



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 35/2011 z dnia 18 kwietnia 2011r.**

w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku Emanera® (esomeprazolum) w leczeniu choroby refluksowej przełyku: leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GERD); eradykacji Heliobacter pylori (Hp) w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym: leczeniu wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem Hp, zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem Hp

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Emanera (esomeprazolum)”, wskazanie: choroba refluksowa przełyku: leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD); eradykacja Helicobacter pylori (Hp) w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym: leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem Hp, zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem Hp, na takich samych zasadach jak pozostałe inhibitory pompy protonowej.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej ezomeprazol jest kolejnym inhibitorem pompy protonowej o udowodnionej skuteczności klinicznej w dwóch wskazaniach będących przedmiotem omawianego wniosku, co znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach polskich i światowych towarzystw gastrologicznych. Wnioskodawca wskazał wiarygodne dowody na jego podobną efektywność jak dotychczas stosowane omeprazol i pantoprazol. Według Rady należy rozważyć finansowanie Emanera® (esomeprazolu), ale na takich samych zasadach jak inne inhibitory pompy protonowej.

W uchwale 16/05/2008 Rada rekomendowała Ministrowi Zdrowia umieszczenie ezomeprazolu (produkt Nexium®) na liście leków refundowanych stosowanych w leczeniu choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *H. pylori* oraz u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia NLPZ, z odpłatnością 30% i z limitem takim samym jak w przypadku pozostałych inhibitorów pompy protonowej.¹⁰



Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu w sprawie oceny leku „Emanera® (esomeprazolom). Leczenie choroby refluksowej przełyku; eradykacja *Helicobacter pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym” nr AOTM-OT-433-3.¹

Problem zdrowotny

Choroba refluksowa przełyku (GERD) jest to stan, w którym patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku powoduje uciążliwe objawy podmiotowe lub powikłania. Objawy GERD występują codziennie u 5–10% osób w populacji krajów wysokorozwiniętych, a raz na tydzień nawet u 20%. Częstość występowania GERD zwiększa się wraz z wiekiem. Etiologia GERD jest wieloczynnikowa, m.in. są to zaburzenia czynności motorycznej zwieracza dolnego przełyku (LES), opróżniania żołądka, otyłość, ciąża, niektóre choroby ogólnoustrojowe, leki obniżające ciśnienie LES. W patogenezie GERD odgrywa rolę zaburzenie funkcji LES oraz zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku; rozwojowi GERD sprzyja również przepuklina rozworu przełykowego. Typowymi objawami GERD są: zgaga, puste odbijania oraz cofanie się treści żołądkowej do przełyku. Objawami poza przełykowymi są: chrypka, suchy kaszel lub świszczący oddech, ból w klatce piersiowej. Objawami alarmowymi, sugerującymi istotne powikłania są: zaburzenia połykania, zwłaszcza bolesne połykanie, zmniejszenie masy ciała i krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Rozpoznanie stawiane jest w oparciu o ww. objawy oraz endoskopię, RTG przełyku z kontrastem, 24-godz. monitorowanie pH przełyku oraz manometrię przełykową.¹

Zakażenie *Helicobacter pylori* występuje u ok 50% populacji świata (w Polsce u 84% dorosłych i 32% dzieci). Zakażenie następuje drogą pokarmową; jedynym znanym rezerwuarem bakterii jest błona śluzowa żołądka człowieka. W krajach o dużej częstości zakażeń (m.in. w Polsce) stanowi ono przyczynę >90% zapaleń żołądka i jest także główną przyczyną choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Przewlekłe zakażenie Hp może powodować: chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, raka żołądka, chłoniaka żołądka oraz zespół rozrostu bakteryjnego w następstwie bezkwaśności.^{1,2}

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy 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 najczęściej umiejscawiają się w opuszcze dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej cz. przełyku lub pętli dwunastnicy. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Chorobowość szacuje się na 5-10% dorosłej populacji. Najczęstszymi przyczynami są zakażenie *H. pylori* i terapia NLPZ. Najczęstsze objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy to ból brzucha lub dyskomfort w nadbrzuszu, pojawiający się 1-3 godz. po posiłku i ustępujący po spożyciu pokarmu lub przyjęciu leków zobojętniających lub pojawiający się w nocy lub wcześniej rano. Mogą występować nudności i wymioty. U wielu chorych wrzód przebiega bezobjawowo.^{1,3}

Obecna standardowa terapia

Leczenie farmakologiczne GERD oparte jest na:

1. lekach hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego: inhibitorach pompy protonowej (IPP); w typowych przypadkach stosuje się raz dziennie 20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu lub 40 mg ezomeprazolu przez 2-4 tyg. W razie niepowodzenia dawkę każdego leku można podwoić (2 x dz.) lub dodać leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego (H₂-blokery). Leczenie jest zazwyczaj długotrwałe; w przewlekłej terapii należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę codziennie lub doraźnie. H₂-blokery stosuje się w leczeniu podtrzymującym GERD o łagodnym przebiegu;²
2. lekach zobojętniających kwas solny i osłaniających błonę śluzową (związki Mg, Al, kwas alginowy, sukralfat);²

3. lekach prokinetycznych, takich jak cisapryd, metoklopramid.

