



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszka 400g), Vasosan P, Quantalan, Queastran, Queastran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) we wskazaniach:

- *biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;*
- *choroba Hirschsprunga;*
- *choroba Leśniowskiego-Crohna;*
- *ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;*
- *dyslipidemia w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;*
- *pierwotna żółciowa marskość wątroby;*
- *pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych;*
- *postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;*
- *świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego,*
- *wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.*

Jednocześnie Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację ww. leków we wskazaniu: dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, a także leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, 50 saşetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g).



Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa, że zasadne jest sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej:

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

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Biegunka przewlekła jest to stan, w którym pacjent oddaje stolce płynne lub półpłynne, w zwiększonej ilości i ze zwiększoną częstotliwością. Występuje wiele podtypów biegunki przewlekłej, między innymi: osmotyczna, chologenna, wydzielnicza (w tym sekrecyjna), w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, po usunięciu pęcherzyka żółciowego, w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego

Choroba Hirschsprunga jest to wrodzony defekt, polegający na braku zwojów nerwowych śródściennych w dalszym odcinku jelita grubego, w wyniku czego odcinek ten jest zwężony, a wtórnie poszerzeniu ulega bliższa część okrężnicy. Choroba wymaga wycięcia zwężonego jelita i zespoleniu esicy z dalszym odcinkiem odbytnicy powyżej zwieracza odbytu. Powikłaniem operacji mogą być biegunki i zapalenie jelit, które mogą być wskazaniem do stosowania cholestyraminy.

Choroba Leśniowskiego i Crohna jest to pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe odcinkowe zapalenie, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu, z powstawaniem przetok i zwężeń, które leczy się operacyjnie, często resekcją jelita. Po resekcji jelita, może dochodzić do upośledzenia wchłaniania kwasów żółciowych, czego skutkiem są biegunki. Można je leczyć przez wiązanie kwasów żółciowych w jelicie cholestyraminą.

Dyslipidemia jest to stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. Podwyższenie LDL-C leczone jest statynami, czasem w skojarzeniu z ezetymibem, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelicie. W przypadku nietolerancji statyn, można stosować cholestyraminę, która jest żywicą jonowymienną, hamującą wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych w jelicie, które wydalone są ze stolcem. Zwiększa ona przemianę cholesterolu do kwasów żółciowych, przez co obniża stężenie cholesterolu LDL we krwi.

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych jest to przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej, przebiegająca z cholestazą (zastojem żółci), podobnie jak marskość wątroby i postępująca rodzinna cholestaza

wewnątrzwątrobową. Do objawów cholestazy należy m.in. świąd skóry, który występuje także w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, dziedzicznego zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej i resekcji jelita grubego. Świąd skłania do drapania, co może doprowadzić do wtórnych powikłań, takich jak ból, trudno gojące się owrzodzenia, przeczasy, zapalenie skóry i infekcje bakteryjne. Świąd ma często ogromne nasilenie, uniemożliwiając choremu spanie, co skutkuje nawet zaburzeniami psychicznymi lub myślami samobójczymi.

Cholestyramina jest skuteczna w leczeniu świądu w przebiegu niecałkowitej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Innymi żywicami jonowymiennymi są kolestypol i kolesewalam, ale w Polsce zarejestrowany jest tylko ten drugi (jako Cholestagel), który nie jest objęty refundacją.

Cholestyramina wiąże w jelicie kwasy żółciowe, które są odpowiedzialne za:

- przewlekłe biegunki spowodowane zmniejszonym ich wchłanianiem w końcowym odcinku jelita cienkiego,
- świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej,
- obniżenie stężenia cholesterolu we krwi (do wytworzenia kwasów żółciowych zużywany jest cholesterol).

Dowody naukowe

Biegunka przewlekła

Skuteczność cholestyraminy opisano w dwóch przeglądach (Torbicki 2016 i Fernandez-Banares 2015, w którym po 8 tygodniach w grupie cholestyraminy zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby wodnistych stolców na dobę, w porównaniu z leczonymi hydroksypropylocelulozą oraz istotną statystycznie poprawę jakości życia w obu grupach.

W przewlekłej biegunce chologennej w 2013 r. w AOTM oceniano skuteczność preparatu cholestyraminy (Vasosan P), który zmniejszył biegunkę po cholecystektomii u 88% leczonych. Biegunki nawróciły po odstawieniu cholestyraminy u 40% pacjentów.

Choroba Hirschsprunga nie jest wskazaniem do cholestyraminy, ale jest ona wskazana po resekcji zwężonego jelita, w przypadku biegunki choleretycznej spowodowanej zespołem krótkiego jelita lub zapalenia jelit. W ciągu 2 lat na to rozpoznanie sprowadzono do Polski cholestyraminę dla 6 chorych z biegunką po operacji.

