



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotne żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii.

Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: celiakia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Uzasadnienie

Cholestyramina jest lekiem wiążącym kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym prowadząc do znaczącego obniżenia ich wchłaniania a co za tym idzie także ich stężenia we krwi. Lek jest znany i stosowany od wielu lat w pewnych względnie rzadkich sytuacjach klinicznych. Po części jest to przyczyną niedoboru badań klinicznych wysokiej jakości pozwalających na obiektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku. Z drugiej strony jest to środek standardowo stosowany w leczeniu wielu chorób przebiegających z podwyższeniem poziomu kwasów żółciowych, w których skutecznie zmniejsza nasilenie świądu.

Stosowanie cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna nie jest w pełni jednoznaczne. Jednakże wydaje się, że uzasadnionym wskazaniem do jej stosowania jest współistniejąca biegunka chologenna lub stan po resekcji dystalnej odcinka jelita cienkiego spowodowany postępem choroby



podstawowej, w wyniku której dochodzi do zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych.

We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego nie ma danych na skuteczność podawania cholestyraminy jednakże podobnie jak w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna, jeżeli w przebiegu choroby dojdzie do resekcji końcowego odcinka jelita cienkiego, podawanie cholestyraminy może znaleźć uzasadnienie.

W przypadku zespołu krótkiego jelita stosowanie cholestyraminy, zmniejsza nasilenie biegunki wynikającej z zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych, ponadto obniża ryzyko pojawienia się kamicy szczawianowej w tej populacji pacjentów. Podobnie w przypadku biegunki chologennej, gdzie cholestyramina wykazuje się dobrą skutecznością (np. biegunkowa postać zespołu jelita drażliwego czy zespół po cholecystektomii).

Stosowanie cholestyraminy w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych jak również w pierwotnej żółciowej marskości wątroby jest zalecane przez ekspertów jako pierwszoliniowa metoda zwalczania świądu.

Stosowanie cholestyraminy może być także wskazane w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz hipercholesterolemii rodzinnej jednakże wydaje się, że zastosowanie powinno być ograniczone do przypadków osób nietolerujących statyn lub u których nie uzyskuje się właściwej kontroli lipemii przy pomocy standardowo stosowanego leczenia.

Nie ma danych klinicznych na skuteczność leczenia cholestyraminą w przypadku celiakii, nie ma także wystarczających teoretycznych podstaw dla takiego leczenia. Podobnie w przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH). Świąd nie jest typowym objawem tej choroby, podobnie jak biegunka. W związku z tym stosowanie cholestyraminy może wynikać jedynie z współistnienia innych chorób uzasadniających jej stosowanie.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia jest zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) granulat 0.74 g/g we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Stosowne zlecenie Ministerstwa Zdrowia przekazano w trybie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z rejestracji ocenianego produktu leczniczego poza granicami Polski) oraz krótki termin realizacji zlecenia, wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia – ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji przez inne agencje rejestracyjne, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych, w tym właściwych dla przedmiotu zlecenia konsultantów. Minister Zdrowia zaakceptował zaproponowaną drogę postępowania.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Na świecie używa się nazwy „choroba Crohna” bez względu na lokalizację zmian. W Polsce używamy nazwy „choroba Leśniowskiego-Crohna” przede wszystkim w odniesieniu do zmian w jelicie cienkim.

Najbardziej charakterystyczną cechą choroby są odcinkowe zmiany zapalne w jelicie cienkim lub grubym, przedzielone fragmentami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

Zespół krótkiego jelita

Stan, w którym z udziału w trawieniu i wchłanianiu pokarmu wyłączony jest tak duży odcinek jelita cienkiego, że utrzymanie chorego przy życiu za pomocą żywienia drogą naturalną staje się niemożliwe.

Biegunka chologenna

Biegunka chologenna jest podtypem biegunki przewlekłej. Biegunka to stan, w którym pacjent oddaje stolce o zbyt luźnej konsystencji (płynne lub półpłynne), w zwiększonej ilości (>200 g/24h) i ze zwiększoną częstością (>3/24h). W zależności od czasu trwania wyróżnia się biegunkę ostrą (≤14 dni) i przewlekłą (> 4 tygodni; granice czasowe są umowne).

Biegunka chologenna to przewlekła biegunka spowodowana przez przechodzenie nadmiernych ilości kwasów żółciowych do okrężnicy. Przyczyną może być ich upośledzone wchłanianie w jelicie cienkim albo nadmierne wydzielanie przez wątrobę.

Celiakia

Choroba o podłożu immunologicznym spowodowana przez gluten, występująca u osób z predyspozycją genetyczną, charakteryzująca się obecnością glutenezależnych objawów klinicznych, przeciwciał swoistych dla celiakii (TG2, EMA, DGP) i haplotypów HLA-DQ2 lub DQ2.

Hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna oznacza zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Zgodnie z wytycznymi za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenia LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl).

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej przebiegająca z cholestazą (zastojem żółci) spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. Charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby. U niektórych chorych PBC może prowadzić do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Przewlekły, nieustępujący samoistnie, proces martwiczo-zapalny tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowany głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związany ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.

Dyslipidemia

Choroba charakteryzuje się nieprawidłowym stężeniem w surowicy na czczo jednej lub więcej frakcji lipoprotein lub nieprawidłowym ich składem. W praktyce klinicznej dyslipidemię definiuje się na podstawie wyników badań laboratoryjnych:

- Hipercholesterolemia – stężenie TC ≥ 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl) i (lub) stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl),

- Hipertriglicydemia – stężenie TG $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl),
- Małe stężenie HDL-C < 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet,
- Hiperlipidemia mieszana.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby o złożonej etiologii, prowadzącą do uszkodzenia wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zawarta w ocenianym leku cholestyramina (kod ATC: C10AC – sekwestratory kwasów żółciowych) należy do żywic jonowymiennych wiążących w jelicie kwasy żółciowe i nasilających ich wydalanie z kałem. Zmniejszanie puli kwasów żółciowych nasila ich biosyntezę wątrobową z cholesterolu, co prowadzi do zmniejszania puli cholesterolu. Dzienna dawka wg WHO wynosi 14 g w podaniu doustnym. Jest to substancja o ugruntowanym zastosowaniu w leczeniu.

Zgodnie z niemiecką Ulotką dla Pacjenta dla Vasosan P (brak dostępu do ChPL) lek ten wskazany jest w leczeniu: pierwotnej hipercholesterolemii razem ze statynami, w przypadku gdy monoterapia statynami nie przynosi wystarczającej kontroli poziomu cholesterolu, izolowanej pierwotnej hipercholesterolemii, w przypadku gdy leczenie statynami jest niewskazane lub nietolerowane, biegunki chologennej oraz świądu i żółtaczkę w częściowym zwężeniu dróg żółciowych.

Alternatywne technologie medyczne

Przedstawiono w dziale skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Z uwagi na ograniczenia czasowe związane z wykonaniem raportu konieczne było wprowadzenie licznych ograniczeń metodologicznych. Niniejszy dokument nie stanowi więc wyczerpującej oceny efektywności klinicznej przedmiotowej substancji czynnej, jest jedynie pobieżnym opracowaniem stworzonym na pilne zapotrzebowanie ze strony Ministerstwa Zdrowia.

Biegunka chologenna

Zauważyć należy, że brak jest oddzielnych wytycznych postępowania w biegunce chologennej – odnalezione wytyczne dotyczą chorób, w przebiegu których może ona występować, i wówczas podawane są możliwe do zastosowania terapie w celu jej zmniejszenia i/lub powstrzymania.

