



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.20.2021.MKZ

**Protokół nr 18/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 26 kwietnia 2021 roku
w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 11:06.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Dariusz Jarnutowski
4. Dorota Kilańska
5. Rafał Niżankowski – prowadził posiedzenie
6. Tomasz Pasierski
7. Jakub Pawlikowski
8. Piotr Szymański
9. Janusz Szyndler
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przedstawienie informacji nt. efektu dotychczasowych prac dot. technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrectinib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) z fuzją genu ROS-1”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT; chłonnokotek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych); abetalipoproteinemia; zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia); deficyt lipazy lipoproteinowej.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum we wskazaniach: biegunka przewlekła, w tym: biegunka cholegenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana,



hipercholesterolemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

6. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie przyjęła zaproponowany porządek obrad.

Ad 2. Dyrektor Biura Prezesa Agencji przedstawiła informacje nt. efektu dotychczasowych prac dot. technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Rozlytrek (wniosek refundacyjny) we wskazaniu dot. niedrobnokomórkowego raka płuca, a propozycję stanowisk Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji i formułowaniu finalnego stanowiska Rady uczestniczyli: Rafał Niżankowski, Anetta Undas, Tomasz Pasierski, Jakub Pawlikowski, Piotr Szymański i Janusz Szyndler.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT; chłonnokotek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych); abetalipoproteinemia; zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia); deficyt lipazy lipoproteinowej.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji streścił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację sprowadzanych z zagranicy w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum we wskazaniach: biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Dariusz Jarnutowski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska Rady głos zabrali: Anetta Undas, Dariusz Jarnutowski, Rafał Niżankowski i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 6. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 13:06.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 46/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku

w sprawie oceny leku Rozlytek (entrektytib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rozlytek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps., kod EAN: 07613326024891,*
- *Rozlytek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps., kod EAN: 07613326024624,*

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, z uwagi na koszty proponowanej technologii.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa, że zasadne byłoby objęcie refundacją produktu Rozlytek, pod warunkiem zrównania jego ceny z aktualnie refundowaną, jedyną opcją leczenia – krizotynibem i uwzględnienia ich obu w jednym programie lekowym.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca jest częstym i nadal bardzo źle rokującym nowotworem. Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP) jest jego najczęstszą postacią. Entrektytib (ENT) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej wykazującym działanie hamujące na komórki nowotworowe, zawierające gen fuzyjny, ROS1. Rearanżacja genu ROS1 występuje w przypadku około 1-2% pacjentów z NDRP.


Dowody naukowe

Oparte są jedynie na porównaniu pośrednim z krizotynibem (KRYZ) inhibitorem ROS1 dostępnym w Polsce w ramach programu lekowego. Analiza ta cechuje się bardzo dużą niepewnością.

Problem ekonomiczny

Objęcie refundacją ENT w ocenianym wskazaniu będzie związane z



 odpowiednio w I i II roku w obu analizowanych perspektywach.

Główne argumenty decyzji

Brak znaczącej przewagi klinicznej nad krizotynibem.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.3.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrektynib) w ramach programu lekowego: B.6. »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)«”. Data ukończenia: 16 kwietnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o. o. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 47/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic F
w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic F, proszek, puszka á 300 g, we wskazaniach:

- *zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT,*
- *chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych),*
- *abetalipoproteinemia,*
- *zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia),*
- *deficyt lipazy lipoproteinowej.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Deficyt CACT (deficyt translokazy karnityny) to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią.

Chłonnokotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu schorzeniem, występującym u noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, prowadzącym do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia funkcji układu immunologicznego. Chłonnokotok jatrogeny może wystąpić jako powikłanie po operacjach w obrębie klatki piersiowej lub kardiochirurgicznych.

Abetalipoproteinemia to rzadka, genetycznie uwarunkowana choroba metaboliczna, charakteryzująca się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją lipoprotein zawierających apoproteiny B. W konsekwencji prowadzi do powikłań neurologicznych, uszkodzenia wzroku oraz stłuszczenia wątroby.



Zaburzenia gospodarki lipidowej - hipercholesterolemia i hipertriglicydemia to dolegliwości związane z podwyższeniem, odpowiednio frakcji LDL i trójglicerydów we krwi. Hipercholesterolemia pierwotna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych o podłożu genetycznym. W przypadku obu chorób brak właściwego leczenia może prowadzić do szybkiego pojawienia się zmian miażdżycowych oraz powikłań sercowo-naczyniowych.

