



## Rekomendacja nr 65/2013

z dnia 10 czerwca 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) 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 (PSC)**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) 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.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) we wskazaniach celiakia i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne refundowanie 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, oraz uważa za niezasadne refundowanie produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: celiakia i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Cholestyramina jest lekiem wiążącym kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym, prowadzącym do znaczącego obniżenia ich wchłaniania, a co za tym idzie ich stężenia we krwi. Pomimo braku badań klinicznych wysokiej jakości pozwalających na obiektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku, jest on znany i stosowany od wielu lat w pewnych sytuacjach klinicznych. Cholestyramina jest standardowo stosowana w leczeniu wielu chorób przebiegających z podwyższeniem poziomu kwasów żółciowych, w których skutecznie zmniejsza nasilenie świądu.

Uzasadnieniem do stosowania cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna wydaje się współistniejąca biegunka chologenna lub stan po resekcji dystalnej odcinka jelita cienkiego spowodowany postępem choroby podstawowej, w wyniku której dochodzi do zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych.

Brak jest danych potwierdzających skuteczność stosowania cholestyraminy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, 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 uważa się za zasadne, ponieważ lek 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 leku powinno być w tych przypadkach ograniczone do osób z nietolerancją 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 i autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH). Nie ma także wystarczających teoretycznych podstaw dla takiego leczenia. 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**

Produkt leczniczy Vasosan P (colestyraminum) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie

poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

## Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego Crohna (ChL-C, ang. *Crohn's disease*) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, od jamy ustnej aż do odbytu. 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.

Zapadalność w krajach UE wynosi 5/100000/rok. Chorują głównie osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

Dotychczas nie opracowano skutecznego sposobu wyleczenia ChL-C. Nawrót zmian zapalnych w innym odcinku jelita może pojawić się nawet po doszczętnym usunięciu pierwotnego ogniska chorobowego. Wybór sposobu leczenia zależy od lokalizacji zmian, nasilenia choroby i występowania powikłań. Postępowanie należy modyfikować w zależności od reakcji klinicznej na leczenie i jego tolerancji przez chorego. Choroba ma zwykle przebieg przewlekły, wieloletni. W wielu przypadkach obserwuje się naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, to jednak bardzo często objawy występują stale, powodując znaczne inwalidztwo. W ciągu 10 lat trwania choroby 60% chorych jest poddawanych  $\geq 1$  operacji z powodu powikłań choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej.

WZJG należy do grupy nieswoistych zapaleń o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki: genetyczne, środowiskowe, immunologiczne. Zmiany mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami, są biegunka z domieszką krwi w kale.

Zapadalność wynosi w Europie  $\sim 10/100000$ /rok. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 lat. Rokowanie co do długości życia jest dobre – umieralność wśród chorych jest nieznacznie większa niż w populacji ogólnej. Poza pierwszym rokiem trwania choroby  $\sim 90\%$  chorych jest w pełni zdolnych do pracy. U niektórych chorych WZJG pozostaje poważną chorobą o trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. U 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii (rokowanie co do wyleczenia bez proktokolektomii jest niepomyślne).

Zespół krótkiego jelita (ZKJ, ang. *short bowel syndrome*) to 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. W Polsce  $\sim 20$ /mln osób wymaga żywienia pozajelitowego (w USA  $\sim 40$ /mln). Najczęstsze przyczyny to: brak odcinka jelita – stan po rozległej resekcji odcinka jelita cienkiego z powodu; omijanie odcinka jelita przez pokarm – przetoki (zewnętrzne i wewnętrzne); ciężkie zaburzenia wchłaniania powodujące czynnościowy ZKJ.

W ZKJ dochodzi do ciężkiego upośledzenia wchłaniania składników odżywczych i wody. Wydzielanie i utrata płynów w odpowiedzi na pokarm jest większa niż ilość przyjmowana. Z różnym nasileniem występują: biegunka, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, kwasica, niedożywienie prowadzące do postępującego wyniszczenia, a w skrajnych przypadkach do śmierci, niedobory soli mineralnych, witamin, i kwasów żółciowych.

Kompleksowe leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych, dla większości chorych szansą długiego życia jest przewlekłe żywienie pozajelitowe w warunkach domowych.

Biegunka chologenna (ang. *bile acid diarrhoea*, BAD) 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 częstotliwością ( $>3/24$ h). Biegunka jest objawem, a nie chorobą, stąd nie ma własnego numeru w międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD.

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

albo nadmierne wydzielanie przez wątrobę. Pewnych danych na temat częstości występowania biegunki cholegennej w całej populacji nie ma.

