśredniając liczbę pacjentek, u których możliwa jest do zastosowania niniejsza technologia, do dalszych analiz będzie wykorzystywana liczba **638**.

Przyjmując, iż koszt dzienny terapii to 1,69 PLN, a liczba pacjentek, która mogłaby skorzystać z terapii wynosi 638, rocznie koszt terapii dla płatnika publicznego wyniósłby **393 550 PLN (brutto)**.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 945 z późn. zm), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), pismem z dnia 09.09.2020 r. znak PLR.4506.57.2020.1.JKB (data wpływu do AOTMiT: 09.09.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- acidum ursodeoxycholicum;

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. cholestaza ciężarnych.

Produkty lecznicze zawierające kwas ursodeoksycholowy były przedmiotem oceny Agencji w raporcie dot. efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży (nr: OT.4320.2.2020), gdzie odniesiono się do wskazania „cholestaza ciężarnych” (rozdz. 3.8.). Stanowisko Rady Przejrzystości oraz opinia Prezesa Agencji nie została dotychczas opublikowana

### Problem zdrowotny

**Cholestaza ciężarnych** (ang. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*, ICP) stanowi najczęstszą odwracalną chorobę wątroby ściśle powiązaną z ciążą; samoistnie ustępuje po jej rozwiązaniu, ale w kolejnych ciążach (45-90%) zwykle ujawnia się ponownie przybierając bardziej nasiloną postać. Charakteryzuje się intensywnym świądem skóry, któremu nie towarzyszy wysypka, oraz nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby.

O klinicznym znaczeniu cholestazy ciężarnych decyduje potencjalne zagrożenie płodu, obejmujące porody przedwczesne (samoistne i z przyczyn jatrogennych) oraz zgon wewnątrzmaciczny, jak również zwiększona z powodu uporczywego świądu i związanego z tym niedoboru snu częstość powikłań u matek.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii) jedyną skuteczną technologią medyczną w niniejszym skazaniu jest kwas ursodeoksycholowy: „*Jedyny lek skutecznie obniżający poziom kwasów żółciowych*”, który jest aktualnie stosowany prawie u 100% pacjentek, natomiast w przypadku objęcia go finansowaniem ze środków publicznych byłby stosowany przez 100% pacjentek. Z kolei wg Konsultanta Wojewódzkiego (prof. dr hab. n. med. Jacka Brązerta) „lek znacząco zmniejsza objawy świądu, ogranicza ryzyko wystąpienia żółtaczki i ciężarnej, powoduje normalizację parametrów biochemicznych u ciężarnej (...). Lek jest dobrze tolerowany przez ciężarną”.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r. we wskazaniu cholestaza ciężarnych obecnie nie są refundowane żadne substancje czynne.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, standardem postępowania w ramach terapii farmakologicznej w ocenianym wskazaniu jest kwas ursodeoksycholowy. Biorąc pod uwagę szczegółowe informacje dotyczące populacji docelowej oraz odnalezione liczne wytyczne kliniczne (zbór wytycznych z 6 towarzystw z Europy, Australii i USA, dwie polskie rekomendacje, rekomendacje NHS oraz EASL), opisane szczegółowo w rozdziale 6 w niniejszym raporcie, uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej.

### Analiza skuteczności

W analizie klinicznej uwzględniono dowód najwyższej jakości – przegląd systematyczny Cochrane Library Walker 2020. W jego ramach przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej różnych substancji stosowanych w leczeniu cholestazy ciężarnych: kwasu ursodeoksycholowego, miejscowych emolientów, chlorfenaminy, deksametazonu, fenobarbitonu, węgla aktywnego, gumy guar, kolestyraminy, ryfampicyny, S-Adenozyłometioniny, mieszanki Yin-Chén-Hào, szalwii czerwonej.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego Walker 2020 dowody naukowe pozwoliły na ocenę jedynie kwasu ursodeoksycholowego. Dla pozostałych substancji, ze względu na niewystarczającą jakość i ilość dostępnych danych, przeprowadzenie oceny było niemożliwe.

W ramach meta-analizy 2 dużych badań RCT wykazano IS różnicę na korzyść UDCA względem PLC dla obniżenia objawów świądu, mierzonych za pomocą skali analogowej. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, iż wykazana poprawa jest niewielka i wielu lekarzy i pacjentek może ją uznać za nieistotną klinicznie.

Ocena innych istotnych klinicznie punktów końcowych (poronienia, zaburzenia płodu/zdarzenia asfiksyjne), ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń, była niemożliwa.

We wnioskach z przeglądu systematycznego Walker 2020 autozy wskazują: „Chociaż nie wykazano, że UDCA zapobiega niekorzystnym skutkom cholestazy u kobiet w ciąży, nie ma innej skutecznej metody leczenia tego schorzenia. Zastosowanie UDCA powoduje niewielkie obniżenie objawów świądu u matki.”

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, dotyczących postępowania u kobiet w z cholestazą ciężarnych: Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2012 roku, Bicocca z 2018 (zbiór wytycznych z sześciu towarzystw), NHS z 2019 roku, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2018) oraz europejskie wytyczne EASL z 2017.

Odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jako leczenie w cholestazie ciężarnych z wyboru, gdyż u większości pacjentek obserwuje się zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych, a jednocześnie lek jest zwykle dobrze tolerowany. Europejskie wytyczne zwracają uwagę na ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania kwasu ursodeoksycholowego, aczkolwiek zaleca się kontynuację leczenia z jego wykorzystaniem. W cholestazie ciężarnych wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania ryfampicyny lub S-adenozylometioniny w celu redukcji świądu. Polskie wytyczne zalecają także zastosowanie cholestyraminy (z zastrzeżeniem, że lek ten może powodować biegunkę i przy dłuższym stosowaniu zaburza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach), czy hydroksyzynę, również w celu redukcji świądu. Ponadto w większości wytycznych zalecana jest dodatkowa suplementacja witaminą K, z uwagi na upośledzone funkcje wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach towarzyszące ICP.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania kwasu ursodeoksycholowego w ocenianym wskazaniu.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Przyjmując, iż koszt dzienny terapii to 1,69 PLN (dawka 500 mg/dzień), a liczba pacjentek, która mogłaby skorzystać z terapii wynosi 638 (oszacowania na podstawie opinii ekspertów), rocznie koszt terapii dla płatnika publicznego wyniósłby **393 550 PLN (brutto)**.

### **Opinia ekspertów klinicznych**

#### **Stanowisko eksperta klinicznego prof. Krzysztofa Czajowskiego w sprawie przedmiotowej technologii medycznej:**

*„Kwas ursodeoksycholowy jest uznanym na całym świecie sposobem leczenia cholestazy ciężarnych. Lek ten może być zastosowany pod warunkiem potwierdzonego w wynikach laboratoryjnych podwyższonego poziomu kwasów żółciowych we krwi kobiety ciężarnej w próbkę surowicy pobranej na czczo. Stężenie kwasów żółciowych u każdej, nawet zdrowej, osoby ulega podwyższeniu po posiłku i z tego powodu wyniki uzyskane od osoby nie będącej na czczo można uznać za niediagnostyczne. Zgodnie z obecną wiedzą medyczną stwierdzenie podwyższonych kwasów żółciowych na czczo stanowi jeden z zasadniczych elementów potwierdzenia cholestazy ciężarnych. Kwas ursodeoksycholowy jest jedynym lekiem w miarę skutecznie obniżającym stężenia kwasów żółciowych. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że efekt leczniczy jest zazwyczaj widoczny po około 7 – 10 dniach. Obniżenie poziomu kwasów żółciowych ma istotne znaczenie dla efektów ciąży. Przy poziomach > 40 obserwowane są zgony wewnątrzmaciczne.”*

#### **Stanowisko eksperta klinicznego prof. Jacka Brązerta w sprawie przedmiotowej technologii medycznej:**

*„Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) może być z powodzeniem stosowany u ciężarnych w leczeniu cholestazy ciężarnej. Z uwagi na mechanizm działania UDCA możliwe jest leczenie objawowe cholestazy u ciężarnej. Lek znacząco zmniejsza objawy świądu, ogranicza ryzyko wystąpienia żółtaczki u ciężarnej, powoduje normalizację parametrów biochemicznych u ciężarnej – zmniejszenie stężenia transaminaz, kwasów żółciowych oraz bilirubiny. Lek jest dobrze tolerowany przez ciężarną.”*

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- Walker, 2020** Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy, DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub3

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- PTG-E 2018** HARTLEB, Marek, et al. Choroby cholestatyczne u dorosłych-wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). 2018
- PTG 2012** Leszczyńska-Gorzelał B., et al., Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych, Ginekol. Pol. 9/2012, 83, 713-717.
- EASL 2017** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology, 2017, 67.1: 145-172
- NHS 2019** Obstetric Cholestasis guideline (GL880), Maternity & Children's Services Clinical Governance Committee
- Bicocca, 208** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines, DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041

### Pozostałe publikacje

- Milkiewicz, 2010** Cholestaza ciążowa — wybrane aspekty, Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 10–13.

