



**Uchwała nr 37/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.
w sprawie finansowania w ramach listy leków refundowanych
chlorowodorku bupropionu (Zyban®) w leczeniu uzależnienia od
tytoniu dla pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych
zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub
przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA)**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia¹ niefinansowanie chlorowodorku bupropionu (Zyban®) w leczeniu uzależnienia od tytoniu dla pacjentów po zawałach mięśnia sercowego poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA).

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzone analizy wskazują, że nie ma badań, które dotyczyłyby specyficznie populacji wymienionej we wniosku. Wyodrębnienie właśnie tych pacjentów jest arbitralne i nie znajduje szczególnego uzasadnienia, ponieważ ani nie ma danych na szczególną skuteczność wnioskowanej technologii w tej grupie, ani danych na szczególnie szkodliwy wpływ palenia właśnie u tych pacjentów. Wskazania rejestracyjne leku obejmują znacznie szersze wskazania niż we wniosku i nie będzie możliwe ograniczenie stosowania bupropionu do wnioskowanej populacji. Brakuje porównania skuteczności chlorowodorku bupropionu z najskuteczniejszym lekiem wspomagającym rzucenie palenia, którym jest wareniklina.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 03.01.2008r, na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Prawie połowa obywateli Polski pali albo paliła papierosy i stanowią oni grupę zagrożoną chorobami odytoniowymi. Najbardziej znanym zagrożeniem związanym z paleniem tytoniu jest rak płuca i inne nowotwory zależne od tytoniu, ale w grupie zgonów z powodów krążeniowych znaczna część również ma związek z paleniem (u mężczyzn w wieku 35-69 lat około 40%). W Polsce wykonuje się rocznie do 20000 zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz około 80000 zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA). Liczba zawałów serca wynosi około 100000 rocznie, w tej grupie około 70-80% stanowią palacze. Rzucenie palenia jest uważane za bardzo ważny element

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.



postępowania u chorych po zawale serca, w tym także u chorych, u których wykonano zabiegi rewaskularyzacyjne, zmniejsza bowiem ryzyko zgonu o 25-36%. Interwencje poprawiające skuteczność i trwałość rzucenia palenia powinny więc przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności w tej grupie pacjentów. Populacja, którą miałyby objąć leczenie bupropionem zgodnie z wnioskiem jest trudna do oszacowania. Zdaniem konsultanta krajowego w kardiologii oraz wnioskodawcy byłoby to około 10000 osób.

Obecna standardowa terapia

Nie ma wytycznych co do stosowania środków ułatwiających rzucenie palenia we wnioskowanych wskazaniach (pacjenci z zawałem serca po zabiegu rewaskularyzacji). Zaleca się rzucenie palenia i stosowanie preparatów ułatwiających osiągnięcie trwałego niepalenia, co w ogólnej populacji palaczy udaje się tylko u kilku procent. Spośród środków ułatwiających niepalenie oprócz bupropionu dostępna jest wareniklina, lek zmniejszający objawy głodu nikotynowego i objawy odstawienia, który ma większą skuteczność od bupropionu gdy chodzi o liczbę pacjentów utrzymujących niepalenie (według metaanalizy Cochrane OR 1,6 (95% CI 1,28-2,16)). Dostępne są również preparaty nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) umożliwiające utrzymanie poziomu nikotyny we krwi po zaprzestaniu palenia (plastry, gumy do żucia, tabletki do ssania, spray donosowy, inhalatory). Są one sprzedawane jako leki OTC, zaś ich skuteczność jest porównywalna z bupropionem (niektóre badania wskazują na wyższą skuteczność bupropionu, ale w innych nie stwierdzono różnic) [3].

Proponowana terapia

Bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym, blokującym wychwyt zwrotny katecholamin. Efekt wspomagający zaprzestanie palenia może wywierać poprzez podwyższenie poziomu dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Jako środek wspomagający rzucenie palenia lek jest podawany w dawce 2 x 1 tabletki 150 mg przez 7 tygodni.

Skuteczność proponowanej terapii

Skuteczność bupropionu (ocena na podstawie metaanalizy Cochrane) jest większa od placebo, być może nieco większa od NTZ i mniejsza od warenikliny [2]. NNT mierzona jako liczba leczonych potrzebna do uzyskania jednego niepalącego w ogólnej populacji palaczy przy założeniu, że placebo pozwala uzyskać taki efekt u 7,5% leczonych wynosi 8 dla warenikliny, 15 dla bupropionu i 20 dla NTZ. Istnieje jednak znaczna zmienność pomiędzy badaniami powodowana między innymi odmiennością używanych kryteriów. Nie ma danych co do skuteczności we wnioskowanej populacji, choć można spodziewać się, że pacjenci po zawale mają większą niż przeciętna motywację do rzucenia palenia i być może leki wspomagające są w tej populacji bardziej przydatne, ponieważ za jeden z warunków ich stosowania przyjmuje się decyzję chorego o zaprzestaniu palenia. We wniosku cytowano wyniki pracy opublikowanej w Psychiatrii Polskiej [1], która dotyczyła tylko 59 pacjentów z „chorobami układu krążenia” i podawana w niej bardzo wysoka (40% po 1 roku) skuteczność bupropionu nie znajduje potwierdzenia w innych publikacjach. W zagranicznych rekomendacjach dotyczących wspomagania rzucenia palenia przyjmuje się, że bupropion jest około dwukrotnie skuteczniejszy niż placebo i że jest terapią efektywną kosztowo.

Bezpieczeństwo terapii

Często występującymi działaniami niepożądanymi są bezsenność, zaburzenia nastroju, objawy ze strony przewodu pokarmowego, reakcje alergiczne. Poważnym skutkiem niepożądanym są uogólnione drgawki, które występują rzadko (u <1/1000 leczonych), przy wysokim stężeniu bupropionu we krwi. Wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bupropionu u chorych na choroby układu krążenia, przy czym niezbyt często obserwowano wzrost ciśnienia krwi wymagający korekty leczenia, zwłaszcza przy równoczesnym stosowaniu z NTZ. Zaobserwowano także inne działania niepożądane leku, jak gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, objawy ze strony układu

krążenia, bóle głowy, zawroty głowy, pobudzenie, niepokój, anoreksja, duszność, skurcz oskrzeli, rzadko wstrząs anafilaktyczny, szum w uszach, zaburzenia widzenia, zaburzenia smaku.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Ocena kosztów przedstawiona we wniosku i oparta na cenach i wyliczeniach z 2002 roku jest niemiernodajna. Koszty LYG wyniosłyby według wnioskodawcy 5619 zł, zaś koszt QUALY 4216 zł. Koszt dla NFZ przy refundacji 100% mógłby wynieść od 12 do 23 mln złotych. Przyjmując wymienione wyżej założenia dotyczące częstości zawałów serca w maksymalistycznym scenariuszu (80% spośród 100000 chorych z zawałem stanowią palacze, u 30% chorych z zawałem wykonuje się PTCA albo CABG, 75% chorych po zawale i rewaskularyzacji próbuje rzucić palenie, dzięki zastosowaniu bupropionu 25% uzyskuje trwałe rzucenie palenia, śmiertelność po zawale i rewaskularyzacji wynosi 20% i zmniejsza się o 36% po rzuceniu palenia, wszyscy palacze przyjmują bupropion przez 7 tygodni, bupropion kosztuje 4,5 zł za tabletkę) koszt LYG wyniosłyby około 25000 zł, a koszty płatnika około 10 mln zł. Należy jednak podkreślić, że są to tylko bardzo przybliżone oszacowania i na przykład po odjęciu efektu placebo koszt LYG wzrasta do około 34000 zł.

Dodatkowe uwagi Rady Konsultacyjnej

Biorąc pod uwagę znaczenie trwałego rzucenia palenia dla zdrowia wskazane jest poprawienie dostępności wszystkich środków ułatwiających osiągnięcie tego celu.

Bibliografia:

1. Bętkowska-Korpała B, Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K: Kompleksowe leczenie uzależnienia od nikotyny u osób z chorobami układu krążenia - doświadczenia własne. *Psychiatr Pol* 2004; 38:125-134
2. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.
3. Woolacott NF, Jones L, Forbes CA, Mather LC, Sowden AJ, Song FJ, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(16).