Kwasy żółciowe, odgrywające istotną rolę w trawieniu tłuszczów, są wydzielane przez wątrobę i z żółcią trafiają do jelita. W jelicie cienkim są w 95% absorbowane. Jeśli absorpcja jest upośledzona lub wydzielanie nadmierne (przekraczające możliwości absorpcji), większa niż zwykle ilość kwasów żółciowych dociera do okrężnicy, gdzie zwiększa wydzielanie wody i elektrolitów oraz śluzu, uszkadza śluzówkę zwiększając jej bierną przepuszczalność, pobudza motorykę i inicjuje odruch defekacyjny.

Biegunka żółciowa jest zwykle biegunką wodnistą.

Postępowanie można obecnie podzielić na objawowe i przyczynowe. Leczenie przyczynowe zależne jest od etiologii.

Celiakia (ang. *celiac disease*) to 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. Szacuje się, że celiakia bezobjawowa występuje z częstością 1/100-300, a objawowa ~1/3345 osób. Zapadalność 2-13/100000/rok. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, choć najczęściej jest rozpoznawana u dzieci. Występuje 2 razy częściej u kobiet niż mężczyzn.

Postać klasyczna – dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego (chudnięcie, biegunka, wzdęcia) – najczęściej rozpoznawana między 6 a 18 m-cem życia.

Podstawą leczenia jest stosowanie przez całe życie diety bezglutenowej, polegającej na wyeliminowaniu wszystkich produktów z pszenicy, żyta i jęczmienia. Kwestia eliminacji owsa budzi kontrowersje – badania wykazały, że dieta z dodatkiem owsa stosowana u osób chorych na celiakię jest dobrze tolerowana, ale efekty odległe nie są znane. U większości chorych po zastosowaniu diety bezglutenowej obserwuje się szybkie (zwykle w ciągu 2 tygodni) ustąpienie objawów klinicznych. Nieco dłużej ustępują zmiany histologiczne (6-8 tygodni). Poza leczeniem żywieniowym należy rozważyć podanie preparatów żelaza, kwasu foliowego, wapnia, a w razie wskazań – witaminy B12.

Dyslipidemia (ang. *dyslipidemia*) charakteryzuje się nieprawidłowym stężeniem w surowicy na czczo jednej lub więcej frakcji lipoprotein lub ich składem. W praktyce klinicznej dyslipidemię definiuje się na podstawie wyników badań laboratoryjnych: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, małe stężenie HDL, hiperlipidemia mieszana.

W rozwoju dyslipidemii aterogenicznej u otyłych osób z zespołem metabolicznym i u chorych na cukrzycę II typu kluczową rolę odgrywa oporność mięśni szkieletowych i wątroby na insulinę. Główną przyczyną małego stężenia HDL w dyslipidemii aterogenicznej jest zwiększony transfer cholesterolu z HDL. Następstwem małego stężenia HDL jest upośledzony transport zwrotny cholesteroli z tkanek obwodowych (w tym ściany tętnic) do wątroby.

Dyslipidemia często współistnieje z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i może być składnikiem zespołu metabolicznego.

Postępowanie lecznicze obejmuje zmianę trybu życia, modyfikację diety, zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu, farmakoterapię.

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*) oznacza zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Zgodnie z wytycznymi ESC (2007 i 2012) za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenia LDL-C  $\geq 3$  mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (TC)  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl). Postać homozygotyczna występuje z częstością 1/mln osób, a częstość postaci heterozygotycznej to 1/500 osób. Hipercholesterolemia rodzinna dziedziczona jest jako cecha autosomalna dominująca, jest wywołana mutacjami genu receptora LDL, które czynią go nieaktywnym.

W hipercholesterolemii stosuje się leczenie farmakologiczne oraz postępowanie nefarmakologiczne, które dotyczy ograniczenia spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych  $<7\%$  zapotrzebowania energetycznego ( $<15g/d$  przy diecie o zawartości 2000kcal). Zaleca się ich zastępowanie wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Poleca się spożywanie jednonienasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6, które zmniejszają stężenie LDL-C i zwiększają HDL-C. Spożycie cholesterolu należy ograniczyć do  $<300$  mg/dobę.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC, ang. *primary biliary cirrhosis*) to przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej przebiegająca z cholestazą (zastojem żółci) spowodowana niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. Charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwmityochondrialnych we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby. U niektórych chorych PBC może prowadzić do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego. Częstość występowania PBC znacznie wzrosła w ciągu ostatnich dziesięcioleci; zdecydowana większość chorych stanowią kobiety w 5. i 6.

dekadzie życia. PBC nie występuje u dzieci. Choroba występuje u osób z genetyczną predyspozycją do chorób autoimmunologicznych. Istotą PBC jest niszczenie komórek nabłonka dróg żółciowych przez układ odpornościowy. Nieznany pozostaje czynnik indukujący reakcję immunologiczną i uszkodzenie wątroby.