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 2.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	<p><b>Search:</b> (((((((("guideline"[Title/Abstract] OR "guidance"[Title/Abstract] OR "recommendation"[Title/Abstract] OR "standard"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR (((("Health Planning Guidelines"[MeSH Terms] OR ("Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[MeSH Subheading))) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH Terms] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[MeSH Terms] OR "Evidence-Based"[Title/Abstract] OR "Evidence-Based"[Title/Abstract] OR "EvidenceBased"[Title/Abstract])) OR (((("study"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "trail"[Title/Abstract] OR "experiment"[Title/Abstract] AND (((("control"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]))) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract])) OR ("systematic"[Title/Abstract] AND "review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type])) AND (((("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR (((((((((((acid[Title/Abstract] AND (Ursodeoxycho*[Title/Abstract]) OR (Ursodiol[Title/Abstract]) OR (Ursolvan[Title/Abstract]) OR (Delursan[Title/Abstract]) OR (Destolit[Title/Abstract]) OR (Urdox[Title/Abstract]) OR (Urso[Title/Abstract]) OR (Ursobilane[Title/Abstract]) OR (Ursochol[Title/Abstract]) OR (Ursofalk[Title/Abstract]) OR (Ursogal[Title/Abstract]) OR (Ursolite[Title/Abstract]) OR (Cholit-Ursan[Title/Abstract]) OR (Cholofa k[Title/Abstract])) AND ((("Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" [Supplementary Concept] OR ((("Pregnanc*[Title/Abstract] OR ("Pregnancy"[Mesh])) AND ((("Cholestasis"[Mesh] OR ((cholestat*[Title/Abstract] OR (cholestasis[Title/Abstract]) OR (Intrahepatic Cholestasis[Title/Abstract]))))))) <b>Sort by:</b> Most Recent</p>	173
2	<p><b>Search:</b> (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh] OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) <b>Sort by:</b> Most Recent</p>	6 995 614
1	<p><b>Search:</b> (("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR (((((((((((acid[Title/Abstract] AND (Ursodeoxycho*[Title/Abstract]) OR (Ursodiol[Title/Abstract]) OR (Ursolvan[Title/Abstract]) OR (Delursan[Title/Abstract]) OR (Destolit[Title/Abstract]) OR (Urdox[Title/Abstract]) OR (Urso[Title/Abstract]) OR (Ursobilane[Title/Abstract]) OR (Ursochol[Title/Abstract]) OR (Ursofalk[Title/Abstract]) OR (Ursogal[Title/Abstract]) OR (Ursolite[Title/Abstract]) OR (Cholit-Ursan[Title/Abstract]) OR (Cholofalk[Title/Abstract])) AND ((("Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy" [Supplementary Concept] OR ((("Pregnanc*[Title/Abstract] OR ("Pregnancy"[Mesh])) AND ((("Cholestasis"[Mesh] OR ((cholestat*[Title/Abstract] OR (cholestasis[Title/Abstract]) OR (Intrahepatic Cholestasis[Title/Abstract]))))))) <b>Sort by:</b> Most Recent</p>	337

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 2.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp ursodeoxycholic acid/	13196
2	"ursodeoxycho*" .ab,kw,ti.	6786
3	acid.ab,kw,ti.	1623494
4	2 and 3	6591

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	actigall.ab,kw,ti.	21
6	delursan.ab,kw,ti.	1
7	destolit.ab,kw,ti.	1
8	deursil.ab,kw,ti.	1
9	sodium ursodeoxycholate.ab,kw,ti.	22
10	ursacol.ab,kw,ti.	1
11	ursilon.ab,kw,ti.	1
12	urso.ab,kw,ti.	105
13	ursobil.ab,kw,ti.	4
14	ursochol.ab,kw,ti.	3
15	ursodeoxycholate.ab,kw,ti.	337
16	ursodesoxycholic.ab,kw,ti.	151
17	ursodiol.ab,kw,ti.	393
18	ursofalk.ab,kw,ti.	33
19	ursolit.ab,kw,ti.	2
20	ursolvan.ab,kw,ti.	8
21	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	7278
22	1 or 21	14067
23	exp intrahepatic cholestasis/	5574
24	"cholestat*".ab,kw,ti.	19430
25	exp cholestasis/	27985
26	24 or 25	35837
27	23 or 26	37298
28	exp pregnancy/	511938
29	"pregnanc*".ab,kw,ti.	485168
30	28 or 29	681630
31	27 and 30	2789
32	22 and 31	684
33	exp "systematic review"/	258394
34	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	285979
35	33 or 34	372625
36	exp meta analysis/	194637
37	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	207965
38	36 or 37	260864
39	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	790077
40	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5669821
41	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	10306558
42	40 and 41	3191332
43	39 or 42	3451802
44	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	1248616
45	(consensus and development).ti,ab,kw.	30307
46	(outcomes and research).ti,ab,kw.	206510

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
47	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	46580
48	44 or 45 or 46 or 47	1457637
49	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	558498
50	"consensus*".ti,ab,kw.	221595
51	"standard*".ti,ab,kw.	1761282
52	"recommendation*".ti,ab,kw.	352177
53	"Guidance*".ti,ab,kw.	165721
54	"guideline*".ti,ab,kw.	553496
55	50 or 51 or 52 or 53 or 54	2716629
56	48 or 49 or 55	4032511
57	35 or 38 or 43 or 56	6439948
58	32 and 57	189
59	from 58 keep 1-189	189

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 2.09.2020.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	534
#2	(acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	104 123
#3	(Ursodeoxycho*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 285
#4	#2 and #3	1 277
#5	#4 OR #1	1 277
#6	MeSH descriptor: [Cholestasis] explode all trees	770
#7	(cholestat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 369
#8	#6 OR #7	1 630
#9	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	21 748
#10	(Pregnanc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56 848
#11	#9 OR #10	56 848
#12	#8 AND #11	131
#13	#5 AND #12	58