Choroba Leśniowskiego-Crohna: W publikacji Jacobsen 1985, cholestyraminę stosowano u pacjentów, u których wykonano resekcję jelita krętego z powodu tej choroby. Było to zaślepienie kohortowe badanie cross-over z placebo (po tygodniu), które wykazało zmniejszenie biegunek u 13 z 14 pacjentów

leczonych cholestyraminą (z 23 do 15 stolców/tydzień). W ciągu 2 lat sprowadzono do Polski cholestyraminę dla 16 chorych z tym rozpoznaniem. Wytyczne ESPEN wskazują, że ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane resekcją odcinka jelita cienkiego lub enterostomią mogą być leczone m.in. cholestyraminą.

Dyslipidemia

Badanie Sando (2015) wykazało, że stosowanie u chorych z hipercholesterolemią LDL 24g cholestyraminy dziennie przez średnio 7,4 lata obniżyło stężenie całkowitego cholesterolu i LDL-C o 8% i 11% oraz ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% ($p < 0,001$). Odnalezione rekomendacje (ESC/EAS i CCS) zalecają leczenie cholestyraminą w przypadku hipercholesterolemii odpornej na typowe leki. Jest to jedyne wskazanie do stosowania cholestyraminy, gdyż hiperlipidemia mieszana i hipertriglicydemia charakteryzują się zwiększonym stężeniem triglicerydów. W obu tych typach dyslipidemii nie ma uzasadnienia do stosowania cholestyraminy, która zwiększa stężenie triglicerydów.

Świąd

W badaniu Datta 1966 wykazano efektywność cholestyraminy w łagodzeniu świądu u 27 pacjentów ze świądem z powodu przewlekłej cholestazy wewnątrzwątrobowej.

W pierwotnej żółciowej marskości wątroby EASL 2017 rekomenduje m.in. leki przeciwświądowe (cholestyramina). Odnaleziono wytyczne (PTG 2012, EDF/EADF 2012 i 2014), w których zaleca się stosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu skóry w przebiegu cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej i resekcji części jelita grubego.

Wniosek

Z zestawienia wynika, że nie we wszystkich wskazaniach rekomenduje się cholestyraminę, ale wiadomo, że jest ona stosowana w Polsce głównie w leczeniu biegunek chologennych i świądu skóry wywołanego cholestazą wewnątrzwątrobową.

Bezpieczeństwo

Cholestyramina jest lekiem dość bezpiecznym, ale może zwiększać stężenie triglicerydów we krwi, powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wzdęcia, zaparcia i biegunki), zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i zaburzenia wchłaniania niektórych leków (hydrochlorotiazyd, digoksyna, warfaryna).

Problem ekonomiczny

Z otrzymanych z MZ danych za lata 2016-2017 wynika, że łączna kwota zgód na refundację sprowadzonych produktów leczniczych zawierających cholestyraminę w ocenianych wskazaniach, wyniosła 202 700 zł u 122 pacjentów łącznie. W analizie wpływu na budżet przedstawiono koszt 30-dniowego leczenia jednego pacjenta poszczególnymi preparatami cholestyraminy z perspektywy płatnika publicznego. Najtańszą terapią cholestyraminą byłoby leczenie lekiem Colestyramin-Ratiopharm (koszt terapii dla 1 pacjenta 216 zł/miesiąc), natomiast najdroższymi Vasosan S 50 x 5,4 g, saszetki (446 zł/miesiąc) i Lipocol (756 zł/miesiąc). Vasosan P kosztuje 276 zł/miesiąc, ale charakteryzuje się dużą zawartością pektyny, która zwiększa objętość stolca i zapobiega zaparciom, które są jednym z najczęstszych powikłań leczenia cholestyraminą.

Główne przesłanki decyzji

Cholestyramina jest żywicą jonowymienną, skuteczną we wnioskowanych stanach chorobowych: biegunkach, chologennych, hipercholesterolemii i świądzie skóry w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej. Mimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on w Polsce stosowany w wymienionych sytuacjach klinicznych, opornych na inne leki. W latach 2016 i 2017 sprowadzono do Polski różne preparaty cholestyraminy 122 pacjentom we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, poza marskością wątroby po zapaleniu wywołanym HCV. Lek nie jest drogi i powinien być sprowadzany z zagranicy dla bardzo ograniczonej grupy pacjentów z biegunkami chologennymi, świądem skóry w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej i hipercholesterolemii, która nie może być leczona statynami.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację 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”.
Data ukończenia: 17 stycznia 2018.