Nawet do 60% chorych może nie mieć żadnych objawów klinicznych. U pozostałych najczęściej występuje: przewlekłe zmęczenie (najbardziej dokuczliwy z objawów PBC); świąd skóry (początkowo obejmuje tylko dłonie i stopy, później przechodzi na całe ciało uniemożliwiając choremu spanie, co skutkuje nawet zaburzeniami psychicznymi lub myślami samobójczymi. Intensywność świądu zmniejsza się w schyłkowej fazie choroby), suchość jamy ustnej i spojówek, ból w prawej okolicy podżebrowej, hepatomegalia, splenomegalia, żółtaki. W zaawansowanym stadium choroby pojawia się żółtaczka, żylaki przełyku, objawy marskości wątroby, objawy nadciśnienia wrotnego.

Postępowanie lecznicze obejmuje leczenie farmakologiczne oraz leczenie niefarmakologiczne: umiarkowany wysiłek fizyczny, regularne ćwiczenia - mogą one zmniejszyć poziom zmęczenia u chorego, częste popijanie niewielkich ilości wody, stosowanie sztucznych łez.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. *autoimmune hepatitis*) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związanym ze zwiększonym stężeniem  $\gamma$ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. W populacji białej w Europie zapadalność wynosi  $\sim 0,1-1,9 / 100\ 000$  osób rocznie. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w okresie pokwitania i między 40 a 60 roku życia, 4 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Chorobowość sięga 11-17 / 100 000 os. Etiologia choroby nie jest znana. Przebieg może być całkowicie bezobjawowy (około 25% chorych w momencie rozpoznania nie ma jeszcze żadnych objawów) albo odpowiadać ostremu lub przewlekłemu zapaleniu wątroby. Żaden objaw podmiotowy nie jest charakterystyczny. W przypadkach przewlekłych objawem dominującym i niekiedy jedynym jest znużenie; żółtaczka (o zmiennym, czasem znacznym nasileniu, czasem jako przemijający epizod w niedalekiej przeszłości) pojawia się w  $\sim 50-75\%$  przypadków, inne częstsze objawy to brak łaknienia i chudnięcie, nudności, ból brzucha, bóle stawów. Nawet do 40% przypadków ma jednak początek ostry i gwałtowny, z objawami grypopodobnymi, nudnościami, żółtaczką i bardzo wysoką aktywnością AST i ALT w surowicy.

W leczeniu stosuje się GKS, same lub z azatiopryną. Dobrą odpowiedź na kortykoterapię uzyskuje się u  $>80\%$  chorych.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis*) jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby o złożonej etiologii, prowadzącą do uszkodzenia wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W badaniach skandynawskich PSC obserwuje się z częstością 13,6/100000 osób. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej rozpoznaje się ją na początku 5. dekady życia. Mężczyźni chorują 2-krotnie częściej niż kobiety. PSC może również występować u dzieci. U  $\sim 70\%$  chorych oprócz PSC stwierdza się także wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub (rzadziej) chorobę Leśniowskiego-Crohna. Dla porównania 2-4% chorych z WZJG i 1,4-3,4% chorych na ChL-C cierpi na PSC.

Etiologia nie jest w pełni poznana. Uszkodzenie komórek nabłonka dróg żółciowych, a w konsekwencji stan zapalny i aktywacja procesów włóknienia, są najprawdopodobniej wynikiem reakcji autoimmunologicznej. U 15-45% chorych choroba przebiega bezobjawowo. Dotyczy to najczęściej chorych na nieswoiste zapalenia jelita, u których podczas rutynowych badań stwierdza się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a w wyniku dalszej diagnostyki rozpoznaje się PSC. Choroba może współistnieć z wieloma innymi chorobami: nieswoistymi zapaleniami jelita, zapaleniem trzustki, cukrzyca, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, zespołem Sjogrena, celiakią, kłębuszkowym zapaleniem nerek, RZS oraz niedokrwistością hemolityczną o podłożu autoimmunologicznym.

Najczęstsze objawy PSC to: przewlekłe zmęczenie, świąd skóry, zmniejszenie masy ciała. Epizody żółtaczki, gorączki i bólu w okolicy podżebrowej prawej mogą świadczyć o nawracającym zapaleniu dróg żółciowych.