Deficyt lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, której istotą jest wrodzony niedobór enzymu lub jego aktywatora – apoproteiny C-II. Niedobór lub brak aktywności tego enzymu uniemożliwia prawidłowy rozkład triacylogliceroli, co powoduje zwiększenie stężenia chylomikronów w osoczu krwi. Konsekwencją deficytu może być między innymi hepatosplenomegalia, zaburzenia wzrostu oraz nawracające zapalenie trzustki.

Dowody naukowe

Leczenie jednostek chorobowych wymienionych we wskazaniu wymaga, w większości przypadków, stosowania postępowania dietetycznego z istotną redukcją spożycia tłuszczów (zwłaszcza długotańcuchowych) z jednoczesną suplementacją kwasów średniołańcuchowych (MCT). Milupa Basic F jest produktem praktycznie beztłuszczowym i przy dłuższym stosowaniu wymagającym odpowiedniej suplementacji MCT.

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności produktu Milupa Basic F. W opublikowanych opisach przypadków Uslu 2010 i Kose 2018, stosowano produkt Milupa Basic F u pacjenta z abetalipoproteinemią oraz z deficytem lipazy lipoproteinowej z uzyskaniem pewnej poprawy klinicznej.

Ze względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje się wraz z preparatami uzupełniającymi MCT, dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT oraz mieszanek niskotłuszczowych stosowanych wraz z suplementacją MCT. Wyniki odnalezionych doniesień wskazują, iż po zastosowaniu diety niskotłuszczowej z suplementacją MCT u pacjentów z abetalipoproteinemią (Partin 1974 oraz Illingworth 1980, Yilmaz 2016, Petterson 2014, Muller 1997, Illingworth 1980, Partin 1974) i chłonnokotkiem (Izzard 2007, Cormack 2004, Sykes 2012, Harman 2017, Brown 2018, Sivayoganathan 2013, Khan 2011) obserwowano poprawę stanu klinicznego, normalizację parametrów biochemicznych, jak również (w przypadku chłonnokotoku jatrogennego) szybsze zamykanie przetoki.

Wytyczne kliniczne leczenia niedoboru CACT (brytyjskie - BIMDG 2020 oraz japońskie - Yamada 2018) wskazują na konieczność stosowania diety niskotłuszczowej z wykluczeniem długotańcuchowych kwasów tłuszczowych

z jednoczesną suplementacją MCT (przy równoczesnym wykluczeniu kwasów tłuszczowych C10 i C12).

Z kolei w chłonnokotoku, zgodnie z rekomendacjami (ACR 2016, ADA 2010, Romanowicz 2018), opcjami dietetycznymi są całkowite żywienie pozajelitowe oraz stosowanie diety ubogotłuszczowej z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

W abetalipoproteinemii, zgodnie z publikacjami Burnett 2018 i Lee 2014, sugeruje się ścisłe przestrzeganie diety z niską zawartością tłuszczów (20-30%) z równoczesną suplementacją witamin A, D, E i K. Odradza się spożywanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, natomiast u niemowląt spożycie średniołańcuchowych trójglicerydów może pomóc w szybszym korygowaniu niedożywienia.

Według rekomendacji dotyczących hipercholesterolemii i hipertriglicydemii (PTK 2018 i ESC/EAS 2019), restrykcyjne leczenie niskotłuszczowe stosowane jest przede wszystkim u dzieci z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii. U dzieci zdrowa dieta powinna być wdrożona we wczesnym okresie życia, a leczenie statynami na ogół się odwleka, aż dziecko osiągnie wiek 6-10 lat. W zaleceniach opracowanych przez Forum Ekspertów Lipidowych (SFEL 2013) wskazuje się, że w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii niskotłuszczowa dieta może być bezpiecznie włączona u dzieci już od 7. miesiąca życia, jeśli jest prowadzona pod kontrolą lekarską.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, we wskazaniach deficyt CACT, deficyt lipazy lipoproteinowej oraz abetalipoproteinemia aktualnie stosowane jest leczenie dietetyczne w oparciu o produkty niezawierające tłuszczu oraz preparaty z MCT. W opinii ekspertki „stosowane leczenie dietetyczne indywidualnie dopasowane, obejmuje ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych LCT, MCT, nasyconych lub nienasyconych. Realizacja zaleceń dietetycznych w oparciu o produkty dozwolone i zbilansowanie diety jest często trudne ze względu na ryzyko niedoborów różnych składników odżywczych”.

Problem ekonomiczny

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Milupa Basic F dla 9-14 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą od ok. 7,4 tys. PLN do ok. 11,4 tys. PLN rocznie. Należy mieć na uwadze niepewność powyższych oszacowań, w szczególności w zakresie liczebności populacji docelowej. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Milupa Basic F.

Główne argumenty decyzji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, we wszystkich ocenianych wskazaniach standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie

diety niskotłuszczowej. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją MCT. Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów dostosowania w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego, produkt Milupa Basic F znalazłby zastosowanie w jednostkowych przypadkach związanych z wnioskowanymi wskazaniami. Pozytywna decyzja o finansowaniu nie będzie się wiązała z dużymi obciążeniami finansowymi. Biorąc pod uwagę powyższe, Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.9.2021 „Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej”. Data ukończenia: 21 kwietnia 2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną colestyraminum
w różnych wskazaniach

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną colestyraminum:*

- *Vasosan S (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g),*
- *Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g),*
- *Quantalan (proszek, saszetki 4 g),*
- *Questran (proszek, saszetki 4 g),*
- *Questran Light (proszek, saszetki 4 g),*
- *Colestyramin-Ratiopharm (proszek, saszetki 4 g),*
- *Lipocol (tabletki do żucia 2 g),*

we wskazaniach:

- *biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego,*
- *choroba Hirschsprunga,*
- *choroba Leśniowskiego-Crohna,*
- *ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią,*
- *dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn,*
- *pierwotna żółciowa marskość wątroby,*
- *pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,*
- *świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.*



Jednocześnie Rada uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniach:

- *dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana,*
- *wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV,*
- *świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a,*
- *postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę były przedmiotem oceny Agencji w wymienionych wskazaniach w roku 2018. Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację leków zawierających cholestyraminę we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, z wyjątkiem wskazania dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana (dla wskazania dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia rekomendacja była pozytywna), a także leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, 50 saszetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g). Ponadto, Rada Przejrzystości wskazała, że zasadne jest sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej:

- *przewlekła biegunka chologenna,*
- *świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej,*
- *hipercholesterolemia u osób, które nie mogą przyjmować statyn.*

Prezes AOTMiT uznał za zasadne wydanie zgód na refundację wszystkich powyższych produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wszystkich wskazaniach, z wyjątkiem dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.

Dowody naukowe

Odnalezione wytyczne kliniczne, opublikowane po 2017 roku, rekomendują stosowanie cholestyraminy w terapii: biegunki chologennej (CAG 2020), biegunki u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych (BSG 2019), dyslipidemii - hipercholesterolemii (ESC/EAS 2019), pierwotnej żółciowej marskości wątroby (EASL 2017), pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (BSG 2018, AASLD 2018 i ACG/CDLF 2019), postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PTG-E 2018 i Gunaydin 2018), świądu w przebiegu chorób wątroby (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BSH 2019, BAD 2018 i BSG 2018).

Biegunka przewlekła

Odnaleziono przegląd systematyczny Ruiz-Campos 2019, prospektywne badanie obserwacyjne Flores 2021 oraz retrospektywne badanie obserwacyjne Costa 2021. W przeglądzie Ruiz-Campos 2019 uwzględniono 5 badań obserwacyjnych, w których oceniono odpowiedź na leczenie cholestyraminą u pacjentów z biegunką chologenną po cholecystektomii. Łącznie w powyższych badaniach wzięło udział 166 osób. Metaanaliza powyższych badań wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wynosi 79% (I2=73% – istotna heterogeniczność). W badaniu Flores 2021 terapię cholestyraminą otrzymało 17 pacjentów z biegunką chologenną. U 6 pacjentów (35,3%) uzyskano kontrolę objawów biegunki. 7 pacjentów (41%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie (4 pacjentów; 24%). Jeden pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu Costa 2021 wzięło udział 139 pacjentów z przewlekłą biegunką. U 39 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie cholestyraminą trwająca dłużej niż 6 mies. Wśród powyższych 39 pacjentów biegunka chologenna była związana z zabiegiem cholecystektomii (19 pacjentów), miała pochodzenie idiopatyczne (18 pacjentów) i wiązała się z zaburzeniami reabsorpcji kwasów żółciowych w końcowym odcinku jelita krętego wynikającymi z resekcji części jelita lub choroby Leśniowskiego-Crohna (2 pacjentów). U żadnego pacjenta nie wystąpiły komplikacje związane z leczeniem cholestyraminą.

