



Rekomendacja nr 70/2013

z dnia 24 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Pylera 140mg+125mg+125mg, bizmut potasu cytrynianu zasadowego + metronidazol + chlorowodorek tetracykliny, kapsułki twarde, we wskazaniach: eradykacja *Helicobacter pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Pylera 140mg+125mg+125mg, bizmut potasu cytrynianu zasadowego + metronidazol + chlorowodorek tetracykliny, kapsułki twarde, we wskazaniach: eradykacja *Helicobacter pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pylera, EAN: 5909990931156, we wskazaniu eradykacja *H. pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*.

Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują na nieznacznie lepszą skuteczność Pylery niż produktów leczniczych dotychczas stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, jednak postać leku oraz sposób jego dawkowania mogą być przyczyną braku współpracy pacjenta w prowadzeniu terapii.

Częstość występowania oporności szczepów *H. pylori* w Polsce na metronidazol jest znacznie większa niż na klarytromycynę.

Cena Pylery jest natomiast kilkakrotnie wyższa niż preparatów dostępnych, co przy znacznej liczbie prospektywnych pacjentów wygeneruje olbrzymie koszty – nieadekwatne do wartości leczniczej produktu i efektów zdrowotnych.

Produkt leczniczy Pylera jest nieobecny na rynkach prawie wszystkich krajów Unii Europejskiej oprócz Niemiec, gdzie jest refundowany w 100% w zarejestrowanych wskazaniach

Przedmiot wniosku



Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pylera 140mg+125mg+125mg, bizmut potasu cytrynianu zasadowego + metronidazol + chlorowoderek tetracykliny, kapsułki twarde, określił wskazania medyczne, w których lek ma być refundowany, jako eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*., z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń z 50% poziomem odpłatności dla pacjenta i [REDACTED]

Problem zdrowotny

Choroba wrzodowa to cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawienny jest ograniczonym ubytkiem sięgającym w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Wrzody trawienne powstają tylko w tych odcinkach przewodu pokarmowego, których błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym i pepsyną. Najczęściej umiejscawiają się w opuszcze dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przełyku lub pętli dwunastnicy.

Do najczęstszych przyczyn choroby wrzodowej należą: zakażenie *Helicobacter pylori* oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ).

Helicobacter pylori to spiralna bakteria Gramujemna mająca kilka wici, dzięki którym może przeniknąć pod warstwę śluzu pokrywającego komórki nabłonkowe żołądka. Na powierzchni tych komórek ma warunki optymalne do życia – środowisko mikroaerofilne o pH 6-7. Przetrawienie *H.pylori* w kwaśnym środowisku żołądkowym jest możliwe dzięki bakteryjnej ureazie, która rozkłada mocznik z wytwarzaniem jonów amonowych, a te z kolei neutralizują kwas solny. Bakteria ta bytuje w części przedodźwiernikowej żołądka. Do zakażenia (drogą pokarmową) dochodzi zwykle w dzieciństwie. Bakteria odpowiada za występowanie 75- 90% wrzodów dwunastnicy i ok. 70% wrzodów żołądka.

Początkowo *H.pylori* wywołuje ostre zapalenie części przedodźwiernikowej żołądka, przechodząc po kilku tygodniach w przewlekłe. W tym czasie dochodzi do nadmiernego wytwarzania gastryny przez komórki G (stymulacja cytokin) oraz zmniejszenia liczby komórek D, wytwarzających somatostatynę, która hamuje wydzielanie gastryny. Hipergastrynemia zwiększa wydzielanie kwasu solnego, który odgrywa ważną rolę w patogenezie dwunastnicy.

O patogennym wpływie *H.pylori* na żołądek i dwunastnicę decyduje też genetyczna charakterystyka bakterii.

Głównym objawem zakażenia jest ból/ dyskomfort w nadbrzuszu pojawiający się w ciągu 1-3h po posiłku i ustępujący po spożyciu pokarmu lub przyjęciu leków zobojętniających kwas solny. Dość często ból występuje w nocy lub wczesnie rano. Ból w nadbrzuszu jest mało swoisty dla wrzodu trawiennego –w 50% przypadków jego przyczyną jest inna choroba. Mogą występować nudności i wymioty. U wielu chorych wrzód trawienny przebiega bezobjawowo.

Leczenie zakażenia *H.pylori* - Eradykacja to wygaśnięcie patogenu choroby lub inaczej wyeliminowanie występowania danej choroby.

Najskuteczniejsze metody prowadzą do trwałego usunięcia zakażenia u ponad 85% chorych. Najstarszym i najlepiej poznanym schematem jest tzw. triada z Sydney, czyli 14 dniowe podawanie cytrynianu potasowo- bizmutowego (120 mg 4xdz.), metronidazolu (500 mg 3xdz.) oraz tetracykliny albo amoksycyliny (500 mg4xdz.). Obecnie schemat ten stosuje się rzadko ze względu na niedostępność preparatów bizmutu.

Najczęściej proponuje się leczenie 3 lekami przez 7 dni: inhibitorem pompy protonowej (IPP) i 2 spośród 3 antybiotyków: amoksycyliny, klarytromycyny i metronidazolu (ze względu na narastającą oporność na klarytromycynę preferuje się amoksycylinę z metronidazolem); wszystkie te leki podaje się 2x dz.

W przypadku krwawiącego wrzodu trawiennego zaleca się przedłużone leczenie IPP albo antagonistą receptora histaminowego H₂ do doprowadzenia do całkowitego wyleczenia.

Usunięcie *H.pylori* zmniejsza 10-15- krotnie ryzyko nawrotu owrzodzeń trawiennych i ryzyko ponownego krwawienia z wrzodu. Nawroty krwawienia w ciągu roku występują u ok. 25% chorych nieleczonych przeciwbakteryjnie, natomiast po skutecznej eradykacji w ogóle nie obserwuje się

powtórnych krwawień. Dlatego u chorych z krwawiącym wrzodem trawiennym obowiązuje sprawdzenie skuteczności leczenia eradykacyjnego miesiąc po zakończeniu antybiotykoterapii. W ciągu roku po eradykacji można spodziewać się ponownego zakażenia u średnio 1% chorych, najczęściej tym samym szczepem *H.pylori*.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Chorobowość szacuje się na 5-10% dorosłej populacji. W Polsce w latach 80 XX w. mężczyźni chorowali 2-krotnie częściej niż kobiety, a 64% wrzodów było zlokalizowanych w dwunastnicy. W Polsce zakażonych *Helicobacter pylori* jest 84% dorosłych i 32% dzieci. Palaczy tytoniu charakteryzuje zwiększona zapadalność na wrzód trawienny, częstsze nawroty i trudniejsze gojenie. Stres oraz inne czynniki psychologiczne nie mają udowodnionego wpływu na powstawanie choroby wrzodowej. Uwarunkowanie genetyczne choroby wrzodowej może dotyczyć liczby (masy) komórek okładzinowych żołądka. Grupa krwi 0 sprzyja rozwojowi choroby wrzodowej dwunastnicy. Alkohol i sposób odżywiania nie wpływają na powstanie owrzodzeń.

W Polsce poważnym problemem jest zjawisko oporności bakterii na antybiotyki. U dorosłych oporność na metronidazol dotyczy 45%, a na klarytomycynę 18% szczepów *H.pylori*.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pylera występuje w postaci kapsułek twardych i zawiera w składzie substancje czynne: bizmut potasu cytrynianu zasadowego + metronidazol + chlorowodorek tetracykliny, w ilościach odpowiednio: 140mg + 125mg + 125mg.

Bizmut

Dokładne działanie bizmutu w leczeniu zakażeń *H. pylori* jest w dalszym ciągu nieznanie. Najprawdopodobniej jest ono związane z bezpośrednią toksycznością na czynność błony komórkowej, hamowaniem syntezy białka i ściany komórkowej, hamowaniem aktywności enzymu ureazy, zapobieganiem przylegania do komórki (cytoadherencja), syntezą ATP oraz niespecyficznym, kompetytywnym oddziaływaniem na transport żelaza.

Metronidazol

Przeciwdrobnoustrojowy mechanizm działania metronidazolu zależy od redukcji jego grupy nitro przez nitroreduktazę oraz inne reduktazy do rodników anionu azotu. Rodniki te niszczą DNA bakterii, powodując w ostateczności śmierć komórki.

Tetracyklina

Tetracyklina wiąże się specyficznie z podjednostką 30S rybosomu i zapobiega dostępowi tRNA do mRNA układu rybosomalnego zaburzając syntezę białka.