Postępowanie lecznicze obejmuje podawanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) – stosowanie go budzi kontrowersje, jednak zaleca go wielu ekspertów. Lek ten może zmniejszać ryzyko dysplazji i być może raka jelita grubego u chorych na PSC ze współistniejącym WZJG – stosowanie UDCA należy rozważyć więc u chorych obciążonych dużym ryzykiem raka jelita grubego. U niektórych chorych obserwuje się poprawę po leczeniu kortykosteroidami. Zasady leczenia świądu skóry i powikłań metabolicznych związanych z przewlekłą cholestazą są podobne do stosowanych w terapii pierwotnej marskości żółciowej wątroby. Ostre zapalenie dróg żółciowych wymaga szybkiego rozpoczęcia agresywnej antybiotykoterapii (chinolon lub cefalosporyna III generacji i metronidazol dożylnie) z uwagą na ryzyko wystąpienia posocznicy.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Zawarta w ocenianym leku cholestyramina (kod ATC: C10AC – sekwestraty 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 według WHO wynosi 14 g w podaniu doustnym.

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 żółtaczki w częściowym zwężeniu dróg żółciowych.

## Alternatywna technologia medyczna

Obecnie brak jest terapii zastępującej stosowanie wymienników jonowych we wskazaniach ujętych we wniosku przedstawionym do oceny. Cholestyramina- w większości wnioskowanych wskazań stosowana do opamięnienia świądu lub biegunki chologennej- nie ma obecnie praktycznie alternatywy. Alternatywne metody opamięnienia świądu takie jak stosowanie: ryfampicyna, fenobarbital, leki antyhistaminowe, leki działające ośrodkowo (nalokson), ondansetron, sertalina nie znalazły dotąd szerszego zastosowania. Najskuteczniejszą, ostateczną metodą leczenia świądu jest ortotropowy przeszczep wątroby ale taką technologię trudno porównywać ze stosowaniem żywic jonowymiennych.

## Skuteczność kliniczna

Biegunka chologenna (BAD) występować może jako składowa wielu chorób jelita cienkiego (podtyp I), innych chorób brzucha (podtyp III), a także – od niedawna – jako samodzielna choroba (podtyp II – idiopatyczna 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 według współczesnych standardów EBM:

- według 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 przypuszcza się, 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: ACG, ECCO i NICE uznają jej obecność za współistnienie innej choroby, zaś BSG, WGO i PTG raczej traktują ją jako objaw (należy przy tym pamiętać, że rzadko który objaw występuje w 100% przypadków choroby). W konsekwencji BSG, WGO i PTG w zaleceniach wymieniają stosowanie cholestyraminy.

Jeśli pominąć te rozróżnienia klasyfikacyjne, 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.

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 wychwyt 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 nie onaleziono 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 podstawową metodą 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 kilku 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 nie odnaleziono 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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Questyran Light, cholestyramina może wpływać na absorpcję witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, dlatego dieta może wymagać suplementacji wit. A, D i K, szczególnie w czasie dłuższego stosowania leku.

Długotrwałe stosowanie leku może być związane ze zwiększoną tendencją do krwawień z powodu hiperprotrombinemii związanej z niedoborem wit. K. Zaburzenie to zazwyczaj szybko reaguje na parenteralne podanie wit. K. Nawrotom można zapobiegać podając doustnie wit. K.

W czasie długotrwałego stosowania żywic anionowymiennych zgłaszano zwiększone stężenie kwasu solnego.

Najczęstszymi efektami ubocznymi leku są te pochodzące z przewodu pokarmowego. Zazwyczaj występują zaparcia, które mogą być leczone standardowymi metodami i często ustępują po odstawieniu leczenia. Duże dawki leku mogą powodować biegunki.

Rzadko zgłaszano reakcje alergiczne oraz podrażnienia skóry, jednak związek przyczynowo-skutkowy z lekiem nie został określony. Rzadko zgłaszano obstrukcję jelit. (ChPL Quesstran Light).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach importu docelowego wnioskowanego produktu leczniczego w roku 2012 na refundację cholestyraminy przeznaczono około 14 000 zł, natomiast od stycznia do kwietnia 2013 – nieco ponad 7 000 zł.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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 Quesstran (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%.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-6/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum), granulata 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 (PSC), na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj.



Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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.

#### **Piśmiennictwo**

1. 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.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-0431-15/2013. Vasosan P (cholestyramina) granulat á 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
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego