



**Rekomendacja nr 4/2025
z dnia 13 stycznia 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktów leczniczych zawierających cholestyraminę
we wskazaniach:**

**biegunka przewlekła; 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: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego
zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części
jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy,
będąca następstwem zakażenia wirusem HCV**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; 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: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę (w tożsamych / zbliżonych wskazaniach), były przedmiotem oceny Agencji w 2021, w 2017 i 2013 roku. Pozytywne rozstrzygnięcia rekomendacji dotyczyły większości analizowanych wskazań.

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raportach AOTMiT nr OT.4211.10.2021 i OT.4311.12.2017. Analizie poddano łącznie 12 publikacji nt. oceny skuteczności cholestyraminy w różnych wskazaniach. Stosowana w badaniach cholestyramina w większości przypadków opisanych w publikacjach skutkowała poprawą objawów (zmniejszenie biegunki, świądu) u chorych.

Ponadto zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet, produkty zawierające cholestyraminę znajdują zastosowanie w niewielkich grupach pacjentów z analizowanymi schorzeniami, przez co dalsze finansowanie tych leków w ramach importu docelowego prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (w 2023 roku produkty o nazwach handlowych: Vasosan P, Vasosan S, Quantalan, Questran, Colestyramin-Ratiopharm, sprowadzono dla 75 pacjentów za łączną kwotę ok. 65 tys. zł.).

Odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania cholestyraminy w przedmiotowych wskazaniach, w przypadku świądu związanego z cholestatyczną chorobą wątroby lek stanowi pierwszą linię leczenia. Jednocześnie, brak jest aktualnie dostępnych technologii zawierających analizowaną lub podobną (tj. z tej samej grupy) substancję czynną.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę w ocenianych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wskazaniach:

- biegunka przewlekła;
- 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: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;
- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Problem zdrowotny

Biegunka przewlekła

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 populacji szacuje się na ok. 4-5%.

Choroba Hirschsprunga

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. Choroba występuje z częstością 1/5000, 4-krotnie częściej u chłopców.

Choroba Leśniowskiego i Crohna

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

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. Zespół jelita krótkiego dotyczy ok. 3-4 osób na 1 milion.

Dyslipidemia

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). 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 występuje ona u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (pierwotne zapalenie dróg żółciowych)

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC), to autoimmunologiczna choroba przewlekła dróg żółciowych, objawiająca się głównie uczuciem przewlekłego zmęczenia i świądem skóry. Wcześniej chorobę nazywano pierwotną marskością wątroby, natomiast u większości chorych z tym rozpoznaniem nie stwierdza się cech zaawansowanego zwłóknienia wątroby (marskości). Ponad 90% chorych stanowią kobiety, u których objawy pojawiają się najczęściej w wieku 40–60 lat (choroba nie występuje u dzieci).

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis, PSC) to przewlekła choroba wątroby, w której dochodzi do zastojów żółci w drogach żółciowych w wyniku postępującego włóknienia, niszczenia i zwężenia dróg żółciowych. Etiopatogeneza choroby nie jest poznana. Przypuszcza się, że istotną rolę w jej powstaniu odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne.

Z PSC bardzo często współistnieją nieswoiste zapalenia jelit, najczęściej wrzodziejące zapalenie jelita grubego. PSC występuje głównie u mężczyzn (70–75%) w wieku od 20. do 40. roku życia.

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

Świąd skóry (ICD-10: L29) jest częstym objawem towarzyszącym wielu chorobom wewnętrznym. Jedną z częstszych postaci jest świąd towarzyszący cholestazie, zarówno zewnętrznej, jak i wewnątrzwątrobowej (zwiększenie we krwi i tkankach stężenia kwasów żółciowych w wyniku zaburzeń ich wydzielania z hepatocytów lub przepływu przez drogi żółciowe). Częstość występowania świądu jest zróżnicowana. W przewlekłych chorobach wątroby bez cholestazy wynosi około 5%, w chorobach z cholestazą (szczególnie w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych) 25-70%.

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

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.

Wirus HCV powoduje zapalenie wątroby, które u 50–85% chorych po fazie ostrej przechodzi w przewlekłe zapalenie wątroby typu C. U 5–20% chorych przewlekłe zapalenie wątroby w ciągu 20–25 lat trwania prowadzi do marskości wątroby.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie produkty lecznicze zawierające cholestyraminę nie są dostępne w Polsce.

Biorąc pod uwagę grupę leków, do której należy cholestyramina, tj. żywice jonowymiennne, jako główne technologie alternatywne można wskazać inne substancje należące do tej grupy leków, a więc kolestypol i kolesewelam. W Polsce nie jest zarejestrowany żaden preparat kolestypolu. Zarejestrowanym w Polsce preparatem kolesewelamu jest Cholestagel, natomiast lek ten nie jest objęty refundacją (nie odnaleziono także informacji o dostępności leku Cholestagel).

Część odnalezionych wytycznych klinicznych wymienia substancje wiążące kwasy żółciowe, w tym także cholestyraminę jako opcję leczenia w analizowanych wskazaniach.

Wskazane w wytycznych pozostałe substancje stosowane w przypadku konkretnych wskazań to: loperamid lub difenoksylation/atropina (choroba Hirschsprung); ezetymib (dyslipidemia); sertralina, naltrekson, ryfampicyna (pierwotna żółciowa marskość wątroby/ pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych); ryfampicyna, naltrekson, sertralina (wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV); kwas ursodeoksycholowy ryfampicyna, inhibitory IBAT, leki przeciwhistaminowe, sertralina, naltrekson, chaperony, fibraty (świąd). Wymienione powyżej substancje obejmują szeroko dostępne leki (część z nich jest refundowana w Polsce), ponadto niektóre z nich posiadają inne wskazania zarejestrowane do stosowania aniżeli omawiane w niniejszym raporcie. Dodatkowo należy zauważyć, że są to substancje o różnym mechanizmie działania, w niektórych przypadkach są stosowane równocześnie.

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 prowadzi do obniżenia poziomu cholesterolu 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.

Do leków zawierających cholestyraminę, sprowadzanych w ramach importu docelowego (dane MZ) należą produkty: Vasosan P, Vasosan S, Quantalan, Questran, Colestyramin-Ratiopharm.

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.

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raportach AOTMiT nr OT.4211.10.2021 i OT.4311.12.2017.

W analizie klinicznej uwzględniono następujące opracowania:

- przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności cholestyraminy, kolosewalemu, tropifeksoru, loperamidu, liraglutylu lub ich kombinacji w leczeniu zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM) u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (Merza 2024);
- 2 badania jednoramienne – Shiepati 2024 (badanie prospektywne) obejmujące pacjentów z przewlekłą biegunką o wysokim prawdopodobieństwie BAD (biegunka chologenna) oraz Vulsteke 2024 (badanie retrospektywne) dotyczące leczenia zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM);
- przegląd systematyczny, w którym oceniano związek między lekami hipolipemizującymi a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią (Masson 2022);
- przegląd systematyczny dotyczący leczenia świądu cholestatycznego w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (Smith 2023);
- badanie obserwacyjne oceniające wpływ cholestyraminy na poziom bilirubiny i zmiany składu i funkcjonalne reakcje mikrobiomu jelitowego (Li 2021);
- przegląd systematyczny, dotyczący pacjentów ze świądem skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym (Dervout 2022);
- opisy przypadków pacjentów z zespołem Alagille’a (Han 2022), przypadków pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową (Matarazzo 2022, Molera 2022, Abokandil 2024 i Koukoulioti 2021), przypadków pacjentów z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby (Nash 2024) i przypadku pacjentki z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby (Biglione 2022).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Biegunka przewlekła

U chorych z zespołem złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM), nie stwierdzono istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy leczeniem a placebo w zakresie zmniejszenia dziennej częstotliwości stolca (2 badania RCT dotyczące terapii cholestyraminą, Merza 2024).

Spośród 37 pacjentów leczonych z powodu biegunki z wysokim ryzykiem BAD, odpowiedź na leczenie, tj. całkowite lub częściowe ustąpienie objawów, uzyskało 100% pacjentów z dodatnim i 65,2% pacjentów z ujemnym testem SeHCAT ($p=0,02$). Odpowiedź kliniczna utrzymała się u wszystkich pacjentów ($N=14$) z dodatnim wynikiem SeHCAT (Shiepati 2024).

Spośród 133 pacjentów z zespołem złego wchłaniania kwasów żółciowych całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 102 pacjentów (77%). 11 pacjentów (8%) przerwało leczenie z powodu nietolerancji (Vulsteke 2024).

Choroba Hirschsprung

W wyniku aktualizacji danych z raportu OT.4211.10.2021, nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących tego wskazania.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W badaniach wskazanych powyżej dla wskazania biegunka przewlekła leczeni byli również pacjenci z Chorobą Leśniowskiego-Crohna.

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

W ww. badaniu Vulsteke 2024, uwzględnionym dla wskazania biegunka przewlekła, leczeni byli także pacjenci po resekcji jelita.

Dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn

W jednym z badań wykazano, że u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią, stosowanie 24 g cholestyraminy (CHOL) dziennie przez średnio 7,4 lat obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% oraz całkowitego cholesterolu i LDL-C o 8% i 11% (CHOL vs placebo, $p<0,001$) (Masson 2022, włączono wyniki badania RCT – LRC-CPPT z 1984 r.).

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (pierwotne zapalenie dróg żółciowych) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, odnotowano znaczącą poprawę skuteczności leczenia świądu cholestyraminą w 3/5 włączonych badań. Według autorów cholestyramina jest zalecana jako lek I. linii umiarkowanie ciężkiego świądu związanego z PBC i PSC (Smith 2023).

W badaniu obserwacyjnym raportowano znaczące zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej po 4 tygodniach ($p<0,001$, 4 tygodnie vs. wartość wyjściowa) oraz zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych we krwi (wskaźnik hydrofobowości kwasów żółciowych: $p<0,01$ w 4. tygodniu względem wartości wyjściowej; $p<0,01$ w 16. tygodniu względem wartości wyjściowej) (Li 2021).

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

W przeglądzie systematycznym dotyczącym pacjentów ze świądem skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym wnioski autorów wskazują, że cholestyramina jest obecnie terapią pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego, ale liczba badań jest ograniczona (Dervout 2022).

U pacjenta (niemowlę) z zespołem Alagille'a po zastosowaniu m.in. cholestyraminy objawy świądu ustąpiły, natomiast u 2 niemowląt nie odnotowano odpowiedzi na leczenie (Han 2022).

U pacjentów (dzieci i dorośli) z cholestazą wewnątrzwątrobową obserwowano ustąpienie objawów, przy czym u jednego dziecka świąd był dobrze kontrolowany za pomocą ryfampicyny, a u innego dziecka wyraźną poprawę spowodowało dopiero chirurgiczne odprowadzenie żółci (Matarazzo 2022, Molera 2022, Abokandil 2024, Koukoulioti 2021).

W przypadku cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby normalizację biochemii wątroby uzyskano u 20 pacjentów (3 osoby utracono z obserwacji) (Nash 2024).

U pacjentki z poważną postacią przewlekłej cholestatycznej choroby wątroby, leczonej m.in. cholestyraminą nastąpiła poprawa świądu (Biglione 2022).

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

W wyniku aktualizacji danych z raportu OT.4211.10.2021, nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących tego wskazania.

ChPL Questran

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zaparcia (czynniki predysponujące do wystąpienia tych dolegliwości to duża dawka i wiek powyżej 60 lat. Większość przypadków zaparć była łagodna, przemijająca i kontrolowana konwencjonalną terapią. Niektórzy pacjenci wymagali tymczasowego zmniejszenia dawki lub przerwania terapii).

Ograniczenia

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cholestyraminy we wszystkich wskazaniach będących przedmiotem oceny.

Większość doniesień stanowią dowody niskiej jakości tj. prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oraz opisy przypadków.

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 217 641 PLN/QALY.

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 danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowe ceny netto, zawierające marżę hurtowe, za opakowanie poszczególnych produktów zawierających cholestyraminę wynosiły:

- 169,97 zł – Vasosan S, granulaty, puszcza 400 g;
- 151,12 zł – Vasosan S, granulaty, saszetki 5,4 g (50 saszetek);
- 190,59 zł – Vasosan P, granulaty, saszetki 5,4 g (50 saszetek);
- 169,97 zł – Vasosan P, granulaty, puszcza 400 g;
- 262,43 zł – Quantalan, proszek, saszetki 4 g (100 saszetek);
- 136,77 zł – Quantalan, proszek, saszetki 4 g (50 saszetek);
- 108,69 zł – Questran, proszek, saszetki 4 g (50 saszetek);
- 186,77 zł – Colestyramin-Ratiopharm, proszek, saszetki 4 g (100 saszetek);
- 103,88 zł – Colestyramin-Ratiopharm, proszek, saszetki 4 g (50 saszetek).

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

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 przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. wydano łącznie 88 zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę dla 75 pacjentów z analizowanymi wskazaniami.

Uwzględniając dostępne dane oszacowano, że kwota refundacji dla płatnika publicznego za opakowania sprowadzone w 2023 r. wyniosła 63 057,09 zł.

Ze względu na fakt, że oceniane leki stosowane są u dzieci i dorosłych w różnym wieku i masie ciała, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie oraz zmienny czas stosowania, dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia, odstąpiono

od oszacowania liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia w przypadku poszczególnych wskazań.

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią ważoną cenę za opakowanie sprowadzone w 2023 r. (198,70 zł), liczbę opakowań leków zawierających cholestyraminę przypadającą na jednego pacjenta rocznie (4,25 opak.) oraz średni roczny koszt ich stosowania u jednego pacjenta niezależnie od rozpoznania, który wyniósł 845,14 zł / rok.

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

Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono aktualizację danych z raportu OT.4211.10.2021 w zakresie wytycznych klinicznych.

Biegunka przewlekła

Odnaleziono 2 publikacje na temat zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia biegunki przewlekłej: ACG 2021 dotyczące leczenia objawów zespołu jelita drażliwego i JGA 2023 dotyczące postępowania w przewlekłej biegunce o różnej etiologii.

W publikacji ACG 2021 nie rekomendowano stosowania substancji z grupy środków wiążących kwasy żółciowe (do której należy cholestyramina) do leczenia zespołu jelita drażliwego z występowaniem biegunki (IBS-D). Z kolei wytyczne JGA 2023 wspomniały o pozytywnym zastosowaniu cholestyraminy w bieguncie chologennej, jednak rekomendacje skupiały się na innych rodzajach biegunek, dla których cholestyramina nie została wymieniona jako opcja leczenia.

W ramach poprzedniego raportu opisane wytyczne rekomendowały stosowanie cholestyraminy w terapii biegunki chologennej i u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych (CAG 2020 i BSG 2019).

Choroba Hirschsprung

W odnalezionych wytycznych APSA 2024 wskazuje się na możliwość zastosowania cholestyraminy w celu poprawy konsystencji stolca oraz jako środek zapobiegający problemom skórnym.

W wytycznych zidentyfikowanych w ramach poprzedniego raportu nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy ani innych terapii z zastosowaniem substancji wiążących kwasy żółciowe.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się do stosowania terapii cholestyraminą lub ogółem substancjami wiążącymi kwasy żółciowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Zgodnie z wytycznymi BSG 2019 i ESPEN 2020 odnalezionymi w ramach poprzedniego raportu zastosowanie cholestyraminy zalecane jest u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita krętego. Natomiast według kanadyjskich wytycznych CAG 2020 stosowanie substancji wiążących kwasy żółciowe (w tym cholestyraminy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji nie jest rekomendowane.

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

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania cholestyraminy bądź grupy substancji wiążących kwasy żółciowe. Podobne wyniki wyszukiwania uzyskano w ramach poprzedniej oceny. Do zastosowania cholestyraminy w przypadku resekcji części jelita cienkiego odniesiono się w wytycznych CAG 2020 i BSH 2019 dotyczących kolejno leczenia biegunki chologennej i postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych. Szczegóły przedstawiono powyżej w opisie postępowania w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna. W 4 rekomendacjach dotyczących postępowania po resekcji odcinka jelita krętego zidentyfikowanych w 2017 r. cholestyramina była zalecana jako lek przeciwbiegunkowy.

Dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn

W publikacji CCS 2021 wspomniano, że substancje wiążące kwasy żółciowe są opcją do zastosowania w tym wskazaniu. Z kolei w wytycznych CSH 2021 wskazano, że cholestyramina może być pomocna w leczeniu dyslipidemii.

W ocenie z 2021 r. tylko jeden dokument wytycznych europejskich odnosił się do możliwości zastosowania cholestyraminy (ESC/EAS 2019) obok statyn, podkreślając, że jej skuteczność potwierdziły badania, wskazujące, że maksymalna dawka cholestyraminy obniża stężenie LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na poziom HDL C.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wytycznych europejskich EASL 2022 nie odniesiono się do możliwości zastosowania ocenianej substancji. Z kolei rekomendacje amerykańskie AASLD 2022 zalecają terapię lekami wiążącymi kwasy żółciowe jako terapię początkową u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych.

Odnalezione w poprzedniej ocenie 4 dokumenty wytycznych jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestyraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. Wytyczne BSG 2018 zwracają uwagę, iż przyjmowanie cholestyraminy w ciąży jest uważane za bezpieczne, chociaż dane w tym zakresie są ograniczone.

Świąd skóry

Odnalezione dokumenty (CSH 2021, AAFP 2022 i EASL 2024) rekomendują zastosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu związanego z cholestatyczną chorobą wątroby, według CSH 2021 cholestyramina uznawana jest za lek pierwszego rzutu. Wytyczne europejskie wskazują cholestyraminę jako opcję leczenia świądu, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

W wyniku poprzedniego 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, BAD 2018 i BSG 2018. Wszystkie dokumenty rekomendowały stosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu towarzyszącemu chorobie cholestatycznej wątroby.

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

Odnaleziono 3 dokumenty dotyczące postępowania w przebiegu marskości wątroby (BSG 2023, NICE 2023 i AASLD 2021). Wyłącznie w brytyjskich rekomendacjach BSG 2023 wskazano, że cholestyramina jest opcją leczenia świądu, będącego symptomem chorób wątroby.

W wyniku poprzedniego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów dotyczących postępowania w leczeniu wirusowych zapaleń wątroby typu C, jednak żadne z nich, podobnie jak w 2017 r., nie odnosiły się do zastosowania cholestyraminy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2026.2024.3.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; 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: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady nr 4/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w wielu wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.22.2024 Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; 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: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w wielu wskazaniach.