



**Uchwała 16/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r.
w sprawie finansowania esomeprazolu (Nexium®) w leczeniu
choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej
współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori*
oraz u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie
długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia **umieszczenie esomeprazolu na liście leków refundowanych z odpłatnością 30%** z dopłatą pacjenta do limitu **takiego samego jak w przypadku pozostałych inhibitorów pompy protonowej.**

Uzasadnienie rekomendacji

Efektywność kliniczna (tj. skuteczność i bezpieczeństwo) esomeprazolu jest podobna do efektywności pozostałych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP). Poza esomeprazolem aktualnie w Polsce dostępne są 3 inne leki z tej grupy – omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol. Pod względem patofizjologicznym esomeprazol działa analogicznie do pozostałych IPP. Omeprazol stanowi mieszaninę racemiczną, podczas gdy esomeprazol to wyłącznie S-enancjomer omeprazolu. Stereoselektywny metabolizm sprawia, że esomeprazol jest metabolizowany wolniej i po podaniu takich samych dawek uzyskuje wyższe stężenie aktywnej formy w osoczu niż omeprazol. Jednak nie wykazano, aby poszczególne IPP różniły się zasadniczo w swojej skuteczności w większości wskazań klinicznych, w których były testowane.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.01.2008r, na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Choroba refluksowa przełyku (GERD) to zespół objawów lub uszkodzenie błony śluzowej przełyku spowodowanych нефizjologicznym cofaniem się treści żołądkowej. Stan zapalny spowodowany długotrwałym zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej może prowadzić do nadżerek (6 - 15%), zwężenia przełyku (kilka %), owrzodzeń grożących krwawieniem lub rzadziej perforacją (5-15%). U 3-15% pacjentów z GERD dochodzi do rozwoju przełyku Barreta (stan przedrakowy). Szacunkowe dane wskazują, że choruje ok. 34,4% polskiej populacji osób dorosłych, z czego ok. 30% ma postać nadżerkową.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy to zespół objawów związanych z przewlekłym, owrzodzeniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy. Do najczęstszych przyczyn występowania

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

choroby wrzodowej zalicza się: **zakażenie *Helicobacter pylori*(HP)**, czynniki genetyczne, palenie tytoniu, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Choroba występuje u około 5-10% dorosłej populacji. Częstość zakażeń HP w Polsce oceniana jest na 40 – 60% a u ok. 10% zakażonych rozwija się choroba wrzodowa.

Obecna, standardowa terapia

Choroba refluksowa przełyku - leczenie farmakologiczne obejmuje: IPP, blokery receptora H2, leki prokinetyczne i alkalizujące, .

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy - leczenie farmakologiczne obejmuje: IPP, H2 blokery, leki osłaniające śluzówkę a w razie obecności *Helicobacter pylori* leczenie zmierzające do eradykacji bakterii.

Zakażenia *Helicobacter pylori* – leczenie zmierza do eradykacji bakterii poprzez jednoczesne stosowanie IPP (zmniejszających wydzielanie żołądkowe) oraz co najmniej dwóch leków przeciwbakteryjnych .

Proponowana terapia

Esomeprazol będąc S-izomerem omeprazolu jest swoistym inhibitorem wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Jego działanie rozpoczyna się ok. 60 min po podaniu doustnym. i utrzymuje przez 72 godz. Esomeprazol w 97% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowany głównie przez izomer CYP2C19 cytochromu P-450. Około 80% dawki wydalane jest w postaci metabolitów z moczem, pozostały odsetek z kałem.

Skuteczność proponowanej terapii

Nie wykazano aby poszczególne IPP różniły się zasadniczo w swojej skuteczności w większości wskazań klinicznych, w których były testowane. Uzyskano jedynie nieco większą częstość wyleczenia nadżerek przełyku przy stosowaniu 40mg esomeprazolu w stosunku do 30mg lanzoprazolu. Różnice w skuteczności najpewniej wynikają z siły hamowania wydzielania żołądkowego. Pozostaje niejasne czy zwiększenie dawki lanzoprazolu nie pozwoliłoby na uzyskanie

Ostrożności w interpretacji wymaga zestawianie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W badaniu Ping-I Hsu publikowanym w American Journal of Gastroenterology wykazano przewagę 40mg esomeprazolu nad 40mg pantoprazolu gdy leki te stosowano łącznie z klarytromycyną i amoksycyliną celem eradykacji HP. Uzyskano bowiem 94% vs 82% eradykacji, i różnica była znamienna statystycznie ($p=0,009$).

Bezpieczeństwo terapii

Na podstawie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę i danych literaturowych: częstość występowania bólów głowy przy stosowaniu esomeprazolu była większa niż przy lanzoprazolu. Uzyskane wyniki to: OR=1,32 (95%CI 1,03 do 1,68), NNH=76 (95%CI od 41 do 589) na niekorzyść esomeprazolu. W porównaniu do pozostałych IPP nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania innych działań niepożądanych. Na podstawie badania Ping-I Hsu sugeruje się, iż brak jest różnic w częstości działań niepożądanych gdy porównuje się esomeprazol i pantoprazol. Trudno się zgodzić z opinią, iż „w obu grupach była podobna częstość działań niepożądanych (15% vs 24%, $p=0,108$)”. W istocie różnica względna częstości działań niepożądanych była większa niż względna różnica częstości eradykacji. Brak statystycznej znamienności różnic może wpływać z mniejszej częstości zdarzeń i niedostatecznej wielkości próby użytej dla wykrycia różnic. Brak znamienności różnicy należy traktować jako niepewność co do istnienia tej różnicy a nie jako dowód jej braku.

Koszty terapii

Poniżej zestawiono ceny dostępnych w Polsce preparatów IPP:

Nazwa preparatu	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Podmiot odpowiedzialny	Cena detaliczna
Nexium	tabl. dojelitowe	0,04 g	14 tabl.	AstraZeneca	82.48
LansoLEK 30	kaps. dojelitowe twarde	0,03 g	28 kaps.	LEK S.A., POLSKA	35.94
Renazol	kaps. dojelitowe twarde	0,03 g	28 kaps.	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA	35.94
Lanzul	kapsułki	0,03 g	28 kaps.	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA	43.09
Lanzostad	kaps. dojelitowe twarde	0,03 g	28 kaps.	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY	44.18
Loseprazol 20	kaps. dojelitowe twarde	0,02 g	14 kaps.	LICONSA S.A., HISZPANIA	16.78
Notis 20	kaps. dojelitowe twarde	0,02 g	14 kaps.	TOLL MANUFACTURING SERVICES, S.L., HISZPANIA	18.00
Omeprazol Egis	kapsułki	0,02 g	14 kaps.	EGIS PHARMACEUTICALS LTD., WĘGRY	23.84
Exter	kapsułki	0,02 g	14 kaps.	RUBIO LABORATORIOS S.A., HISZPANIA	24.88
Helicid 20	kapsułki	0,02 g	14 kaps.	ZENTIVA A.S. PRAHA, CZECHY	25.98
Bioprazol	kapsułki twarde	0,02 g	14 kaps.	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA	26.41
Ortanol	kapsułki twarde	0,02 g	14 kaps.	LEK S.A., POLSKA	26.61
Prazol	kapsułki	0,02 g	14 kaps.	PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA	26.60
Ulzol	kapsułki	0,02 g	14 kaps.	PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA	26.67
Gasec 20 Gastrocaps	kapsułki	0,02 g	14 kaps.	MEPHA LDA, PORTUGALIA	28.14
Polprazol	kapsułki	0,02 g	14 kaps. (blister)	ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA	28.07
Polprazol	kapsułki	0,02 g	14 kaps. (stoik)	ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA	31.66
Losec	kapsułki	0,02 g	14 kaps. (stoik)	ASTRAZENECA AB, SZWECJA	43.09
Contix	tabl. dojelitowe	0,04 g	14 kaps. (blister)	LEK-AM SP. Z O.O. P.F., POLSKA	26.09
Anesteloc	tabl. dojelitowe	0,04 g	14 kaps. (blister)	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA	28.61
Controloc 40	tabl. powlekane	0,04 g	14 kaps.	ALTANA PHARMA AG, NIEMCY	49.85
Controloc 40	tabl. powlekane	0,04 g	14 kaps.	ALTANA PHARMA AG, NIEMCY	49.85

Wpływ na budżet płatnika

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w budżecie NFZ według analizy wpływu na budżet płatnika przedstawionej przez wnioskodawcę ma być małe. Jednak analiza ta została wykonana w oparciu

o dane kosztowe z 2005r i uwzględnia tylko populację chorych z GERD. Wnioskodawca proponuje odpłatność pacjenta w wysokości 30% oraz ustalenie limitu na poziomie ceny urzędowej. Przy cenie tabletki 40 mg 1,967 PLN i przy różnych udziałach w rynku preparatu Nexium prognozowana przez wnioskodawcę zmiana wydatków NFZ względem stanu aktualnego miałyby wynosić odpowiednio:

- 0,023% udziału w rynku: bez zmiany wydatków;
- 10% udziału w rynku - 524 755 zł;
- 25% udziału w rynku -1 313 681 zł.

Jednak przedstawioną analizę należy uznać za bardzo mało wiarygodną. Nie uwzględnia ona dostatecznie prawdopodobieństwa stosowania leku w różnych wskazaniach, poza założonym. Przyjęcie propozycji wnioskodawcy skutkowałoby daleko większymi konsekwencjami dla budżetu niż przedstawione powyżej.

Przyjęcie rekomendacji skutkować będzie konkurencją pomiędzy IPP a zatem nie spowoduje znaczącego wzrostu nakładów na całą grupę IPP, ponoszonych obecnie przez NFZ.

Stanowiska innych krajów

Pochodzące z US National Guideline Clearinghouse opracowanie pt. *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)* z roku 2002 aktualizowane w 2007 wskazuje, iż:

- zarówno PPI jak i leki z grupy antagonistów receptorów H2 i leki prokinetyczne mają udowodnioną skuteczność (poziom wiarygodności dowodów A);
- z grupy PPI rozpatrywano omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol i lansoprazol;
- w postaci choroby z nadżerkami PPI stosowane przez 4 – 8 tygodni są skuteczniejsze niż antagoniści receptorów H2;
- terapia omeprazolem jest najtańsza;
- pojedyncze badanie wykazało, że esomeprazol w dawce 20 i 40 mg jest skuteczniejszy niż omeprazol w dawce 20 mg, przy podobnym profilu bezpieczeństwa;
- pojedyncze badanie wykazało, że esomeprazol w dawce 40 mg jest skuteczniejszy niż lansoprazol w dawce 30 mg;
- pacjenci z nietypowymi objawami choroby mogą wymagać dłuższej terapii (3 – 6 miesięcy) oraz stosowania wyższej dawki leków.

Wytyczne amerykańskie rekomendują całą grupę PPI. Podobne stanowisko zajęto w Wielkiej Brytanii, Szkocji, Kanadzie.