



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną colestyraminum
w różnych wskazaniach

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną colestyraminum:*

- *Vasosan S (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g),*
- *Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i 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 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.*



Jednocześnie Rada uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniach:

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

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę były przedmiotem oceny Agencji w wymienionych wskazaniach w roku 2018. Rada Przejrzystości uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację leków zawierających cholestyraminę we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, z wyjątkiem wskazania dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana (dla wskazania dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia rekomendacja była pozytywna), a także leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, 50 saszetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g). Ponadto, Rada Przejrzystości wskazała, 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.*

Prezes AOTMiT uznał za zasadne wydanie zgód na refundację wszystkich powyższych produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wszystkich wskazaniach, z wyjątkiem dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.

Dowody naukowe

Odnalezione wytyczne kliniczne, opublikowane po 2017 roku, rekomendują stosowanie cholestyraminy w terapii: biegunki chologennej (CAG 2020), biegunki u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych (BSG 2019), dyslipidemii - hipercholesterolemii (ESC/EAS 2019), pierwotnej żółciowej marskości wątroby (EASL 2017), pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (BSG 2018, AASLD 2018 i ACG/CDLF 2019), postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PTG-E 2018 i Gunaydin 2018), świądu w przebiegu chorób wątroby (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BSH 2019, BAD 2018 i BSG 2018).

Biegunka przewlekła

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% (I2=73% – istotna heterogeniczność). W badaniu Flores 2021 terapię cholestyraminą otrzymało 17 pacjentów z biegunką chologenną. U 6 pacjentów (35,3%) uzyskano kontrolę objawów biegunki. 7 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. 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.

Choroba Hirschsprunga nie jest wskazaniem do stosowania cholestyraminy, ale jest ona wskazana po resekcji jelita, w przypadku biegunki spowodowanej zespołem krótkiego jelita lub zapalenia jelit.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

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.

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

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku, dotyczących stosowania cholestyraminy w ciężkich zaburzeniach wchłaniania jelitowego spowodowanych resekcją odcinka jelita cienkiego, jednakże w badaniu Mena-Bares 2019, 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.

Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku w zakresie leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie 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.

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

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku w zakresie leczenia wtórnej marskości wątroby z cechami cholestazy, będącej następstwem zakażenia wirusem HCV, z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Nie odnaleziono wyników badań opublikowanych po 2017 roku w zakresie leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

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

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. Wykazano również, że terapia UDCA wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż terapia cholestyraminą. 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. W publikacji Fritzsche 2020 opisano przypadek kobiety z pierwotną marskością żółciową wątroby i z rozsianym 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. U pacjenta zdiagnozowano ostre uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki i wtórną ostrą niewydolność nerek najprawdopodobniej spowodowaną testosteronem. Zastosowanie u chorego cholestyraminy i naltrekosonu przez tydzień nie spowodowało ustąpienia świądu. Przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii.

Problem ekonomiczny

Z otrzymanych z MZ danych, odnoszących się do liczby wydanych zgód na refundację w ramach importu docelowego (186) oraz cen hurtowych netto produktów zawierające cholestyraminę (od 123,08 do 232,86 PLN) wynika, że refundacja sprowadzanych z zagranicy produktów zawierających cholestyraminę we wnioskowanych wskazaniach nie będzie miała istotnego wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie cholestyraminy we wnioskowanych stanach chorobowych: biegunkach chologennych (spowodowanych schorzeniami cholestatycznymi wątroby), biegunkach u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita krętego, dyslipidemii - hipercholesterolemii, pierwotnej żółciowej marskości wątroby i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej oraz świądzie w przebiegu chorób wątroby.

Pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on stosunkowo bezpieczny i powinien być sprowadzany z zagranicy dla pacjentów w wymienionych wyżej wskazaniach.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 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 zw. 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.10.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.12.2017) „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”. Data ukończenia: 21.04.2021.