



## **Rekomendacja nr 48/2021**

**z dnia 6 lipca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów  
lecniczych zawierających substancję czynną cholestyramina  
we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga;  
choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania  
jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby;  
wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca  
następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające  
zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza  
wewnątrzwątrobową; świąd skóry**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina we wskazaniach:

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



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 2021 r. poz. 523).

Jednocześnie **Prezes Agencji rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina **pod warunkiem** zastosowania w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie we wskazaniach:

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

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 2021 r. poz. 523).

Natomiast **Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej, 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 2021 r. poz. 523).

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina we wskazaniach:

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono dowody naukowe odnoszące się do skuteczności dla powyżej wymienionych wskazań.

W odniesieniu do biegunki przewlekłej odnaleziono m. in. przegląd systematyczny Ruiz-Campos 2019, w którym uwzględniono 5 badań obserwacyjnych. Metaanaliza badań wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wynosił 79%. W retrospektywnym badaniu Costa 2021 wzięło udział 139 pacjentów z przewlekłą biegunką.

U 39 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie cholestyraminą trwająca dłużej niż 6 mies., w tym u 32 (82%) pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 7 (18%) osób odpowiedź częściową. Autorzy badania wskazali, iż obecność odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wskazuje na rozpoznanie biegunki chologennej.

W odniesieniu do choroby Hirschsprunga odnaleziono opis leczenia noworodka z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu omawianego wskazania (publikacja Lloyd 1978), u którego podawanie cholestyraminy wpłynęło na redukcję objętości kału i poprawę stężenia prostaglandyn (wysoka aktywność prostaglandyny jest związana z chorobą Hirschsprunga).

W ramach oceny skuteczności cholestyraminy w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna odnaleziono obserwacyjne badanie przekrojowe Mena-Bares 2019, w którym cholestyraminę otrzymało 33 pacjentów. Korzystną odpowiedź na leczenie cholestyraminą stwierdzono u 21 pacjentów (63,6%).

W odniesieniu do ciężkich zaburzeń wchłaniania jelitowego (spowodowanych: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią) w ramach aktualizacji nie odnaleziono badań odnoszących się do leczenia zaburzeń wchłaniania jelitowego z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę. Jednakże należy wskazać, iż w badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej, dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita, w tym 88% resekcji jelita krętego, przed leczeniem cholestyraminą. Do poprzedniej oceny włączono kohortowe badanie Jacobsen 1985, w którym cholestyraminę stosowano u pacjentów po usunięciu fragmentu 40-150 cm jelita krętego z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. W badaniu tym 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.

W ramach oceny skuteczności cholestyraminy w leczeniu dyslipidemii (w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia) opisano przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono 1 randomizowane badanie, odnotowano w nim, że 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%.

W odniesieniu do pierwotnej żółciowej marskości wątroby (wskazanie tożsame z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) odnaleziono publikację Chahal 2020, w której opisano przypadek kobiety w ciąży z cholestazą ciążową, u której po porodzie rozwinęła się pierwotna żółciowa marskość wątroby. U pacjentki zastosowano terapię ursodiolem, cholestyraminą i ryfampicyną, które po okresie obserwacji ponad 12 miesięcy nie spowodowały obniżenia poziomu bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy oraz aminotransferazy alaninowej we krwi.

W odniesieniu do świądu skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego odnaleziono publikacje wskazujące na skuteczność cholestyraminy w redukcji nasilenia świądu.

Jednocześnie Prezes Agencji uznaje za zasadne wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina pod warunkiem zastosowania w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie we wskazaniach:

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

Dla powyższych wskazań nie odnaleziono badań wskazujących na skuteczność omawianej interwencji. Jednakże w przypadku rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej wytyczne wskazują na skuteczność cholestyraminy w tym wskazaniu (obok kwasu ursodeoksycholowego, ryfampicyny). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii nie poznano skutecznej metody leczenia zespołu Alagille'a, natomiast w publikacji Turnpenny 2011 cholestyramina jest wymieniana jako jedna ze skutecznych form leczenia świądu w przebiegu zespołu Alagille'a (obok kwasu ursodeoksycholowego, ryfampicyny, naltreksonu). W odniesieniu do wtórnej marskości wątroby w odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy w wymienionym wskazaniu, ale należy wskazać, że omawiana substancja jest wymieniana w wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia pierwotnej marskości wątroby.

Prezes Agencji uznaje za niezasadne wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej co jest spójne z Rekomendacją nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód 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 Hirschsprung'a;
- 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 2020 r. poz. 357 z późn. zm.).

Wnioskowane produkty były oceniane w wymienionych wskazach w 2017 roku. Realizację zlecenia oparto o aktualizację wytycznych oraz danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa.

Od 2015 r. „pierwotne zapalenie dróg żółciowych” zostało uznane za tę 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). W związku z powyższym wskazania określone w zleceniu MZ potraktowano jako tożsame.

### **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 aterogenicznej 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.

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, będącą następstwem zakażenia wirusem HCV (ICD-10: K83.1) – Marskość wątroby (ICD-10: K74.60) jest stanem, w którym w następstwie uogólnionego uszkodzenia mięszu 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W toku analitycznego procesu nie zidentyfikowano komparatorów dla wnioskowanych technologii.

### **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.

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);
  - biegunki chologennej;
  - świądu i żółtaczki 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.*

Celem oceny skuteczności wnioskowanego leku przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cholestyraminę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu MZ.

#### *Skuteczność oraz bezpieczeństwo*

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Ruiz-Campos 2019, prospektywne badanie obserwacyjne Flores 2021 oraz retrospektywne badanie obserwacyjne Costa 2021.

W przeglądzie Ruiz-Campos 2019 uwzględniono 5 badań obserwacyjnych, w których oceniono odpowiedź na leczenie cholestyraminą u pacjentów z biegunką chologenną po cholecystektomii. Łącznie w powyższych badaniach wzięło udział 166 osób. Metaanaliza powyższych badań wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wynosi 79% (95% CI: 63%; 91%) ( $I^2=73\%$  – istotna heterogeniczność).

W badaniu Flores 2021 terapię cholestyraminą otrzymało 17 pacjentów z biegunką chologenną. U 6 pacjentów (35,3%) uzyskano kontrolę objawów biegunki. Siedmiu pacjentów (41%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie (4 pacjentów; 24%). Jeden pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Costa 2021 wzięło udział 139 pacjentów z przewlekłą biegunką. U 39 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie cholestyraminą trwająca dłużej niż 6 mies. Autorzy badania uznali, iż obecność odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wskazuje na rozpoznanie biegunki chologennej. Wśród powyższych 39 pacjentów biegunka chologenna była związana z zabiegiem cholecystektomii (19 pacjentów), miała pochodzenie idiopatyczne (18 pacjentów) i wiązała się z zaburzeniami reabsorpcji kwasów żółciowych w końcowym odcinku jelita krętego wynikającymi z resekcji części jelita lub



choroby Leśniowskiego-Crohna (2 pacjentów). U żadnego pacjenta nie wystąpiły komplikacje związane z leczeniem cholestyraminą.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących zastosowania cholestyraminy w leczeniu biegunki sekrecyjnej, biegunki w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz biegunki w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego.

W ramach poprzedniej oceny opisano wyniki przeglądu Torbicki 2015, dotyczącego terapii cholestyraminą poinfekcyjnego zespołu jelita nadwrażliwego oraz badania Fernandez-Banares 2015 dotyczącego terapii cholestyraminą przewlekłej wodnistej biegunki.

#### Choroba Hirschsprunga

W ramach aktualizacji nie odnaleziono badań odnoszących się do leczenia choroby Hirschsprunga z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Do poprzedniej oceny włączono publikację Lloyd 1978, w której opisano przypadek noworodka z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu choroby Hirschsprunga leczonego cholestyraminą, gdzie po 12 godzinach leczenia omawianym lekiem doszło do 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 Hirschsprungą). Terapia obniżyła aktywność prostaglandyny E w stolcu 12-krotnie. Biochemiczne nieprawidłowości (poziom cukrów, białka, fosfatazy alkalicznej) wróciły do normy.

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

W ramach poprzedniej oceny nie odnaleziono badań dotyczących terapii cholestyraminą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

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

W ramach aktualizacji nie odnaleziono badań odnoszących się do leczenia zaburzeń wchłaniania jelitowego z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę. Jednakże należy wskazać, iż w badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej, dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita, w tym 88% resekcji jelita krętego, przed leczeniem cholestyraminą.

Do poprzedniej oceny włączono kohortowe badanie Jacobsen 1985, w którym cholestyraminę stosowano u pacjentów po usunięciu fragmentu 40-150 cm jelita krętego z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. W badaniu tym dla porównania cholestyraminy (KOL) z placebo (PLC) odnotowano 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;
- zmniejszenie mediany masy stolca z 566 g/24h do 313 g/24h;

- mniejsze dobowe wydalanie elektrolitów:
  - Sodiu 11 i 30 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC;
  - Potasu 19 i 30 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC;
  - Magnezu 9,5 i 11,3 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC;
  - Wapnia 33 i 42 mmol/24 h odpowiednio w grupie KOL i PLC.

#### Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia

W ramach aktualizacji nie odnaleziono badań odnoszących się do leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach poprzedniej oceny opisano przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono 1 randomizowane badanie, w którym oceniano wpływ leczenia cholestyraminą na obniżenie śmiertelności w chorobach wieńcowych i zawałach serca. W badaniu odnotowano następujące istotne statystycznie różnice:

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

#### Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

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

W ramach poprzedniej oceny nie odnaleziono badań dotyczących terapii cholestyraminą pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby.

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

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i poprzedniej oceny nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii w ww. wskazaniu.

#### Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i poprzedniej oceny 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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Walker 2020, Patel 2019) oraz dwa opisy przypadków (Fritzsche 2020, Ahmadi 2020).

Do przeglądu Walker 2020 włączono 1 RCT, w ramach którego porównano kwas ursodeoksycholowy (UDCA) z cholestyraminą w leczeniu kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych Kondrackiene 2005. Do badania Kondrackiene 2005 włączono 84 kobiety i wykazano IS przewagę UDCA w porównaniu z cholestyraminą w zakresie uzyskiwania 50% redukcji wyniku w kwestionariuszu dla świądu po 14 dniach (RR=3,50; 95% CI: 1,81, 6,77). Wykazano również, że terapia UDCA wiąże się z IS

mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż terapia cholestyraminą (RR=0,04; 95% CI: 0,00; 0,65).

W przeglądzie Patel 2019 opisano wyniki dwóch badań RCT (Duncan 1984 i Di Padova 1984) dotyczących świądu skóry w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby. W obu powyższych badaniach wykazano IS przewagę cholestyraminy nad placebo w redukcji nasilenia świądu. Autorzy publikacji Patel 2019 podali, że różne serie przypadków i badania randomizowane wykazały, że cholestyramina jest skuteczna w istotnej redukcji objawów świądu i poziomu kwasów żółciowych w surowicy. Jednakże metaanaliza badań randomizowanych wskazała, że dane są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności cholestyraminy. Działania niepożądane cholestyraminy to głównie objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, biegunka i wzdęcia.

W publikacji Fritzsche 2020 opisano przypadek kobiety z pierwotną marskością żółciową wątroby i z rozsiałym rakiem piersi hormonozależnym, u której w ramach leczenia egzemestanem wystąpiły: świąd, biegunka, poziom transaminaz stopnia 2 oraz hiperbilirubinemia stopnia 1. Ze względu na objawy przedmiotowe i podmiotowe u pacjentki odstawiono egzemestan i kontynuowano przyjmowanie cholestyraminy do czasu ustąpienia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

W publikacji Ahmadi 2020 opisano przypadek mężczyzny, u którego wystąpił świąd o bardzo dużym nasileniu, nudności i żółtaczka po iniekcji sterydów anabolicznych zakupionych na „czarnym rynku”. U pacjenta zdiagnozowano ostre uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki i wtórną ostrą niewydolność nerek najprawdopodobniej spowodowaną testosteronem. Zastosowanie u chorego cholestyraminy i naltreksonu przez tydzień nie spowodowało ustąpienia świądu. Przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii.

W ramach poprzedniej oceny opisano wyniki przytoczonego powyżej badania Kondrackiene 2005 oraz wyniki serii 27 pacjentów cierpiących na świąd z powodu przewlekłej cholestazy wewnątrzwątrobowej leczonych cholestyraminą Datta 1966.

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i poprzedniej oceny nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania cholestyraminy w leczeniu świądu wywołanego zespołem Alagille’a oraz wywołanego resekcją części jelita grubego.

#### *Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Questran Light i Questran do działań niepożądanych występujących bardzo często należą: zaparcia (czynniki predysponujące do wystąpienia tych dolegliwości to duża dawka i wiek powyżej 60 lat. Większość przypadków zaparcia była łagodna, przemijająca i kontrolowana konwencjonalną terapią. Niektórzy pacjenci wymagali tymczasowego zmniejszenia dawki lub przerwania terapii).

#### *Ograniczenia*

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dotyczących skuteczności cholestyraminy we wszystkich wskazaniach wymienionych w zleceniu. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad poprzednim zleceniem w 2017 r. Dodatkowo większość doniesień stanowi prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.

#### **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 155 514 zł (3 x 51 838 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.*

Zgodnie z przedstawionym załącznikiem do zlecenia koszt poszczególnych produktów wynosił:

- 164 zł netto/50 saşetek (Vasosan P, saşetki);
- 232,86 zł netto /puszka (Vasosan P, puszka);
- 128,85 zł netto / 50 saşetek (Vasosan S, saşetki);
- 163,75 / /puszka (Vasosan S, puszka);
- 123,08 zł netto /50 saşetek (Quantalan);
- 124,30 zł netto / 50 saşetek (Questran).

### **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. z 2020 r. poz. 357)**

*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.*

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia łączna liczba zgód na refundację dla produktów leczniczych posiadających w swoim składzie cholestyraminę wynosiła odpowiednio dla wskazań:

- 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 – 23 zgody;
- Choroba Hirschsprunga – 15 zgód;
- Choroba Leśniowskiego-Crohna – 16 zgód;
- Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią – 61 zgód;
- Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia – 37 zgód;
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby – 6 zgód;
- Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV – 2 zgody;
- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych – 6 zgód;
- Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa – nie wydano żadnych zgód;
- świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille’a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego – 20 zgód.

#### **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 celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniając datę odcięcia 01.2018.

### Biegunka przewlekła

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do leczenia biegunki przewlekłej: Canadian Association of Gastroenterology (CAG) 2020 dotyczące biegunki chologennej i British Society of Gastroenterology (BSG) 2019 dotyczące postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych.

W wytycznych CAG 2020 rekomendowano stosowanie cholestyraminy w terapii biegunki chologennej oraz wskazano, że cholestyramina jest preferowana jako terapia początkowa nad innymi substancjami wiążącymi kwasy żółciowe. Natomiast w wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Z kolei w wytycznych CAG 2020 nie zalecano stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

### Choroba Hirschsprung

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i poprzedniej oceny w odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy ani terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe.

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji, z czego tylko jedna odnosiła się do zastosowania cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2020. W wytycznych wskazano, że w chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęstszymi przyczynami złego wchłaniania kwasów żółciowych są resekcja jelita krętego i zapalenie końcowego odcinka jelita krętego. Konsekwencjami powyższego może być biegunka osmotyczna i zaburzenia wchłaniania (w przypadku ciężkich zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych). W łagodnych przypadkach biegunkę chologenną można leczyć za pomocą sekwestrantów kwasów żółciowych, takich jak cholestyramina. Jednakże w ciężkich przypadkach zaburzonego wchłaniania kwasów żółciowych, w wyniku leczenia cholestyraminą może dojść do nasilenia biegunki tłuszczowej.

Do terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna odnoszą się również wytyczne dotyczące terapii biegunek tj. BSG 2019 oraz CAG 2020. W wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Natomiast w wytycznych CAG 2020 nie zalecano stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

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

W wytycznych bezpośrednio odnoszących się do postępowania w przypadku resekcji jelita lub w zespole jelita krótkiego nie odnaleziono informacji dotyczących możliwości stosowania cholestyraminy.

Do zastosowania cholestyraminy w przypadku resekcji części jelita cienkiego odniesiono się w wytycznych CAG 2020 i BSG 2019 dotyczących kolejno leczenia biegunki chologennej i postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych. Szczegóły omówiono powyżej.

### Dyslipidemia

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących zaleceń w leczeniu dyslipidemii, jednak tylko w europejskich wytycznych odniesiono się do zastosowanie cholestyraminy European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019. Wytyczne te wskazują, że obok statyn zaleca się również cholestyraminę, której skuteczność potwierdziły badania, wskazujące, że maksymalna dawka cholestyraminy obniża stężenie LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na poziom HDL-C. Wytyczne alternatywnie zalecają inne substancje wiążące kwasy żółciowe takie jak kolestypol czy kolesewelam, które można stosować w terapii skojarzonej ze statynami.

### Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje postępowania w leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych BSG 2018, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2018 i Institute for Clinical Research & Education and the Chronic Liver Disease Foundation (ACG/CDLF) 2019. Odnalezione wytyczne jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestyraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. Jako terapie alternatywne dla cholestyraminy wytyczne wymieniają kolestypol i kolesewelam. Wytyczne BSG 2018 zwracają uwagę, iż przyjmowanie cholestyraminy w ciąży jest uważane za bezpieczne, chociaż dane w tym zakresie są ograniczone.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. zidentyfikowano wytyczne EASL 2017, które jako postępowanie w pierwotnej żółciowej marskości wątroby rekomendują: kwas ursodeoksycholowy (UDCA), kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy w skojarzeniu z budezonidem oraz leki przeciwświądowe (cholestyramina).

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

Zarówno w ramach aktualizacji, jak i poprzedniej oceny w odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy w wymienionym wskazaniu.

### Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje dotyczące postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej, jednakże do zastosowania cholestyraminy odniesiono się w 2 z nich: Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2018 oraz Gunaydin 2018. W wytycznych Gunaydin 2018 cholestyramina wymieniana jest jako jedna z zalecanych opcji w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wśród innych zalecanych terapii wymieniono m.in. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) 2018 odniesiono się do leczenia świądu u osób z cholestatycznymi chorobami wątroby ogólnie, bez rozpatrywania jego pochodzenia.

### Świąd skóry

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby: PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BSH 2019, British Association of Dermatologists (BAD) 2018 i BSG 2018.

W wytycznych PTG-E 2018 dotyczących postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych wskazano, że cholestyramina jest terapią I linii u chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą. W wytycznych EDF/EADF 2019 podano, że cholestyramina ma działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w świądzie wątrobowym i cholestatycznym (nie w pierwotnej marskości żółciowej). W wytycznych brazylijskich BSH 2019 rekomendowano cholestyraminę jako terapię I linii w leczeniu świądu w przebiegu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej pierwotna marskość wątroby, PBC, ang. primary biliary cirrhosis). Natomiast w wytycznych BAD 2018 dotyczących leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy wskazano, że u pacjentów ze

świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii. Również w wytycznych BSG 2018 wskazano, iż biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, zaleca się, aby cholestyramina pozostała lekiem pierwszej linii leczenia świądu w chorobach wątroby.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 04.02.2021 r. (znak pisma: PLD.45340.27.2021.1.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2021 r. poz. 523), po uzyskaniu Stanowisko

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum w różnych wskazaniach
2. Raport nr OT.4211.10.2021. Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
3. P. D. Turnpenny, S. Ellard. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics* (2012) 20, 251–257;doi:10.1038/ejhg.2011.181