Leczenie obejmuje ponadto eradykację *H. pylori*. Leczenie eradykacyjne zaleca się przede wszystkim w przypadku nasilonych zmian w obrazie histopatologicznym. Stosowanie eradykacji w zapaleniach mniej nasilonych budzi kontrowersje.²

Podstawą leczenia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy jest stosowanie odpowiedniej diety (regularne spożywanie posiłków z wyłączeniem potraw, które wywołują lub nasilają dolegliwości); niepalenie papierosów, unikanie niektórych leków (kw. acetylosalicylowy, NLPZ). Podstawą leczenia zakażenia *H. pylori* jest stosowanie 3 leków przez 7 dni: inhibitora pompy protonowej (IPP) i 2 spośród 3 antybiotyków: amoksycyliny, klarytromycyny, metronidazolu (ze względu na narastającą oporność na klarytromycynę preferuje się amoksycylinę z metronidazolem); wszystkie leki podaje się 2 x dziennie.³

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych; wszystkie wytyczne, zarówno polskie (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii 2005¹¹ i 2008¹²), jak i światowe (np. European Helicobacter Study Group 2007¹³, NICE 2004¹⁴, American Gastroenterological Association 2008¹⁵), traktują leki z grupy IPP jednakowo, nie wyróżniając żadnego z nich.

Aktualnie w wykazach leków refundowanych z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) znajdują się omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, wydawane za odpłatnością w wysokości 30% ceny leku.

Opis świadczenia

Produkt leczniczy Emanera[®], kod ATC: A02BC05 jest S-izomerem omeprazolu, inhibitorem pompy protonowej. Ponadto Emanera[®] jest lekiem generycznym zawierającym substancje czynną ezomeprazol. Lek ma postać kapsułki dojelitowej, twardej, zawierającej 40 mg ezomeprazolu (esomeprazolium), w postaci dwuwodnej soli magnezowej.⁴ Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 12.05.2010 roku.¹

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych żołądka. Jest tam przekształcany do czynnej postaci, która hamuje aktywność enzymu pompy protonowej. W ten sposób hamowane jest podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku.⁴

Ezomeprazol stosowany jest w GERD: leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku, oraz w eradykacji *H. pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym: leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *H. pylori*, zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *H. pylori*.⁴

Typowa dawka dobową ezomeprazolu stosowana w terapii GERD to 1 x 40 mg, a w eradykacji *H. pylori* 2 x 20 mg (wraz z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym). Maksymalna dawka dobową to 2 x 40 mg. Leczenie GERD może trwać 4 tygodnie z ew. wydłużeniem do 8 tyg., natomiast eradykacja *H. pylori* w połączeniu z dwoma antybiotykami do 7 dni.⁴

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. W przeglądzie przeprowadzono 2 analizy porównawcze: efektywności klinicznej ezomeprazolu w porównaniu z omeprazolem i pantoprazolem w leczeniu i zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku oraz efektywności klinicznej ezomeprazolu (w skojarzeniu z klarytromycyną i amoksycyliną, EAC) w porównaniu z omeprazolem (w skojarzeniu z klarytromycyną i amoksycyliną, OAC) w leczeniu choroby wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *H. pylori*.¹

W obrębie pierwszej analizy dokonano 4 porównań efektywności klinicznej:

- do porównania ezomeprazolu (40 mg/24 h) z omeprazolem (20 mg/24 h) w leczeniu GERD włączono 4 RCT, łącznie 5 250 pacjentów, okres obserwacji 8 tygodni. Na podstawie metaanalizy

FDA oraz w 3 badaniach obserwacyjnych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (DN) wymienionymi w ChPL były: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności i wymioty). Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa w fazie zapobiegania nawrotom GERD, zarówno po 1, 3 oraz 6 miesiącach leczenia, nie wykazała zwiększenia częstości występowania DN. Wyniki z raportu FDA potwierdziły brak związku pomiędzy przyjmowaniem ezomeprazolu a zwiększonym ryzykiem chorób serca. [REDACTED]

[REDACTED]¹

W oparciu o przedłożone materiały Rada stwierdziła, że profil bezpieczeństwa ezomeprazolu, omeprazolu i pantoprazolu zarówno w leczeniu, jak też zapobieganiu nawrotom GERD oraz w eradykacji *H. pylori* w chorobie wrzodowej dwunastnicy są podobne.⁶

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie 2 analiz ekonomicznych przedłożonych przez wnioskodawcę i ich krytycznej weryfikacji. Pierwsza analiza ekonomiczna dotyczyła populacji pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i górnej części jelita z zakażeniem *H. pylori*, u których przeprowadza się eradykację zakażenia. Porównywano ezomeprazol z omeprazolem w schematach IPP + amoksylicyna + klarytromycyna (z ew. przedłużonym podawaniem omeprazolu) w leczeniu I rzutu oraz IPP + amoksylicyna + metronidazol w leczeniu II rzutu. Z uwagi na porównywalną efektywność kliniczną przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w horyzoncie 8 tygodni, z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (płatnik publiczny + pacjent). Wynik analizy wskazywał na nieznacznie niższe koszty (zarówno dla płatnika publicznego, jak i w perspektywie poszerzonej) strategii z wykorzystaniem ezomeprazolu, [REDACTED] [REDACTED] czynnikiem najbardziej wpływającym na otrzymane wyniki była cena IPP.¹

Druga analiza ekonomiczna dotyczyła leczenia i zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku i została przeprowadzona jako analiza kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności ([REDACTED] [REDACTED]) dla porównania terapii ezomeprazolem i schematów z użyciem omeprazolu i pantoprazolu, w horyzoncie 1-rocznym, z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej. Analiza podstawowa bazuje na modelu Markowa. Wyniki analizy kosztów-żyteczności wykazały, iż z perspektywy społecznej terapia ezomeprazolem była droższa ale bardziej efektywna niż pantoprazolem i dominowała nad leczeniem omeprazolem. Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) ezomeprazol był droższy i bardziej efektywny niż pantoprazol i omeprazol.¹

Uwagi analityków: analizę kosztów-żyteczności oparto na punkcie końcowym nieomówionym w analizie klinicznej tj. jakości życia. Wobec braku istotnych klinicznie różnic w efektywności poszczególnych IPP (wyniki analiz klinicznych, opinie ekspertów) i faktu, że w rozpatrywanych wskazaniach mogą być stosowane zamiennie, właściwsza byłaby analiza minimalizacji kosztów.

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym. Populację uwzględnioną w analizie stanowili pacjenci cierpiący na jedną z chorób układu pokarmowego zależnych od wytwarzania kwasu solnego, tj. chorobę wrzodową współistniejącą z zakażeniem *H. pylori* lub chorobę refluksową przełyku ([REDACTED] [REDACTED]).

Wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia ezomeprazolem oszacowano w oparciu o badania epidemiologiczne, prognozę GUS oraz dane sprzedażowe IMS Health Polska, uzyskując w I. i II. roku refundacji po ok. [REDACTED] pacjentów. Wydatki całkowite NFZ na ezomeprazol oszacowano na [REDACTED] zł w pierwszym roku i [REDACTED] zł w drugim roku refundacji, co stanowi [REDACTED] i [REDACTED] wydatków całkowitych ponoszonych na leki IPP. Wprowadzenie refundacji preparatu Emanera® przyczyniłoby się do zwiększenia wydatków NFZ na refundację leków z grupy IPP o [REDACTED] zł w pierwszym roku i [REDACTED] zł w drugim roku refundacji, w porównaniu z wydatkami

ponoszonymi obecnie (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol wydawane pacjentom z 30% odpłatnością i dopłatą pacjenta do ustalonego limitu).¹

Szkockie SMC (2007)⁷ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Nexium® zawierającego substancję czynną ezomeprazol (tabletki 20, 40 mg) w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku z nadżerkami, długotrwałym leczeniu zapobiegającym nawrotom i objawowym leczeniu GERD. Również francuska HAS (2009)⁸ wydał pozytywną rekomendację dot. refundacji leku zawierającego substancję czynną ezomeprazol, w ramach ubezpieczenia. Natomiast kanadyjski *Committee to Evaluate Drugs* (2010)⁹ nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Nexium®, ze względu na brak przekonujących dowodów na większą skuteczność ezomeprazolu niż innych IPP umieszczonych już na wykazach.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Ocena raportu w sprawie oceny leku „Emanera (esomeprazolium). Leczenie choroby refluksowej przełyku; eradykacja *Helicobacter pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym” nr AOTM-OT-433-3. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, kwiecień 2011.
2. Talar-Wojnarowska R, Małecka-Panas E. Choroba refluksowa przełyku. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
3. Bartnik W. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Emanera, kapsułki dojelitowe, twarde.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
7. The Scottish Medicines Consortium (SMC), esomeprazole 20mg and 40mg tablets extension of current licence for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease to include patients from 12 years of age (Nexium®), 2007, SMC No. (368/07).
8. Haute Autorité de Santé (HAS), esoméprazole 20mg, 40 mg comprimé gastro-résistant (INEXIUM®), 2009.
9. Committee to Evaluate Drugs, *Ministry of Health and Long-Term Care in Canada* (CED), drugs not considered for reimbursement through the Ontario Drug Benefit (ODB) Program, 2010.
10. Uchwała 16/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r. w sprawie finansowania esomeprazolu (Nexium®) http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_16_05_2008_esomeprazol_Nexium.pdf
11. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: choroba refluksowa przełyku; zmodyfikowane i zaakceptowane na posiedzeniu Zarządu Głównego PTG-E w Warszawie, w dniu 10.06.2005 r. Gastroenterologia Polska 2005;12(4):313-319.
12. Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* - consensus 2008. Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. <http://www.nil.org.pl/xml/oil/oil56/gazeta/numery/n2009/n200903/n20090304>
13. Malferteiner P, O'Morain C, et al. Current concepts In the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut, 2007; 56:772-781.
14. Clinical Guideline 17 Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care; sierpień 2004 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10950/29459/29459.pdf>
15. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008 Oct;135(4):1383-91, 1391.e1-5.