Ogólnie, stosowanie środków wiążących kwasy żółciowe jest dobrze uzasadnione teoretycznie i jest także zalecane w wytycznych w odniesieniu do biegunkowej postaci zespołu jelita drażliwego i zespołu po cholecystektomii. Dowody na skuteczność tego postępowania istnieją, ale są niskiej rangi wg współczesnych standardów EBM:

- wg wyszukanego przeglądu systematycznego w podgrupie chorych z rozpoznaniem biegunkowej postaci zespołu jelita drażliwego stwierdza się zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, których intensywność koreluje ze skutecznością leczenia za pomocą cholestyraminy. Na podstawie danych epidemiologicznych z przeglądu analitycy przypuszczają, że ta grupa chorych stanowi największą część populacji chorych z biegunką chologenną i u znacznej części z nich lepszym rozpoznaniem byłaby idiopatyczna biegunka chologenna, a nie biegunkowa postać zespołu jelita drażliwego, co miałyby zresztą korzystne implikacje terapeutyczne.
- w przypadku zespołu po cholecystektomii wyszukany przegląd systematyczny ujawnił jedną próbę kliniczną, która jest niskiej jakości, ale wskazuje na znaczną skuteczność leku.
- w przypadku mikroskopowego zapalenia jelita w wyszukanych przeglądach systematycznych zidentyfikowano jedną randomizowaną próbę leczniczą (mesalazyna+cholestyramina vs mesalazyna), która jest dla sprawy niekonkluzywna.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Niejednolite stanowisko różnych organizacji w sprawie stosowania cholestyraminy w ChLC jest wynikiem odmiennego traktowania biegunki chologennej. Jeśli pominąć te rozróżnienia

klasyfikacyjne, to wytyczne dość zgodnie wskazują, że podawanie cholestyraminy w ChLC uzasadnić mogą:

- stan po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego z powodu ChLC (Bartnik 2007, WGO 2009, ECCO 2010b, BSG 2011), dla którego typowy jest rozwój zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych i biegunka chologenna (ECCO 2010b, NICE 2012c, BSG 2011)
- współistniejąca biegunka chologenna (ECCO 2010a, ACG 2009, BSG 2011)

Stosowanie cholestyraminy w biegunce u pacjentów bez resekcji wydaje się teoretycznie uzasadnione, jeśli biegunka ta ma tło żółciowe, co dotyczy <50% przypadków. Dowody skuteczności takiego postępowania nie odpowiadają jednak współczesnym standardom EBM i mają postać niekontrolowanych badań klinicznych na małych seriach pacjentów.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) nie jest zalecane podawanie cholestyraminy, w przeglądach systematycznych nie ma też dowodów na jego efektywność. Wyjątkiem może być stan po resekcji końcowego odcinka jelita cienkiego, ale wtedy wskazaniem jest przebyta resekcja, a nie WZJG.

Zespół jelita krótkiego

W wyszukanych wytycznych wskazuje się, że cholestyramina może być skuteczna w leczeniu biegunki wynikającej z utraty części końcowego odcinka jelita cienkiego, prowadzącej do upośledzonego wchłaniania kwasów żółciowych. Lek może jednak także nasilić biegunkę tłuszczową, gdyż wychwyty kwasów żółciowych nasila zaburzenia trawienia lipidów.

Cholestyramina ogranicza ponadto wchłanianie szczawianów, co może być korzystne, gdyż chorzy ci mają 25% ryzyko rozwoju szczawianowej kamicy nerkowej, jednak nie wszystkie badania potwierdzają efektywność tego postępowania. Ponadto w wytycznych dotyczących leczenia ChLC dość zgodnie zalecano stosowanie cholestyraminy w stanach po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego z powodu ChLC, dla których typowy jest rozwój zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych i biegunka chologenna.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych właściwych dla przedmiotu oceny.

Celiakia

We współczesnych wytycznych postępowania klinicznego oraz w opublikowanym przeglądzie systematycznym analitycy nie znaleźli żadnych wskazań do stosowania cholestyraminy (ani innych sekwestratorów żółci) w celiakii. Własny quasi-systematyczny przegląd piśmiennictwa wskazuje, że nie ma podstaw teoretycznych takiego postępowania, a próby jego stosowania nie spowodowały ograniczenia biegunki.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Stosowanie cholestyraminy w pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) jest zgodnie zalecane przez ekspertów jako podstawowa metoda zwalczania świądu, który w tej chorobie bywa skrajnie uciążliwy. Dowody jej skuteczności nie odpowiadają jednak współczesnym standardom EBM, są to bowiem pojedyncze małe próby kliniczne (jedna była podwójnie zaślepiona, ale objęła w większości chorych na cholestazę pozawątrobową, druga natomiast była zaślepiona tylko jednostronnie i miała charakter wielokrotnego cross-over z nieokreślonym odstępem między kolejnymi interwencjami) oraz kilka opisów przypadków i bardzo krótkich serii przypadków. Na korzyść interwencji przemawiają natomiast:

- częsty związek nieskuteczności leku z jego nieprzyjmowaniem z powodu nietolerancji albo z całkowitą niedrożnością przewodów żółciowych (czyli brakiem dopływu kwasów żółciowych do jelita, w którym działa lek)
- względnie liczne opisy nawrotu świądu po odstawieniu leku i remisji po powrocie do jego stosowania
- długotrwałość i znaczna lekooporność dolegliwości, która ułatwia pacjentom ocenę, które terapie rzeczywiście im pomagają (a więc uprawdopodobnia wyniki badań obserwacyjnych).

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Stosowanie cholestyraminy w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (PSC) jest zgodnie zalecane przez ekspertów jako pierwszoliniowa metoda zwalczania świądu. Dowody jej skuteczności są jednak bardzo skąpe i nie odpowiadają współczesnym standardom EBM, w istocie są to bowiem publikacje z opisem jednego lub kilku przypadków, a także próby przeniesienia sposobów leczenia PBC do terapii PSC bez podania uzasadnienia. Teoretycznie świąd w PSC powinien mieć taką samą etiologię, jak w PBC, gdzie dowodów na skuteczność cholestyraminy jest nieco więcej.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W dostępnej literaturze medycznej analitycy nie odnaleźli żadnych, nawet słabych, dowodów na skuteczność stosowania cholestyraminy w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (AIH). Świąd nie jest typowym objawem tej choroby, podobnie jak biegunka. Wydaje się, że podanie cholestyraminy osobie chorej na AIH można uzasadnić tylko współistnieniem choroby towarzyszącej, będącej wskazaniem do takiej terapii.

Dyslipidemia i hipercholesterolemia rodzinna

Zgodnie z wytycznymi polskimi i zagranicznymi zastosowanie cholestyraminy w leczeniu dyslipidemii ogranicza się, ze względu na jej właściwości, do leczenia hipercholesterolemii. We wskazaniu tym, zgodnie z wytycznymi, leczeniem z wyboru są statyny. Zastosowanie cholestyraminy (lub innych żywic jonowymiennych) zalecane jest głównie w przypadku nietolerancji statyn (jako monoterapia) lub jej niewystarczającej skuteczności (jako terapia skojarzona). Oprócz cholestyraminy i innych żywic w schematach tych mogą być również stosowane ezetymib, kwas nikotynowy lub fibraty.

Wydaje się, iż jedynym wskazaniem, w którym inne dostępne w Polsce leki nie mogą zastąpić żywic, jest okres karmienia piersią. Jednakże w wytycznych zaleca się raczej, jeżeli to możliwe, odstawienie na ten okres wszystkich leków modyfikujących poziom tłuszczów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia, w roku 2012 na refundację cholestyraminy przeznaczono niecałe 14 000 zł, natomiast od stycznia do kwietnia 2013 – nieco ponad 7 000 zł.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną HAS z 2012 roku dla cholestyraminy w tej samej postaci i dawce, ale pod inną nazwą handlową. Rekomendacja ta opowiada się za finansowaniem produktu leczniczego Questran (cholestyramina), saszetki 4 g, w hipercholesterolemii rodzinnej ze współistniejącą ksantomatozą, gdy leczenie dietetyczne okazało się niewystarczające lub gdy po zastosowanym leczeniu dietetycznym cholesterol pozostaje wysoki. Rekomendowany poziom refundacji to 65%.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

[Redacted signature area]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-0431-15/2013, Vasosan P (cholestyramina) granulata 0,74 g/g we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, czerwiec 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy