

Rekomendacja nr 13/2018

z dnia 30 stycznia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum: Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; 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: 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 wewnątrzwątrobowa; świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:

- Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g);
- Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g);
- Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;

- Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Lipocol, colestyraminum, 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 we wskazaniu hipercholesterolemia – w przypadkach, gdy nie występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów;
- pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa;
- świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

Natomiast **Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują colestyraminę jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: biegunka przewlekła; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia (tylko w przypadku hipercholesterolemii) oraz świąd skóry. Natomiast w przypadku pozostałych wskazań wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ocenianych interwencji.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości w odniesieniu do wskazania dyslipidemia odnalezione rekomendacje zalecają leczenie colestyraminą w przypadku hipercholesterolemii odpornej na typowe leki. Jest to jedyne wskazanie do stosowania colestyraminy, gdyż pozostałe postacie dyslipidemii tj. hiperlipidemia mieszana oraz hipertriglicerydemia, charakteryzują się zwiększonym stężeniem triglicerydów. Zdaniem Rady w obu ww. typach dyslipidemii nie ma uzasadnienia do stosowania colestyraminy, która zwiększa stężenie triglicerydów.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla stosowania cholestyraminy we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa. Jednakże mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność cholestyraminy, jest ona w Polsce stosowana w niektórych sytuacjach klinicznych, w przypadku oporności na inne leki.

Ocena skuteczności cholestyraminy na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego została przeprowadzona dla wskazań: biegunka przewlekła, choroba Hirschsprunga, ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią, dyslipidemia (hiperlipoproteinemia typu II), świąd skóry.

W przypadku wskazania biegunka przewlekła uwzględnione badanie randomizowane IV fazy (Fernandez-Banares 2015) wykazało istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby wodnistych stolców na dzień w grupie pacjentów leczonych KOL w porównaniu z grupą leczoną hydroksypropylocelulozą (HPC). Natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KOL i HPC w zakresie jakości życia oraz remisji biegunki w 8 tygodniu terapii.

Do analizy skuteczności cholestyraminy we wskazaniu choroba Hirschsprunga włączono tylko jeden opis przypadku noworodka, u którego leczenie cholestyraminą po 12 godzinach poprawiło objętość i konsystencję płynu kolostomijnego oraz zredukowało objętość kału i stężenie prostaglandyny.

Ocenę skuteczności cholestyraminy w ciężkich zaburzeniach wchłaniania jelitowego spowodowanych resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią przeprowadzono na podstawie jednego badania kohortowego typu cross-over (Jacobsen 1985), w którym zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości defekacji, mediany liczby stolców na tydzień, dobowego wydalania sodu, potasu, magnezu i wapnia w grupie leczonej KOL w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (PLC). Istotnie statystycznie wydłużył się czas pasażu jelitowego w grupie KOL w porównaniu do wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KOL i PLC w zakresie wydalania tłuszczu i kwasów żółciowych.

W przypadku wskazania dyslipidemia – wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wskazują na istotne statystycznie obniżenie ryzyka śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca w grupie leczonej KOL w porównaniu z PLC. Przy czym należy podkreślić, że w badaniu uczestniczyli pacjenci z hiperlipoproteinemią typu II.

Do analizy klinicznej dla wskazania świąd skóry włączono randomizowane badanie III fazy (Kondrackiene 2005), w którym porównywano efekty łagodzenia świądu poprzez stosowanie cholestyraminy i kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) wśród ciężarnych pacjentek cierpiących na cholestazę. Wyniki badania wskazują, że intensywność świądu uległa poprawie w obu grupach. Jednakże lepsze, istotne statystycznie wyniki w zakresie zmniejszenia intensywności świądu odnotowano w przypadku terapii UDCA.

Ocena bezpieczeństwa cholestyraminy została przeprowadzona tylko w przypadku wskazań: biegunka przewlekła i świąd skóry.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo w biegunce przewlekłej (Fernandez-Banares 2015) zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie KOL niż w grupie HPC. Jednak w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KOL i HPC.

W przypadku badania dotyczącego świądu skóry (Kondrackiene 2005), wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie KOL raportowano: nudności, wymioty i biegunkę.

Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cholestyraminy w analizowanych wskazaniach są bardzo nieliczne i nie obejmują pełnego zakresu analizowanych wskazań. Ponadto w badaniach włączonych do analizy klinicznej brały udział małoliczne grupy pacjentów. Zatem wnioskowanie przeprowadzone na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków, koszt finansowania 30-dniowej terapii jednego pacjenta może wynieść od 216,00 zł do 755,97 zł w zależności od zastosowanego preparatu leczniczego.

Odnaleziono także jedną pozytywną rekomendację refundacyjną francuskiej Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczącą leku Questran we wskazaniu hipercholesterolemia.

Spośród analizowanych wskazań i ocenianych preparatów jedynie Vasosan P był przedmiotem oceny Agencji. W 2013 r. otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, biegunka chologenna, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. W rekomendacjach zwrócono uwagę, że mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność colestyraminum, jest ona powszechnie znanym i stosowanym w pewnych sytuacjach klinicznych preparatem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g);
- Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g);
- Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g;
- Lipocol, colestyraminum, 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: 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,

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Biegunka przewlekła to stan, w którym pacjent oddaje stolce o nadmiernie luźnej konsystencji (płynne lub półpłynne), w zwiększonej ilości (>200 g/24 h) i ze zwiększoną częstotliwością (>3/24 h). W zależności od czasu trwania wyróżnia się biegunkę ostrą (≤14 dni) i przewlekłą (> 4 tygodni), przy czym granice czasowe są umowne.

Biegunka przewlekła jest jedną z najczęstszych przyczyn skierowań do klinik gastroenterologii. Występowanie biegunki przewlekłej w zachodniej populacji szacuje się na ok. 4-5%. Nie odnaleziono danych dotyczących rozpowszechnienia choroby w Polsce.

Choroba Hirschsprunga (ICD-10: Q43.1) jest wrodzonym defektem polegającym na braku zwojów nerwowych śródściennych w dalszym odcinku jelita grubego, w wyniku czego odcinek ten jest zwężony, a wtórnie poszerzeniu ulega bliższa część okrężnicy. Najważniejszymi objawami są: ciężkie zaparcia od urodzenia, wzdęcie brzucha i zwężona, pusta bańka odbytnicy przy badaniu palcem per rectum. W najcięższych przypadkach wypróżnienia nie następują i dziecko wymaga operacji już w pierwszych tygodniach życia.

Choroba występuje z częstością 1/5000 żywo urodzonych dzieci, 4-krotnie częściej u chłopców. W 18% przypadków bezzwojowości jelita towarzyszą inne wady wrodzone, a w 2-10% zespół Downa. Dziedziczenie zależy od wariantu mutacji – może być dominujące, recesywne lub wieloczynnikowe; częściowo zależne od płci. Ryzyko wystąpienia choroby u najbliższych krewnych wynosi 4%.

Choroba Leśniowskiego i Crohna (ICD-10: K50, ChLC) to pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe zapalenie, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej 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 5/100 tys. osób/rok. Chorują głównie osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią (ICD-10: K91.2) to niewydolność jelit spowodowana nieodpowiednią długością jelita lub

jego resekcją. Wynikiem niewydolności jelit są zaburzenia trawienia i wchłaniania składników odżywczych, co prowadzi do niedożywienia.

Rozpowszechnienie zespołu jelita krótkiego ocenia się na 3-4 osoby na 1 milion. Problem pojawia się u około 15% dorosłych pacjentów po resekcji jelita.

Dyslipidemia (ICD-10: E78) to stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. W praktyce klinicznej głównie spotyka się kilka postaci dyslipidemii: hipercholesterolemię (zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego we krwi); hipertriglicerydemię (podwyższony poziom trójglicerydów we krwi), hiperlipidemię mieszaną (dyslipidemię aterogenną, podwyższone stężenie triglicerydów i lipoprotein o niskiej gęstości LDL oraz zmniejszone stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości HDL) oraz hiperlipoproteinemię (podwyższony poziom cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i lipoprotein o małej (LDL) lub bardzo małej (VLDL) gęstości we krwi). Jeśli występuje także wysoki poziom chylomikronów mówi się o hiperlipoproteinemii typu V. Hipercholesterolemia występuje w postaci pierwotnej (dziedziczna; zalicza się do niej hipercholesterolemię rodzinną) oraz wtórnej, będącej następstwem takich schorzeń jak niedoczynność tarczycy, choroby wątroby przebiegające z cholestazą (zastojem żółci), przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zespół Cushinga oraz stosowania niektórych leków (między innymi glikokortykosteroidów).

Do chorych na hipercholesterolemię zalicza się 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. W przypadku dyslipidemii aterogennej nie ma danych o częstości występowania tej choroby w populacji polskiej. Stwierdza się ją najczęściej u osób z zespołem metabolicznym lub chorych na cukrzycę typu II. W przypadku hiperlipoproteinemii typu V nie ma danych na temat częstości występowania tej choroby w Polsce.

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3 i ICD-10: K83, ang. primary biliary cholangitis, PBC) to przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej przebiegająca z cholestazą (zastojem żółci) spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. U niektórych chorych PBC może prowadzić do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego. Od 2015 r. pierwotne zapalenie dróg żółciowych zostało uznane za tą samą chorobę co pierwotna żółciowa marskość wątroby. W literaturze medycznej mogą występować dwie różne nazwy angielskie: primary biliary cholangitis (ICD-10: K74.3, pierwotna żółciowa marskość wątroby, PBC) i primary sclerosing cholangitis (ICD-10: K83, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, PSC).

Częstość występowania PBC znacznie wzrosła w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Wykazuje to porównanie badań epidemiologicznych z lat 70 i 90 XX wieku. W Szkocji w latach 70 częstość występowania PBC wynosiła 40 osób na 1 milion, a w latach 90 już 379 osób na 1 milion. Zdecydowana większość chorych stanowią kobiety w 5. i 6. dekadzie życia. PBC nie występuje u dzieci.

Marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV (ICD-10: K83.1) – Marskość wątroby (ICD-10: K74.60) jest stanem, w którym w następstwie uogólnionego uszkodzenia miększu dochodzi do włóknienia i przemiany prawidłowej architektury narządu w strukturalnie nieprawidłowe guzki regeneracyjne. Cholestaza (ICD-10: K83.1) to zwiększenie we krwi i tkankach stężenia kwasów żółciowych w wyniku zaburzeń ich wydzielania z hepatocytów lub przepływu przez wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (cholestaza wewnątrzwątrobowa), albo utrudnienia odpływu żółci przez zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (cholestaza zewnątrzwątrobowa). W miarę pogłębiania się zaburzeń budowy narządu narasta upośledzenie czynności metabolicznej i pojawiają się powikłania nadciśnienia wrotnego, czyli dochodzi do dekompensacji marskości. Marskość bez objawów dekompensacji określa się jako wyrównaną.

Marskość wątroby jest chorobą częstą, dotyczy 4 do 10% populacji. Rzeczywista liczba przypadków jest dość trudna do oszacowania, ponieważ marskość nie zawsze udaje się rozpoznać za życia

chorego. Przyjmuje się, że zapadalność na marskość wątroby wynosi 200-300/100 tys. mieszkańców. Rozbieżności wynikają ze zróżnicowanego spożycia alkoholu, odmiennych zwyczajów żywieniowych, różnej epidemiologii zakażeń wirusowych, częstszego występowania na danym obszarze niektórych chorób o podłożu genetycznym itp. Marskość wątroby jest 9. co do częstości przyczyną zgonów ogólnie i 5. przyczyną zgonów u osób w wieku 45-65 lat, przy czym mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ICD-10: K76.8, PFIC) to grupa chorób objawiających się świądem, biegunką, żółtaczką, niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i zahamowaniem wzrostu występującymi w pierwszych 6-12 miesiącach życia. U chorych na PFIC, komórki wątroby są mniej zdolne do wydzielania żółci.

Liczbę chorych na PFIC ocenia się na 1 chorego na 50 tys.-100 tys. osób.

Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji jelita grubego (ICD-10: L29) jest częstym objawem towarzyszącym wielu chorobom wewnętrznym. Jedną z częstszych postaci jest świąd towarzyszący cholestazie, zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzwątrobowej.

Przyczyną około 10-50% przypadków świądu uogólnionego jest choroba ogólnoustrojowa. Częstość występowania świądu jest zróżnicowana, np. w chłoniaku Hodgkina wynosi 30%, w czerwienicy prawdziwej - 50%. W przewlekłych chorobach wątroby bez cholestazy wynosi około 5%, w chorobach z cholestazą (szczególnie w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych) 25-70%; w przewlekłej niewydolności nerek, niewymagającej dializoterapii około 3%, zaś u 20-40% chorych dializowanych świąd ma charakter ciągły, niekiedy zaostrzający się w czasie lub bezpośrednio po dializie, a u kolejnych 20-25% występuje wyłącznie podczas dializoterapii.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016-2017, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono leki zawierające cholestyraminę dla 171 pacjentów (w tym: biegunka przewlekła – 31, choroba Hirschsprunga – 7, choroba Leśniowskiego-Crohna – 16, ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego – 68, dyslipidemia – 18, pierwotna żółciowa marskość wątroby – 17, wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV – 0, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych – 5, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa – 2, świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego – 7. Jednak należy mieć na uwadze, że na podstawie otrzymanych danych nie można stwierdzić, czy jeden pacjent nie został uwzględniony w kilku ocenianych wskazaniach.

Alternatywna technologia medyczna

Cholestyramina należy do grupy leków: żywice jonowymienne. Zatem, jako główne technologie alternatywne, można wskazać inne substancje należące do tej grupy leków tj. kolestypol i kolesewalam.

Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem kolesewalamu jest Cholestagel (tabletki powlekane w dawce 625 mg, 1 op. zawiera 180 tabl., producent: Sanofi-Genzyme) – lek ten nie jest jednak objęty refundacją.

Cholestagel jest zarejestrowany we wskazaniach:

- leczenie skojarzone z inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A jako leczenie uzupełniające leczenie dietetyczne w celu dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których monoterapia statyną nie była wystarczająca do skutecznego kontrolowania hipercholesterolemii;

- leczenie skojarzone z ezetymibem, ze statyną lub bez niej, dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, w tym również z hipercholesterolemią rodzinną;
- monoterapia w połączeniu z dietą w celu zmniejszenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których statyna jest niewskazana lub źle tolerowana.

W Polsce nie jest zarejestrowany żaden preparat kolestypolu. Na podstawie zagranicznej bazy danych o lekach (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00375>) kolestypol jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające dietę, do zmniejszania podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL-C u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (podwyższone stężenie LDL-C), którzy nie odpowiadają odpowiednio na dietę.

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych można wskazać pozostałe opcje terapeutyczne stosowane w poszczególnych wskazaniach.

Biegunka przewlekła

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi leczenie przewlekłej biegunki zależy od jej przyczyny. Może ono obejmować m.in. leki immunosupresyjne lub kortykosteroidy. W przypadku biegunki o etiologii bakteryjnej podstawą leczenia jest nawadnianie (doustne lub dożylnie), a także postępowanie żywieniowe (realimentacja), leczenie objawowe i u wybranych chorych leczenie przyczynowe – stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych. Alternatywne technologie dla cholestyraminy mogą stanowić w leczeniu objawowym: probiotyki, preparaty ściągające, środki adsorpcyjne (głównie preparaty węgla aktywnego i poliwinylolopirolidonu), leki mio- i spazmolityczne, leki zwalniające perystaltykę przewodu pokarmowego (np. loperamid). Stosowane są także leki zawierające kodeinę. Wytyczne Clinical Gastroenterology and Hepatology (CGH 2017) jako technologię stosowaną w łagodnej przewlekłej biegunce wskazują dodatkowo doustną suplementację wapnia.

Choroba Hirschsprung

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z zapaleniem jelit związanym z chorobą Hirschsprung (ang. Hirschsprung-associated enterocolitis HAEC) w stopniu I stosowany jest metronidazol oraz nawadnianie przy użyciu roztworów elektrolitów. W stopniu II HAEC doustnie stosuje się jedynie czyste roztwory, ponadto należy podawać dożylnie płyny, a w celu leczenia zakażeń anaerobowych stosuje się metronidazol i inne antybiotyki o szerokim spektrum działania. HAEC w stopniu III może być konieczna hospitalizacja. W wytycznych nie wskazano cholestyraminy jako technologii lekowej zalecanej w HAEC. Jednym z głównych objawów choroby Hirschsprung są zaparcia, natomiast biegunka, w przypadku której można by rozpatrywać zasadność zastosowania ocenianej interwencji, ma miejsce w przypadku wystąpienia zapalenia jelit będącego powikłaniem choroby Hirschsprung (National Organization for Rare Disorders NORD 2017, Zelga 2017). Zatem rozpatrywanie możliwości zastosowania cholestyraminy należy ograniczyć do tak zawężonego wskazania, tym bardziej, że cholestyramina może przyczyniać się do powstawania zaparć (Howarth 2016).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Według odnalezionej literatury, dotyczącej przedmiotowego problemu zdrowotnego, u chorych po resekcji jelita krętego z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, z biegunką spowodowaną upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych, poprawę przynosi cholestyramina. Natomiast wytyczne wskazują, że lekiem pierwszego rzutu w celu osiągnięcia remisji w chwili rozpoznania ChLC są steroidy. Wymieniane są preparaty: budezonid, prednizolon, metyloprednizolon i hydrokortyzon. W przypadku steroidoodporności zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych lub inhibitorów TNF alfa w monoterapii lub w skojarzeniu. Inhibitory TNF alfa zaleca się także w przypadku nawrotów. W leczeniu podtrzymującym rekomenduje się monoterapię azatiopryną lub

merkaptopuryną (ewentualnie metotreksatem, jeśli u pacjenta nie można zastosować azatiopryny lub merkaptopuryny).

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

Odnalezione wytyczne wskazują, że u pacjentów poddanych resekcji fragmentu jelita, u których występuje biegunka zalecana jest terapia cholesteraminą. Dodatkowo wytyczne European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN 2016) jako technologię alternatywną wskazują także inny lek z grupy żywic jonowymiennych – kolestypol.

Dyslipidemia

W przypadku dyslipidemii wg wytycznych klinicznych pierwszą linią farmakoterapii są statyny. Są to leki obniżające poziom cholesterolu we krwi, przeciwdziałające zawałom i udarom mózgu. W Polsce leki te są zarejestrowane i refundowane w ramach grupy limitowej 46.0 (lowastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna). Wytyczne zalecają połączenie statyn z żywicami jonowymiennymi, tj. cholestyraminą, kolestipolem lub kolesewelamem w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C. W drugiej linii terapii oprócz cholestyraminy stosuje się również ezetymib. Jest to lek zmniejszający stężenie lipidów, który hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Zarejestrowany jest w Polsce w leczeniu hipercholesterolemii, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej oraz w zapobieganiu występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Jest również refundowany we wskazaniu: hipercholesterolemia utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej, stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej oraz z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych

Według wytycznych klinicznych, w przebiegu świądu wywołanego pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, stosuje się kwas ursodeoksycholowy, cholestyraminę oraz ryfampicynę. Rekomendacja Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii jako lek pierwszego wyboru u chorych na pierwotną żółciową marskość wątroby (PBC) wskazuje kwas ursodeoksycholowy. Lek jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu objawowym pierwotnej marskości żółciowej wątroby oraz rozpuszczaniu kamieni żółciowych. Obecnie w ramach grupy limitowej 245.0 refundowane są 3 leki zawierające kwas ursodeoksycholowy. Według wytycznych Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. nie ma obecnie skutecznej metody leczenia pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC). Wyniki 5-letniego wieloośrodkowego badania z 2009 roku nie potwierdziły skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w leczeniu PSC. Jego działanie poprawia parametry biochemiczne, jednak pozostaje bez wpływu na czas przeżycia chorych. Nie potwierdzono również skuteczności glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych w ocenianym wskazaniu.

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

Zgodnie z literaturą w świądzie wywołanym marskością wątroby lekiem I rzutu jest doustna cholestyramina. W przypadku jej nieskuteczności jako technologię alternatywną wskazuje się ryfampicynę. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia marskości wątroby będącej następstwem zakażenia wirusem HCV. W odnalezionych wytycznych wspomina się jedynie o leczeniu przyczynowym lekami przeciwwirusowymi (interferony, rybawiryna).

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Według wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej nie ma metody terapeutycznej o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do długoterminowej prognozy PFIC. Pewną poprawę uzyskuje się stosując kwas ursodeoksycholowy oraz ryfampicynę.

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

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r. głównymi alternatywnymi technologiami wobec cholestyraminy w ww. wskazaniu jest terapia II rzutu – ryfampicyna oraz w kolejnych rzutach – naltrekson oraz sertralina. W powyższym wskazaniu stosowanie cholestyraminy ma związek ze świądem wywołanym gromadzeniem kwasów tłuszczowych. Naltrekson to antagonistą opioidowy, który jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu. Nie jest lekiem refundowanym w Polsce. Sertralina to inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny o działaniu przeciwdepresyjnym. Zarejestrowane w Polsce wskazania tego leku to: epizody dużej depresji, lęki napadowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne oraz zespoły lęku społecznego i pourazowego. Sertralina jest refundowana w leczeniu chorób psychicznych lub upośledzeń umysłowych. Wytyczne europejskie, wśród alternatywnych leków łagodzących świąd, wymieniają również kwas ursodeoksycholowy, nalokson, nalmefen i talidomid. Nalokson to antagonistą receptorów opioidowych stosowany w leczeniu zatruc, przedawkowania substancji opioidowych oraz w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. Nalmefen to modulator układu opioidowego, który wykorzystywany jest w zmniejszeniu spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych od alkoholu. Nalokson i Nalmefen nie są refundowane w Polsce. Talidomid jest lekiem stosowanym w leczeniu szpiczaka i jest objęty refundacją w Polsce.

W ramach analizy klinicznej, w odnalezionych badaniach, jako technologię alternatywną przyjęto hydroksypropylocelulozę (HPC), kwas ursodeoksycholowy (UDCA) lub placebo (PLC) w zależności od rozpatrywanego wskazania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Żywica cholestyraminowa wchłania i łączy się z kwasami żółciowymi w jelicie, tworząc nierozpuszczalny kompleks wydalany z kałem. Powoduje to ciągłe, choć częściowe, usuwanie kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego, zapobiegając ich ponownemu wchłanianiu. Zwiększona utrata kwasów żółciowych z kałem prowadzi do zwiększonego utleniania cholesterolu do kwasów żółciowych i obniżenia poziomu cholesterolu w surowicy i poziomu lipoprotein o niskiej gęstości w surowicy. Cholestyramina jest hydrofilowa, ale nie jest rozpuszczalna w wodzie ani hydrolizowana przez enzymy trawienne. U pacjentów z częściową niedrożnością dróg żółciowych zmniejszenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy zmniejsza nadmiar kwasów żółciowych osadzanych w tkance skórnej, powodując zmniejszenie świądu.

Oceniane produkty lecznicze, zawierające substancje czynną colestyraminum, nie są zarejestrowane w Polsce.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie internetowej www.drugs.com oceniane leki są zarejestrowane w następujących krajach:

- Vasosan S, colestyraminum, granulaty 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszkę 400 g): Niemcy, Grecja;
- Vasosan P, colestyraminum, granulaty 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszkę 400 g) Niemcy, Grecja;
- Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g: Austria, Niemcy, Portugalia, Szwajcaria;
- Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g: Belgia, Finlandia, Francja, Irlandia, Islandia, Liban, Holandia, Norwegia, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania, Egipt, Stany Zjednoczone, Włochy, Oman;
- Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g: Argentyna, Brazylia, Wielka Brytania, Malta, Stany Zjednoczone, Australia, Nowa Zelandia;
- Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g: Niemcy, Słowenia;
- Lipocol, colestyraminum, tabletki do żucia 2 g: Niemcy.

Wskazania rejestracyjne ocenianych preparatów obejmują:

- w przypadku produktów leczniczych Vasosan S, Vasosan P, Colestyramin-Ratiopharm i Lipocol:
 - pierwotną hipercholesterolemię razem ze statynami w przypadku, gdy monoterapia statynami nie przynosi wystarczającej kontroli poziomu cholesterolu (terapia skojarzona),
 - izolowaną pierwotną hipercholesterolemię w przypadku, gdy leczenie statynami jest niewskazane lub nietolerowane (monoterapia).

W czasie przyjmowania leku zalecane jest stosowanie diety obniżającej poziom cholesterolu.

Ulotka informuje, że jak dotąd brak jest kontrolowanych długoterminowych badań nad efektywnością cholestyraminy w prewencji pierwotnych lub wtórnych komplikacji miażdżycy.

Ponadto, lek może być stosowany w leczeniu:

 - biegunki cholegennej,
 - świądu i żółtaczkę w częściowym zwężeniu dróg żółciowych;
- w przypadku produktów leczniczych Questran i Questran light:
 - pierwotną profilaktykę choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn w wieku od 35 do 59 lat z pierwotną hipercholesterolemią, u których nie wystąpiła odpowiedź na dietę i inne odpowiednie działania.
 - zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu w hipercholesterolemii, szczególnie u pacjentów, u których zdiagnozowano typ II Fredricksona (wysoki poziom cholesterolu w osoczu z normalnym lub nieznacznie podwyższonym poziomem trójglicerydów).
 - łagodzenie świądu związanego z częściową niedrożnością dróg żółciowych i pierwotną marskością żółciową.
 - biegunkę związaną z resekcją jelita krętego, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wagotomią i neuropatią nerwu błędnego.
 - biegunkę wywołaną promieniowaniem;
- w przypadku produktu leczniczego Quantalan nie odnaleziono danych nt. zarejestrowanych wskazań.

Wnioskowane wskazania częściowo odpowiadają wskazaniom rejestracyjnym ocenianych leków.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na następujących dowodach:

Biegunka przewlekła

- Torbicki 2015 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu było podsumowanie dowodów dotyczących farmakologicznych i nefarmakologicznych interwencji stosowanych w terapii poinfekcyjnego zespołu jelita nadwrażliwego. Uwzględniono 9 badań, w tym 2 jednoramienne badania dotyczące cholestyraminy (Menon 2011, Niaz 1997). Liczba pacjentów wynosiła 25 w badaniu Menon 11 oraz 16 – w badaniu Niaz 1997. Okres leczenia był zróżnicowany w poszczególnych badaniach, w badaniu Menon 2011 wynosił od 1 roku do 15 lat, a w badaniu Niaz – 2 tygodnie. Jakość przeglądu została oceniona na 5/16 pkt wg skali AMSTAR;
- Fernandez-Banares 2015 – podwójnie zaślepione badanie randomizowane IV fazy, przeprowadzone w trzech ośrodkach w Hiszpanii. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cholestyraminy (KOL) w porównaniu z hydroksypropylocelulozą (HPC) w populacji pacjentów ≥ 18 r.ż. z przewlekłą wodnistą biegunką. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. Interwencja w grupie KOL – 4 g 2 razy dziennie, w grupie HPC – 4 g 2 razy dziennie. Liczba pacjentów wynosiła po 13 w grupie KOL i w grupie HPC. Jakość badania wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration i odnotowano: ryzyko niejasne w przypadku: zaślepienia oceny efektów i przedstawienia niekompletnych danych oraz ryzyko niskie w przypadku: selektywnego raportowania, metody i sposobu ukrycia kodu randomizacji, a także zaślepienia badaczy i pacjentów.

Choroba Hirschsprunga

- Lloyd 1978 – opis przypadku noworodka z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu choroby Hirschsprunga.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

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

- Jacobsen 1985 – podwójnie zaślepione, jednośrodkowe kohortowe badanie cross-over. Celem badania była ocena skuteczności cholestyraminy (KOL) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji pacjentów po usunięciu fragmentu 40-150 cm jelita krętego z powodu choroby Crohna. Okres obserwacji wynosił 3 tygodnie; I faza (KOL) – 1 tydzień, II faza (wymywanie-wash-out) – 1 tydzień, III faza (PLC) – 1 tydzień. Interwencja – KOL i PLC: stosowano 4 tabletki (tabletki 0,5 g) 3 razy dziennie podczas posiłków i dodatkowo 2 tabletki, jeśli pacjent jadł także między posiłkami. Liczba pacjentów – 14. Jakość badania oceniono na 7/9 pkt wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Dyslipidemia

- Sando 2015 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu było podsumowanie i interpretacja dowodów oceniających leki inne niż statyny w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych oraz przedstawianie zaleceń dotyczących stosowania terapii innych niż statyny w praktyce klinicznej oraz przegląd terapii innych niż statyny w leczeniu dyslipidemii. Uwzględniono jedno badanie przeprowadzone na 3 806 mężczyznach w wieku 35-59 lat z hiperlipoproteinemią typu II, bez choroby wieńcowej, oceniające efekty leczenia cholestyraminą w porównaniu z placebo. Jakość przeglądu została oceniona na 4/16 pkt wg skali AMSTAR.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

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

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

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

- Kondrackiene 2005 – randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w porównaniu z cholestyraminą (KOL) w populacji pacjentek z rozpoznaniem świądu skóry w przebiegu cholestazy ciężarnych, świądu skóry począwszy od 2 lub 3 trymestru ciąży. Okres obserwacji wynosił 14 dni. Interwencja – grupa UDCA: dawka dzienna 8–10 mg kwasu ursodeoksycholowego na 1 kg masy ciała, grupa KOL: dzienna dawka 8 g cholestyraminy. Liczba pacjentów w grupie UDCA – 42, w grupie KOL – 42. Jakość badania wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration i odnotowano: ryzyko niejasne w przypadku: ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów oraz ryzyko niskie w przypadku: metody randomizacji, niekompletnych danych nt. efektów, a także selektywnego raportowania;
- Datta 1966 – opis serii przypadków leczenia cholestyraminą 27 pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano przewlekłą cholestazę wewnątrzwątrobową. U wszystkich pacjentów wystąpiła ostra postać świądu, który nie był leczony w ciągu ostatnich 2 miesięcy. Pacjentom podawano przez okres od 2 do 6 tygodni placebo w 3 dziennych dawkach, które zostały następnie zastąpione przez cholestyraminę. Dawkę 10 g/dzień (w tabletkach lub proszku) otrzymywało 16 pacjentów przez okres od 1 do 2 miesięcy, po czym dzienna dawka została zmniejszona do 6,6 g oraz po kolejnym 1 miesiącu do 3,3 g. U dwóch pacjentów leczenie rozpoczęto od dziennej dawki cholestyraminy 6,6 g, którą po 1 miesiącu zmniejszono do 3,3 g. Czterech pacjentów otrzymywało dawkę 10 g przez cały okres terapii, a u 5 pacjentów po 1 miesiącu dawkę cholestyraminy podwyższono z 10 do 12 gram dziennie. Wszyscy pacjenci dodatkowo regularnie otrzymywali witaminę A, D i K oraz od 6 do 12 g wapnia dziennie w tabletkach. Przez pierwszych 6 tygodni co tydzień mierzono średni poziom cholesterolu i bilirubiny, a następnie badania te powtórzono po 6. i 32. miesiącu terapii.

Skuteczność

Biegunka przewlekła

- Torbicki 2015
 - badanie Menon 2011
 - ✓ 7 z 25 pacjentów zaprzestało stosowania cholestyraminy ze względu na występowanie zaparcia lub brak poprawy objawów chorobowych;
 - ✓ u 18 z 25 pacjentów zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości oddawania stolca na dzień – z 7,83 stolców/dzień przed rozpoczęciem leczenia do 1,89 stolców/dzień po jego zakończeniu (p=0,001);

- ✓ u ww. 18 pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymała się podczas rocznego okresu obserwacji;
- badanie Niaz 1997
 - ✓ zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości oddawania stolca z 7,2 stolców/dzień na tydzień przed rozpoczęciem stosowania cholestyraminy do 2,1 stolca/dzień po dwóch tygodniach terapii ($p < 0,001$).

Autorzy przeglądu, konkludując, zwrócili uwagę, że mimo zaobserwowanej poprawy objawów, w populacji pacjentów z poinfekcyjnym zespołem jelita nadwrażliwego konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, aby móc jednoznacznie wnioskować o skuteczności zastosowania cholesteraminy w tym schorzeniu.

- Fernandez-Banares 2015

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (KOL) w porównaniu z HPC w odniesieniu do punktu końcowego:

- liczba wodnistych stolców na dzień – Po 8 tygodniach w grupie KOL zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby wodnistych stolców na dzień w porównaniu z grupą HPC. Średnia w grupie KOL wyniosła 0,18 vs 1,29 w grupie HPC. Różnica średnich wynosiła MD = -1,11 95% CI (-2,02; -0,2).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KOL i HPC w zakresie punktów końcowych: jakość życia, remisja objawów.

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Choroba Hirschsprung

- Lloyd 1978 – Próby konwencjonalnego leczenia (płyny dożylne) noworodka z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu choroby Hirschsprung nie przynosiły efektów (pierwsze 21 dni terapii). Do poprawy zdrowia pacjenta przyczyniło się leczenie cholestyraminą (1 gram raz na 6 godzin podawany w 21-28 dniu terapii). Po 12 godzinach leczenia cholestyraminą pojawiły się poprawy objętości i konsystencji płynu kolostomijnego. Wyniki opisywanego przypadku wskazują, że 7-dniowa terapia cholestyraminą redukuje objętość kału oraz stężenie prostaglandyny w kale (wysoka aktywność prostaglandyny jest związana z chorobą Hirschsprung). Terapia obniżyła aktywność prostaglandyny E w stolcu 12-krotnie. Biochemiczne nieprawidłowości (poziom cukrów, białka, fosfatazy alkalicznej) wróciły do normy.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

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

- Jacobsen 1985

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (KOL) w porównaniu z PLC w odniesieniu do punktu końcowego:

- liczba stolców na tydzień – Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby stolców na tydzień – u 13 z 14 pacjentów zaobserwowano zmniejszenie częstości defekacji. Mediana liczby stolców na tydzień uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 23 stolców/tydzień do 15 stolców/tydzień ($p < 0,05$);
- dobowa masa stolca – Mediana masy stolca uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu z 566 g/24h do 313 g/24h ($p < 0,05$);

- wydalanie elektrolitów – W fazie stosowania KOL obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w fazie stosowania PLC dobowe wydalanie elektrolitów:
 - ✓ Sodiu 11 i 30 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC ($p < 0,05$);
 - ✓ Potasu 19 i 30 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC ($p < 0,05$);
 - ✓ Magnezu 9,5 i 11,3 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC ($p < 0,05$);
 - ✓ Wapnia 33 i 42 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC ($p < 0,05$);
- czas pasażu jelitowego – Czas pasażu jelitowego uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu o 7% ($p < 0,05$).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KOL i PLC w przypadku punktu końcowego – wydalanie tłuszczu i kwasów żółciowych.

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem i jakością życia.

Dyslipidemia

- Sando 2015

W wyniku przeglądu systematycznego odnotowano istotne statystycznie różnice w wynikach w odniesieniu do punktów końcowych:

- ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej oraz ryzyko zawału serca – u pacjentów otrzymujących leczenie cholestyraminą (24g/dziennie) przez średnio 7,4 lata ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej oraz ryzyko zawału serca (bez skutku śmiertelnego) spadło o 19%;
- obniżenie całkowitego cholesterolu i LDL-C – u pacjentów otrzymujących leczenie cholestyraminą (24g/dziennie) przez średnio 7,4 lata następuje obniżenie całkowitego cholesterolu i LDL-C odpowiednio o 8% i 11%;

Autorzy przeglądu wnioskują, że żywice wiążące kwasy żółciowe (ang. bile acid sequestrants, BAS) stosowane w monoterapii są skuteczne w obniżaniu stężenia LDL-C i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto preparaty BAS stosowane w terapii skojarzeniowej ze statynami niskiej mocy mogą dodatkowo obniżyć stężenie LDL-C. Nie jest jednak naukowo potwierdzone, czy to obniżenie redukuje objawy kliniczne chorób sercowo-naczyniowych. BAS powinny być stosowane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, którzy nie tolerują statyn.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

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

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

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

- Kondrackiene 2005

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji (KOL) w porównaniu z UDCA w odniesieniu do punktu końcowego:

- o nasilenie świądu – Nasilenie świądu badano za pomocą kwestionariusza dla pacjentów, w którym codziennie zaznaczali oni w skali od 0 (brak świądu) do 4 (ciągły świąd w dzień i w nocy) jego poziom. Intensywność świądu była podobna w obu grupach leczenia na początku badania i uległa poprawie po obu terapiach, jednak lepsze efekty obserwowano w grupie leczonej kwasem ursodeoksycholowym. Intensywność świądu w grupie pacjentów leczonej KOL zmniejszała się dopiero po 7-10 dniach, podczas gdy w grupie UDCA efekt widoczny zwykle był już po 3-4 dniach. Nasilenie świądu po 4 dniach terapii było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących KOL niż u pacjentów otrzymujących UDCA, średnia wynosiła 2,92 w grupie KOL vs 2,08 w grupie UDCA; różnica średnich wynosiła MD = 0,84 95% CI (-1,11; -0,57). Po 14 dniach różnica na korzyść UDCA była jeszcze wyraźniejsza, średnia wynosiła 1,88 w grupie KOL vs 0,44 w grupie PLC; różnica średnich wynosiła MD = 1,44 95% CI (-1,8; -1,08);

W badaniu raportowano także wyniki dla surogatowych punktów końcowych – biochemicznych parametrów: redukcji aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej, bilirubiny, γ -glutamylotransferazy oraz poziomu kwasów żółciowych w surowicy. Wyjściowe poziomy tych parametrów były podobne w obu grupach. Średnie wyniki na koniec terapii wskazują, że kwas ursodeoksycholowy efektywniej niż cholestyramina obniża poziom większości parametrów. KOL obniżyła tylko poziom kwasów żółciowych, aczkolwiek różnica średniego poziomu kwasów żółciowych w grupie KOL nie była istotnie statystycznie różna od poziomu w grupie UDCA. Poziom reszty parametrów po zastosowaniu KOL wzrósł w porównaniu do wartości wyjściowych, przy czym istotnie statystycznie wzrósł poziom:

- o aminotransferazy alaninowej ALT (U/L) – Średnia po 14 dniach wynosiła 222,4 w grupie KOL vs 78,2 w grupie UDCA; różnica średnich wynosiła MD = 144,2 95% CI (101,77; 186,63);
- o aminotransferazy asparaginianowej AST (U/L) – Średnia po 14 dniach wynosiła 151,9 w grupie KOL vs 48,8 w grupie UDCA; różnica średnich wynosiła MD = 103,1 95% CI (75,62; 130,58).

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem i jakością życia.

- Datta 1966

Autorzy opisu przypadków wskazali, że cholestyramina jest efektywna w leczeniu świądu, choć długotrwały efekt terapii jest trudny do oszacowania ze względu na spontaniczne remisje w końcowej fazie niewydolności wątroby. 19 pacjentów odczuło ulgę w nasileniu świądu po okresie od 4 do 30 dni od rozpoczęcia terapii. U 4 pacjentów ulga była częściowa, a łagodny świąd utrzymywał się po 6 do 24 miesiącach terapii i po zwiększeniu dawki do 10-12 g na dzień. U 17 pacjentów po 6 do 32 miesiącach terapii cholestyraminę zamieniano na placebo, przy czym u 3 pacjentów zrobiono to dwa lub trzy razy. W każdym przypadku świąd powracał po 3 do 15 dniach, ale po wznowieniu leczenia cholestyramina znów okazywała się skuteczna. 4 pacjentów leczonych przez okres od 42 do 84 dni dawkami od 10 g do 12 g KOL/dzień nie odczuło ulgi w zmianie nasilenia świądu i przerwało terapię.

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii odnaleziono wyłącznie w badaniach dotyczących wskazań: biegunka przewlekła oraz świąd skóry.

Biegunka przewlekła

- Fernandez-Banares 2015

Nie raportowano ciężkich działań niepożądanych zarówno w grupie KOL, jak i HPC.

Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie KOL, niż w grupie HPC. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego było 4 razy większe w grupie KOL w porównaniu z HPC – ryzyko względne RR=4 95% CI (1,04; 15,36).

Jednak w kontekście działań niepożądanych, które mogły mieć związek ze stosowaniem leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KOL i HPC.

W zakresie szczegółowych zdarzeń niepożądanych (ból głowy, ból mięśni, ostre zapalenie żołądka, zapalenie nosogardzieli, rozstrzeń brzuszna, dyspepsja, nudności/wymioty) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KOL i HPC.

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

- Kondrackiene 2005

Nie odnotowano zgonów. Łącznie z udziału wycofało się 14 z 82 pacjentek, w tym z powodu nudności i wymiotów 4 z 42 (9,5%) osób w grupie leczonej KOL. W 5 przypadkach (na 42) ciąża zakończyła się przedwcześnie w grupie pacjentek leczonych KOL. W 3 przypadkach w grupie KOL konieczne było cesarskie cięcie - 1 z powodu ciąży bliźniaczej, 1 z powodu stanu zagrożenia płodu i 1 z powodu niewspółmierności porodowej.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupie KOL to nudności, wymioty oraz biegunka.

- Datta 1966

Odnotowano 5 zgonów spowodowanych niewydolnością wątroby. Z badania wycofało się 4 z 27 (14,8%) pacjentów z powodu braku efektów złagodzenia świądu. KOL w postaci proszku powodowała niewielkie nudności i dorośli pacjenci preferowali postać tabletek, jednak dzieci miały problem z ich połknięciem. U jednego pacjenta rozwinęła się osteoporoza po 21 miesiącach terapii.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane KOL to: biegunka, zaparcie oraz ból brzucha.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach europejskich organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków zawierających cholestyraminę.

Natomiast na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono następujące informacje:

- Najczęstszą reakcją niepożądaną w przypadku stosowania cholestyraminy jest zaparcie. W przypadku stosowania jako środka obniżającego poziom cholesterolu, czynnikami predysponującymi do większości dolegliwości związanych z zaparciem są wysokie dawki i wiek (powyżej 60 lat). Większość przypadków zaparcia jest łagodna, przejściowa i możliwa do kontrolowania konwencjonalną terapią. Niektórzy pacjenci wymagają czasowego zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia. Rzadsze reakcje niepożądane to: dyskomfort w jamie brzusznej i/lub ból, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka, łaknienie, anoreksja, tendencje do krwawień z powodu niedoboru witaminy K oraz witaminy A (odnotowano jeden przypadek ślepoty nocnej), niedobór witaminy D, kwasica hiperchloremiczna u dzieci,

osteoporoza, wysypka i podrażnienie skóry, języka i okolicy odbytu. Rzadkie doniesienia o niedrożności jelit, w tym o dwóch zgonach, zgłaszano u pacjentów pediatrycznych;

- W 2012 r. do FDA złożono obywatelską petycję w celu sprawdzenia powodu wstrzymania sprzedaży leku Questran oraz Questran Light. FDA szczegółowo sprawdziła dostępność informacji na temat profilu bezpieczeństwa obu leków i nie zidentyfikowała żadnych przeciwwskazań oraz informacji, które wskazywałyby na to, iż wstrzymano sprzedaż tych leków ze względów bezpieczeństwa. FDA nie wszczęła procedury wycofania leku.

Natomiast z informacji o produktach Questran i Questran Light odnalezionych w bazie electronic Medicines Compendium (eMC) wynika, że są one zarejestrowane w Wielkiej Brytanii.

Na podstawie ulotki informacyjnej produktu leczniczego Colesteramine-Ratiopharm do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) należą zaparcia. Często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują: nudności, wzdęcia, zgaga, utrata apetytu, niestrawność (w odniesieniu do przyjmowania pokarmu dyskomfortu w nadbrzuszu), nudności, wzdęcia oraz biegunka. Do niezbyt często (tj. $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występujących działań niepożądanych należą wymioty. Natomiast bardzo rzadko (tj. $< 1/10000$) występują: dalsze osłabienie trawienia tłuszczu, zmniejszenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zmniejszenie stężenia kwasu foliowego w surowicy, zakwaszenie krwi u dzieci i u biorców nerek (pacjenci z niewydolnością nerek) podczas leczenia długoterminowego.

Ponadto należy zachować ostrożność stosując lek Colesteramine-Ratiopharm u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu czy trójglicerydów. Colestyramine-Ratiopharm może wywoływać lub nasilać zaparcia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów z chorobą wieńcową i dławicą piersiową. Pacjenci otrzymujący leczenie przeciwzakrzepowe powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ leki wiążące kwasy żółciowe mogą zmniejszać wchłanianie witaminy K i zakłócać działanie leków rozrzedzających krew.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- brak badań dotyczących skuteczności stosowania cholestyraminy we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa. Nie odnaleziono również dowodów naukowych oceniających skuteczność cholestyraminy w podtypach biegunki przewlekłej tj. w biegunce chologennej i sekrecyjnej biegunce w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunce po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunce w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka oraz w biegunce w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita. Odnaleziono publikacje dotyczące oceny skuteczności w biegunce przewlekłej wywołanej poinfekcyjnym zespołem jelita nadwrażliwego oraz w przewlekłej wodnistej biegunce;
- w zakresie analizy bezpieczeństwa odnaleziono badania tylko w przypadku dwóch ocenianych wskazań tj. biegunki przewlekłej oraz świądu skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;
- badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cholestyraminy są małowartościowe, co także ogranicza możliwość uogólnienia wniosków;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Odnosząc się do komparatorów cholesteraminy z grupy leków żywice jonowymienne jedynym zarejestrowanym w Polsce, nierefundowanym lekiem jest Cholestagel (kolesewalam). Nie odnaleziono informacji o dostępności leku Cholestagel w Polsce oraz o cenie tego preparatu przy 100% odpłatności pacjenta. Odnaleziono jedynie informację, że w Wielkiej Brytanii preparat kosztuje ok. 115 £. Natomiast w przypadku drugiego komparatora z grupy leków żywice jonowymienne - kolestypolu, według informacji odnalezionych w zagranicznych bazach substancji leczniczych, zarejestrowane są następujące preparaty zawierające kolestypol: w Wielkiej Brytanii - Colestid w postaci granulek (30 saszetek po 5 mg – cena ok. 15 £; w Kanadzie i w USA- Colestid w postaci tabletek i granulek (nie odnaleziono informacji na temat ceny).

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 (dane za rok 2017 nie obejmują pełnego roku kalendarzowego) rozpatrzone pozytywnie 352 wnioski o refundację i sprowadzono łącznie 1 379 opakowań leków zawierających cholestyraminę (produkty lecznicze: Vasosan S - 37 wniosków, 310 opakowań; Vasosan P - 38 wniosków, 362 opakowania; Quantalan - 68 wniosków, 533 opakowania; Questran - 16 wniosków, 86 opakowań; Questran light - 9 wniosków, 65 opakowań; Colestyramin-Ratiopharm - 2 wnioski, 17 opakowań oraz Lipocol - 1 wniosek, 6 opakowań). Łączna kwota refundacji w latach 2016-2017 wyniosła 202 700 zł netto, a liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których sprowadzono oceniane produkty lecznicze wyniosła 171.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Do obliczeń kosztów wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto dobową dawkę cholestyraminy – 14 g wg danych Światowej Organizacji Zdrowia. Koszt terapii lekami zawierającymi cholestyraminę obliczono przy założeniu sprowadzenia ich poprzez rynek apteczny. Ponieważ dane przekazane przez Ministerstwo Zdrowia nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy pacjenci nie korzystali z kilku leków w przypadku pojedynczej terapii oraz ze względu na brak danych od ekspertów klinicznych, nie zdecydowano się na oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Oszacowano jedynie koszt 30-dniowego leczenia jednego pacjenta poszczególnymi preparatami cholestyraminy, który z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- Vasosan S, puszka 400 g - 237,51 zł;
- Vasosan S, 50x5,4g saszetek - 445,59 zł;
- Vasosan P, puszka 400 g - 237,51 zł;
- Vasosan P, 50x5,4g saszetek - 276,11 zł;
- Quantalan 50x4g saszetki - 334,01 zł;
- Questran 50x4g saszetki - 243,60 zł;
- Questran light 50x4g saszetki - 243,60 zł;
- Colestyramin-Ratiopharm 100x4g sasz. - 216,00 zł;
- Lipocol 102x2g tabletki - 755,97 zł.

Podsumowując, wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji, najdroższą terapią cholestyraminą byłoby leczenie Lipocolem, natomiast najtańszą terapią – stosownie leku Colestyramin-Ratiopharm. W Polsce nie są obecnie dostępne inne produkty lecznicze z grupy żywic jonowymiennych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Biegunka przewlekła

Według wytycznych Clinical Gastroenterology and Hepatology (CGH 2017) oraz Hołóń (2003) rekomendowanym postępowaniem w biegunce przewlekłej jest leczenie: opiatami (loperamid), żywicą wiążącą kwasy żółciowe (cholestyramina), klonidyną (spowolnienie perystaltyki jelit), wapniem (subsalcylan bizmutu) oraz regulatorami motoryki przewodu pokarmowego. W wytycznych cholestyramina nie jest lekiem pierwszego rzutu.

Choroba Hirschsprunga (ICD-10: Q43.1)

Zgodnie z wytycznymi American Pediatric Surgical Association (APSA 2017), w przypadku zapalenia jelit związanego z chorobą Hirschsprunga, zalecane jest m. in. nawadnianie pacjentów przy użyciu roztworów elektrolitów oraz stosowanie antybiotyków w celu leczenia zakażeń anaerobowych. W wytycznych nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)

Odnalezione wytyczne (European Crohn's and Colitis Organisation ECCO 2016, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii PTG 2012) rekomendują różne opcje terapeutyczne w zależności od aktywności choroby (objawy lekkie, umiarkowane i ciężkie). Należą do nich: budesonid, kortykosteroidy (prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon), inhibitory TNF alfa (infliximab), pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, azatiopryna i mertaptopryna oraz leczenie operacyjne. W wytycznych nie odnaleziono informacji na temat leczenia cholestyraminą.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią (ICD 10: K91.2)

Odnalezione rekomendacje postępowania klinicznego (eksperti Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego KK i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii PTG-E 2007, European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ESPEN 2016), jako postępowanie w ww. wskazaniu zalecają leki przeciwbiegunkowe: loperamid, fosforan kodeiny, cholestyraminę i leki antycholineryczne.

Dyslipidemia (ICD 10: E78)

Odnalezione wytyczne w leczeniu dyslipidemii wskazują: statyny, inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetimib), inhibitory PCSK9 oraz kwas nikotynowy, a także zdrową dietę i aktywny tryb życia.

Rekomendacje European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2016) i Canadian Cardiovascular Society (CCS 2016) zalecają leczenie cholestyraminą tylko w przypadku hipercholesterolemii. Jako leczenie alternatywne do cholestyraminy, ESC/EAS i CCS zalecają inne substancje wiążące kwasy żółciowe (kolestipol, kolesewalm), które można stosować w terapii skojarzonej ze statynami.

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3 i ICD-10: K83)

European Association for the Study of the Liver (EASL 2017) oraz PTG (2013) we wskazaniu: pierwotna żółciowa marskość wątroby rekomendują: kwas ursodeoksycholowy (UDCA), kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy w skojarzeniu z budezonidem (tylko w wytycznych EASL 2017) oraz leki przeciwświądowe (cholestyramina, tylko w wytycznych EASL 2017).

Wytyczne PTG (2013), jako postępowanie w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, rekomendują: kwas ursodeoksycholowy lub przeszczep wątroby (u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby).

Marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV (ICD-10: K83.1)

Odnalezione wytyczne kliniczne odnosiły się wyłącznie do leczenia przeciwwirusowego, które obejmuje stosowanie m.in. leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA (ang. Direct Acting Antivirals), interferony oraz rybawirynę. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia marskości wątroby będącej następstwem zakażenia wirusem HCV.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ICD-10: K76.8)

Zgodnie z wytycznymi PTG (2012) nie ma obecnie metody terapeutycznej o udowodnionej skuteczności w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. W terapii pacjentów stosuje się kwas ursodeoksycholowy, ryfampicynę, częściowe odprowadzenie zewnętrzne żółci. Wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania cholestyraminy.

Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego (ICD-10: L29)

Odnalezione wytyczne (PTG 2012, European Dermatology Forum/ European Academy of Dermatology and Venereology EDF/EADV 2012 i 2014) zalecają stosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu skóry. Dodatkowo rekomendowane są: ryfampicyna, naltrekson i sertalina.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą leku Questran we wskazaniu hipercholesterolemia (Haute Autorité de Santé (HAS) z 2007 r. oraz późniejsze podtrzymanie decyzji z 2012 r.). W uzasadnieniu powołano się na wyniki badań klinicznych, w których zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania incydentów wieńcowych po zastosowaniu leku Questran w porównaniu do placebo.

Natomiast nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do finansowania ocenianych produktów leczniczych w pozostałych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 24.11.2017 r. (znak pisma: PLD.46434.5590.2017.AP) oraz z dnia 13.12.2017 r. (znak pisma: PLD.46434.5590.2017.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum: Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 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: 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, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leków: Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Queastran, Queastran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leków: Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Queastran, Queastran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) w różnych wskazaniach.
2. Raport nr OT.4311.12.2017. Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 17 stycznia 2018 r.