Choroba Hirschsprunga nie jest wskazaniem do stosowania cholestyraminy, ale jest ona wskazana po resekcji jelita, w przypadku biegunki spowodowanej zespołem krótkiego jelita lub zapalenia jelit.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Odnaleziono obserwacyjne badanie przekrojowe Mena-Bares 2019, dotyczące pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i podejrzeniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Terapię cholestyraminą otrzymało 33 pacjentów. Korzystną odpowiedź na leczenie cholestyraminą stwierdzono u 21 pacjentów (63,6%). Działania niepożądane po zastosowaniu cholestyraminy wystąpiły u 10 pacjentów (30,3%) i były głównie związane z nietolerancją pokarmową.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku, dotyczących stosowania cholestyraminy w ciężkich zaburzeniach wchłaniania jelitowego spowodowanych resekcją odcinka jelita cienkiego, jednakże w badaniu Mena-Bares 2019, dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita, w tym 88% resekcji jelita krętego, przed leczeniem cholestyraminą.

Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku w zakresie leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Odnaleziono publikację Chahal 2020, w której opisano przypadek kobiety w ciąży z cholestazą ciążową, u której po porodzie rozwinęła się pierwotna żółciowa marskość wątroby. U pacjentki zastosowano terapię ursodiolem, cholestyraminą i ryfampicyną, które po okresie obserwacji ponad 12 miesięcy nie spowodowały obniżenia poziomu bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy oraz aminotransferazy alaninowej we krwi.

Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku w zakresie leczenia wtórnej marskości wątroby z cechami cholestazy, będącej następstwem zakażenia wirusem HCV, z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku w zakresie leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Walker 2020, Patel 2019) oraz dwa opisy przypadków (Fritzsche 2020, Ahmadi 2020). Do przeglądu Walker 2020 włączono 1 RCT, w ramach którego porównano kwas ursodeoksycholowy (UDCA) z cholestyraminą w leczeniu kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych Kondrackiene 2005. Do badania Kondrackiene 2005 włączono 84 kobiety i wykazano IS przewagę UDCA w porównaniu z cholestyraminą w zakresie uzyskiwania 50% redukcji wyniku w kwestionariuszu dla świądu po 14 dniach. Wykazano również, że terapia UDCA wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż terapia cholestyraminą. W przeglądzie Patel 2019 opisano wyniki dwóch badań RCT (Duncan 1984 i Di Padova 1984), dotyczących świądu skóry w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby. W obu powyższych badaniach wykazano IS przewagę cholestyraminy nad placebo w redukcji nasilenia świądu. W publikacji Fritzsche 2020 opisano przypadek kobiety z pierwotną marskością żółciową wątroby i z rozsianym rakiem piersi hormonozależnym, u której w ramach leczenia egzemestanem wystąpiły: świąd, biegunka, poziom transaminaz stopnia 2 oraz hiperbilirubinemia stopnia 1. Ze względu na objawy przedmiotowe i podmiotowe

u pacjentki odstawiono egzemestan i kontynuowano przyjmowanie cholestyraminy do czasu ustąpienia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. W publikacji Ahmadi 2020 opisano przypadek mężczyzny, u którego wystąpił świąd o bardzo dużym nasileniu, nudności i żółtaczka po iniekcji sterydów anabolicznych. U pacjenta zdiagnozowano ostre uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki i wtórną ostrą niewydolność nerek najprawdopodobniej spowodowaną testosteronem. Zastosowanie u chorego cholestyraminy i naltrekosonu przez tydzień nie spowodowało ustąpienia świądu. Przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii.

Problem ekonomiczny

Z otrzymanych z MZ danych, odnoszących się do liczby wydanych zgód na refundację w ramach importu docelowego (186) oraz cen hurtowych netto produktów zawierające cholestyraminę (od 123,08 do 232,86 PLN) wynika, że refundacja sprowadzanych z zagranicy produktów zawierających cholestyraminę we wnioskowanych wskazaniach nie będzie miała istotnego wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie cholestyraminy we wnioskowanych stanach chorobowych: biegunkach chologennych (spowodowanych schorzeniami cholestatycznymi wątroby), biegunkach u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita krętego, dyslipidemii - hipercholesterolemii, pierwotnej żółciowej marskości wątroby i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej oraz świądzie w przebiegu chorób wątroby.

Pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on stosunkowo bezpieczny i powinien być sprowadzany z zagranicy dla pacjentów w wymienionych wyżej wskazaniach.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.10.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.12.2017) „Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami

cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry”. Data ukończenia: 21.04.2021.