Alternatywna technologia medyczna

Leki zawierające substancje czynne: Amoxicillinum Clarithromycinum Lansoprazolum Omeprazolum Pantoprazolum zostały zestawione jako leki refundowane w danym wskazaniu. Jako komparatory dla Pylery we wskazaniu eradykacja *Helicobacter pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, w analizie wnioskodawcy

Uznano, że wnioskodawca dokonał poprawnego wyboru komparatorów.

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

[REDAKTOWANE]

Jak wynika z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pylera, do działań niepożądanych występujących bardzo często należą: zaburzenia smaku (w tym metaliczny smak w ustach) oraz biegunka, nudności, nietypowy stolec (w tym czarny stolec), natomiast działania niepożądane występujące często to: zakażenie pochwy, brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, senność, wymioty, ból brzucha (w tym nadbrzusza), niestrawność, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej, wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, wysypka (w tym wysypka grudkowoplamista, wysypka swędząca), stany asteniczne. Działania niepożądane występujące niezbyt często to: kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, nadwrażliwość na lek, niepokój, depresja, bezsenność, zaburzenia czucia, parestezje, utrata pamięci, drżenie, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, obrzęk języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, odbijanie, przebarwienie języka, pokrzywka, świąd, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

[REDAKTOWANE]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

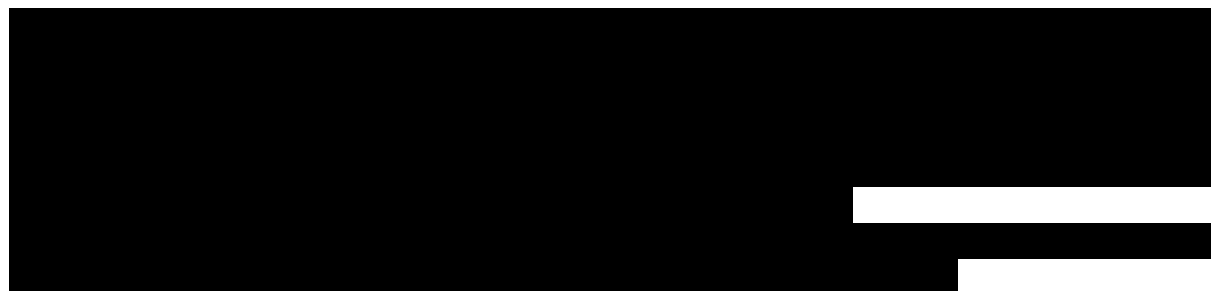
Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o

świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.



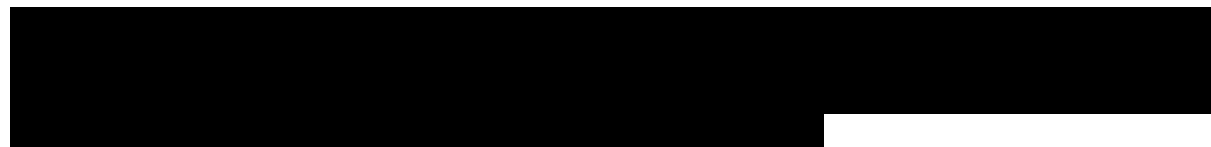
Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było określenie, jaki wpływ na system opieki zdrowotnej w Polsce będzie miała decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Pylera (bizmut potasu cytrynianu zasadowego, metronidazol i chlorowodorek tetracykliny) we wskazaniu: eradykacja H. pylori i zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u chorych z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem H. pylori.



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej





Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie zidentyfikowano rekomendacji klinicznych.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne, obydwie z 2012 r. Rekomendacja HAS (Francja) jest pozytywna i zaleca refundację Pylery, natomiast rekomendacja WMSG (Wielka Brytania) jest negatywna, ze względu na brak złożenia wszystkich dokumentów i brak rekomendacji NICE.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18256-2/WM/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Pylery 140mg+125mg+125mg, bizmut potasu cytrynianu zasadowego + metronidazol + chlorowoderek tetracykliny, kapsułki twarde, EAN 5909990931156, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie oceny leku Pylery, EAN: 5909990931156 we wskazaniu eradykacja *Helicobacter pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie oceny leku Pylery, EAN: 5909990931156 we wskazaniu eradykacja *Helicobacter pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*.
2. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-DS-4350-1/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pylery 140mg + 125mg + 125mg (bizmut potasu cytrynianu zasadowego + metronidazol + chlorowoderek tetracykliny) we wskazaniu: eradykacja *Helicobacter pylori*, zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.