



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Helides (esomeprazolum)
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na
dzień złożenia wniosku.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-43/2014

Data ukończenia: 16 styczeń 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis sp z.o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis sp z.o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp z.o.o

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (na nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>ACCF – American College of Cardiology Foundation</p> <p>ACG – American College of Gastroenterology</p> <p>ACG – American College of Gastroenterology</p> <p>AE – ang. <i>adverse events</i>, zdarzenia niepożądane</p> <p>AGA – American Gastroenterological Association</p> <p>Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>AHA – American Heart Association</p> <p>AKL – Analiza kliniczna leczenia</p> <p>AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>APT – ang. <i>all patients treated</i>, wszyscy pacjenci leczenia</p> <p>ASA – ang. <i>acetylosalicylic acid</i>, kwas acetylosalicylowy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>AWB – Analiza wpływu na budżet</p> <p>AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group</p> <p>b.d. – brak danych</p> <p>BID – łac. <i>bis in die</i>, dwa razy dziennie</p> <p>BMI – ang. <i>Body Mass Index</i>, wskaźnik masy ciała</p> <p>CAG – The Canadian Association of Gastroenterology</p> <p>CDAC – biegunka związana z <i>Clostridium difficile</i></p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>ChRP – choroba refluksowa przełyku</p> <p>CI – ang. <i>confidence interval</i>, przedział ufności</p> <p>CMA – analiza minimalizacji kosztów</p> <p>CUA – analiza użyteczności kosztów</p> <p>DDD – ang. <i>defined daily dose</i>, dobowy dawka leku</p> <p>EAC – schemat eradykacji zakażenia H. Pylori: ezomeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz.</p> <p>EE – ang. <i>erosive esophagitis</i>, nadżerkowe zapalenie przełyku</p> <p>ELMMB – East Lancashire Medicines Management Board</p> <p>EMA – European Medicines Agency</p> <p>ENETS – Europe Neuroendocrine Tumour Society</p> <p>ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</p> <p>EZO – ezomeprazol</p> <p>FDA – U. S. Food and Drug Administration</p> <p>FIWP – First International Working Party</p> <p>GERD – ang. <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>, choroba refluksowa przełyku</p> <p>GSRS – ang. <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>, kwestionariusz GSRS</p> <p>HAS – Haute Autorite de Sante</p> <p>HIV – ang. <i>human immunodeficiency virus</i>, ludzki wirus niedoboru oporności</p> <p>HUT – ang. <i>Helicobacter urease test</i>, szybki test ureazy</p> <p>i.v. – łac. <i>in venam</i>, dożylnie</p> <p>ICUR – ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności</p> <p>IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</p> <p>IS – istotny statystycznie</p> <p>ITT – ang. <i>intention- to-treat</i>, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LA – skala Los Angeles</p> <p>H₂RA – ang. <i>H2 receptor antagonists</i>, antagoniści receptora H₂</p> <p>LAN – lanzoprazol</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LES – ang. <i>lower esophageal sphincter</i>, dolny zwieracz przełyku</p> <p>LPZ – leki przeciwzapalne</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MUPS – ang. <i>multiple-unit pelle system</i>, podawanie w formie peletek</p> <p>NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition</p> <p>nd – nie dotyczy</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NICE – National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast</p>

komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
OAC – schemat eradykacji zakażenia H. Pylori: omeprazol 20 mg + amoksylicyna 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz.

OiT – oddział intensywnej terapii

OME – omeprazol

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

OTE – ang. *Overall Treatment Evaluation*, kwestionariusz OTE

PAN – pantoprazol

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PKB – produkt krajowy brutto

PLC – placebo

PPI – ang. *proton pump inhibitors*, inhibitory pompy protonowej

PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

QALY – ang. *quality-adjusted life year*, liczba lat życia skorygowana o jakość

QD – łac. *quaque die*, raz dziennie

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

QOLRAD – kwestionariusz *Quality of Life in Reflux and Dyspepsia*

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne

SAE – ang. *serious adverse events*, poważne zdarzenia niepożądane

SMC – Scottish Medicines Consortium

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UBT – ang. *urea breath test*, ureazowy test oddechowy

UKINETS – UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WMD – ang. *weighted mean difference*, średnia ważona różnic

WTP -

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZZE – zespół Zollingera Ellisona

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	42
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	42
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	48
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	48
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	48
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	73
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	73
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	77
3.3.2.1. Leczenie nadżerek w przebiegu GERD	77
3.3.2.1.1. Ezomeprazol vs pantoprazol.....	77
3.3.2.1.2. Ezomeprazol vs omeprazol.....	78
3.3.2.1.3. Ezomeprazol vs lanzoprazol.....	79
3.3.2.2. Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refleksowego zapalenia przełyku	81
3.3.2.2.1. Ezomeprazol vs pantoprazol – leczenie stałe	81
3.3.2.2.2. Ezomeprazol vs lanzoprazol – leczenie stałe	81
3.3.2.2.3. Ezomeprazol vs pantoprazol – leczenie dorażne	82
3.3.2.3. Leczenie objawowe choroby refleksowej przełyku (GERD).....	83
3.3.2.3.1. Ezomeprazol vs omeprazol	83
3.3.2.4. Eradykacja H. pylori.....	83
3.3.2.5. Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	84
3.3.2.6. Wnioskowane wskazania, dla których w przebiegu przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji	88
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	89
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	92

4. Ocena analizy ekonomicznej.....	93
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	93
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	94
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	100
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	101
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	102
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	102
4.5.1.2 Leczenie nadżerek w przebiegu GERD – analiza użyteczności kosztów	102
4.5.1.3 Zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – analiza użyteczności kosztów	102
4.5.1.4. Analiza minimalizacji kosztów	103
4.5.2.4.1 Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	103
4.5.2.4.2 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	104
4.5.2.4.3 Eradykacja zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> / leczenie choroby wrzodowej związanej z <i>H.pylori</i>	104
4.5.2.4.4 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	104
4.5.2.4.5 Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	104
4.5.2.4.6 Zespół Zollingera - Ellisona	105
4.5.2.4.7 Przedłużone leczenie po terapii dożyłnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.	106
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	106
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	109
4.5.3.1 Leczenie nadżerek w przebiegu GERD	109
4.5.3.2 Zapobieganie nawrotom GERD.....	111
4.5.3.3 Analiza wrażliwości zastosowana w analizie minimalizacji kosztów	111
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	112
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	112
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	112
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	116
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	117
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	117
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	119
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	119
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	119
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	120
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	120
9.1. Rekomendacje kliniczne	120
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	121
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	122
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	124
11. Opinie ekspertów.....	125

12. Kluczowe informacje i wnioski	125
13. Źródła.....	132
14. Załączniki	135

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-4610-748/KB/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

- Helides (esomeprazolom) kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, kod EAN 5909990841332,
- Helides (esomeprazolom) kapsułki dojelitowe, twarde, 40 mg, kod EAN 5909990841363

Wnioskowane wskazanie:

Dorośli:

- Choroba refluksowa przełyku (GERD)
 - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – 40 mg na dobę;
 - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – 20 mg raz na dobę;
 - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD) – 20 mg raz na dobę, gdy nie występuje zapalenie przełyku;
- W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*, jak również:
 - w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* – 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami;
 - w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem *Helicobacter pylori* – 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami;
- Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ):
 - Leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem NLPZ – 20 mg raz na dobę;
 - Zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka – 20 mg raz na dobę;
- Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych – 40 mg raz na dobę;
- Zespół Zollingera-Ellisona – 40 mg dwa razy na dobę, docelowa dawka ustalana indywidualnie;

Młodzież w wieku od 12 lat:

- Choroba refluksowa przełyku (GERD)
 - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – 40 mg raz na dobę;
 - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – 20 mg raz na dobę;
 - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD) – 20 mg raz na dobę, gdy nie występuje zapalenie przełyku
- W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori* – 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma antybiotykami.

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

50%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Helides (esomeprazolom) 20 mg, kod EAN 5909990841332 –

Helides (esomeprazolom 40 mg, kod EAN 5909990841363 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sanofi-Aventis sp z.o.o
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Zentiva
U kebelovy 139 102 37
Praga 10
Czech Republic

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 13 listopada 2014 roku do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2014 r., pismo znak MZ-PLR-4610-748/KB/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 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.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktów leczniczych:

- **Helides (esomeprazolom)** kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, kod EAN 5909990841332;
- **Helides (esomeprazolom)** kapsułki dojelitowe, twarde, 40 mg, kod EAN 5909990841363,

Wnioskowane wskazanie zostały szczegółowo przedstawione w rozdziale 1. *Podstawowe informacje o wniosku.*

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 9.12.2014 r., znak AOTM-OT-4350-43(9)/MS_MDa/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie zgodnie z pismem z dnia 23.12.2014 r., znak MZ-PLR-4610-748(2)/KB/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTMiT uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- [REDAKTOWANE] Helides (esomeprazol) Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Warszawa listopad 2014;
- [REDAKTOWANE], Helides (esomeprazol) Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest Warszawa październik 2014;
- [REDAKTOWANE] Ezomeprazol (Helides) Analiza ekonomiczna, HealthQuest Warszawa październik 2014;
- [REDAKTOWANE], Helides (esomeprazol) Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Warszawa październik 2014;
- [REDAKTOWANE] Helides (esomeprazol) Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest Warszawa październik 2014.
- Załącznik 1 do pisma z dnia 23 grudnia 2014 r. Wnioskodawcy do MZ, zatytułowany: „Odpowiedzi na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznej do analiz HTA dla preparatu Helides (esomeprazol), w zakresie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.”

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja Oceny Technologii Medycznych dwukrotnie wypowiedziała się w sprawie finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ezomeprazol. Szczegóły wydanych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Ezomeprazol		
Stanowisko RK nr 35/2011 z dn. 18 kwietnia 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Emanera (esomeprazolom)”, wskazanie: choroba refluksowa przełyku: leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD); eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> (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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej ezomeprazol jest kolejnym inhibitorem pompy protonowej o udowodnionej skuteczności klinicznej w dwóch wskazaniach będących przedmiotem</p>	Brak rekomendacji Prezesa AOTMiT

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	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 <i>H. pylori</i> 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.	
Uchwała RK Nr 16/05/2008 z dn. 11 kwietnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna 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. <u>Uzasadnienie:</u> 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, lansoprazol 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.	Brak rekomendacji Prezesa AOTMiT

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby refluksowej, zapalenia błony śluzowej żołądka oraz choroby wrzodowej: lansoprazolom, omeprazolom, pantoprazolom. Agencja nie przeprowadzała oceny zastosowania wymienionych substancji alternatywnych dla pozostałych wnioskowanych wskazań. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja /Opinia Prezesa Agencji
<i>Lansoprazolom, Omeprazolom, Pantoprazolom</i>			
Lansoprazolom, Omeprazolom, Pantoprazolom	Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów wymienionych w tab. 1, zawierających substancje: lansoprazolom, omeprazolom, pantoprazolom we wskazaniach: choroba refluksowa - u dzieci do 2 roku życia, zapalenie błony śluzowej żołądka - u dzieci do 2 roku życia, choroba wrzodowa u dzieci do 2 roku życia (...). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów wymienionych w tab. 1, zawierających substancje: lansoprazolom, omeprazolom, pantoprazolom, we wskazaniach: zapalenie trzustki - u dzieci do 2 roku życia, a także przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia <u>Uzasadnienie:</u> Produkty lecznicze zawierające substancje lansoprazolom, omeprazolom i pantoprazolom są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia. (...)	Brak rekomendacji Prezesa AOTMiT

2.4. Problem zdrowotny

Definicje jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Choroba refluksowa przełyku

Definicja i etiopatogeneza

Choroba refluksowa przełyku (GERD) to występowanie typowych dolegliwości lub uszkodzenie błony śluzowej przełyku, spowodowane przez patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku wskutek zaburzenia funkcji dolnego zwieracza przełyku (LES, *ang. lower esophageal sphincter*). Etiologia jest wieloczynnikowa. GERD może się rozwinąć także w przebiegu twardziny układowej, cukrzycy, polineuropatii alkoholowej lub zaburzeń hormonalnych oraz w następstwie przyjmowania leków obniżających ciśnienie LES (doustne środki antykoncepcyjne, azotany, blokery kanału wapniowego, metyloksantyny, β 2-mimetyki, leki przeciwcholinergiczne). Wystąpieniu GERD sprzyja przepuklina rozworu przełykowego, ciąża i otyłość.

Obraz kliniczny

Objawy przełykowe: zgaga (uczucie pieczenia za mostkiem), puste odbijania i cofanie się treści żołądkowej do przełyku; nasilają się w pozycji leżącej na wznak, przy pochylaniu się i podczas parcia, zwłaszcza po obfitym lub tłustym posiłku.

Objawy pozaprzełykowe: chrypka (szczególnie rano, wskutek drażnienia strun głosowych przez zarzucaną treść żołądkową), suchy kaszel lub świszczący oddech (objawy astmy wywołane aspiracją treści żołądkowej do drzewa oskrzelowego lub skurczem oskrzeli na drodze odruchu z nerwu błędnego w wyniku drażnienia dolnej części przełyku), ból w klatce piersiowej (GERD jest najczęstszą [~50%] przyczyną niesercowego bólu zamostkowego). Mogą występować bez typowych objawów GERD.

Objawy alarmujące, wymagające szybkiej diagnostyki endoskopowej: zaburzenia połykania (dysfagia), bolesne połykanie (odynofagia), utrata masy ciała, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (jawne lub utajone).

Diagnostyka

Badania pomocnicze

Endoscopia z biopsją błony śluzowej jest metodą z wyboru w rozpoznawaniu zapalenia przełyku, przełyku Barretta i innych powikłań GERD. Można też stwierdzić przepuklinę rozworu przełykowego lub widoczną niedomykalność wpustu oraz ocenić nasilenie zmian w przełyku, zwykle według klasyfikacji Los Angeles przedstawionej w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja Los Angeles refluksowego zapalenia przełyku

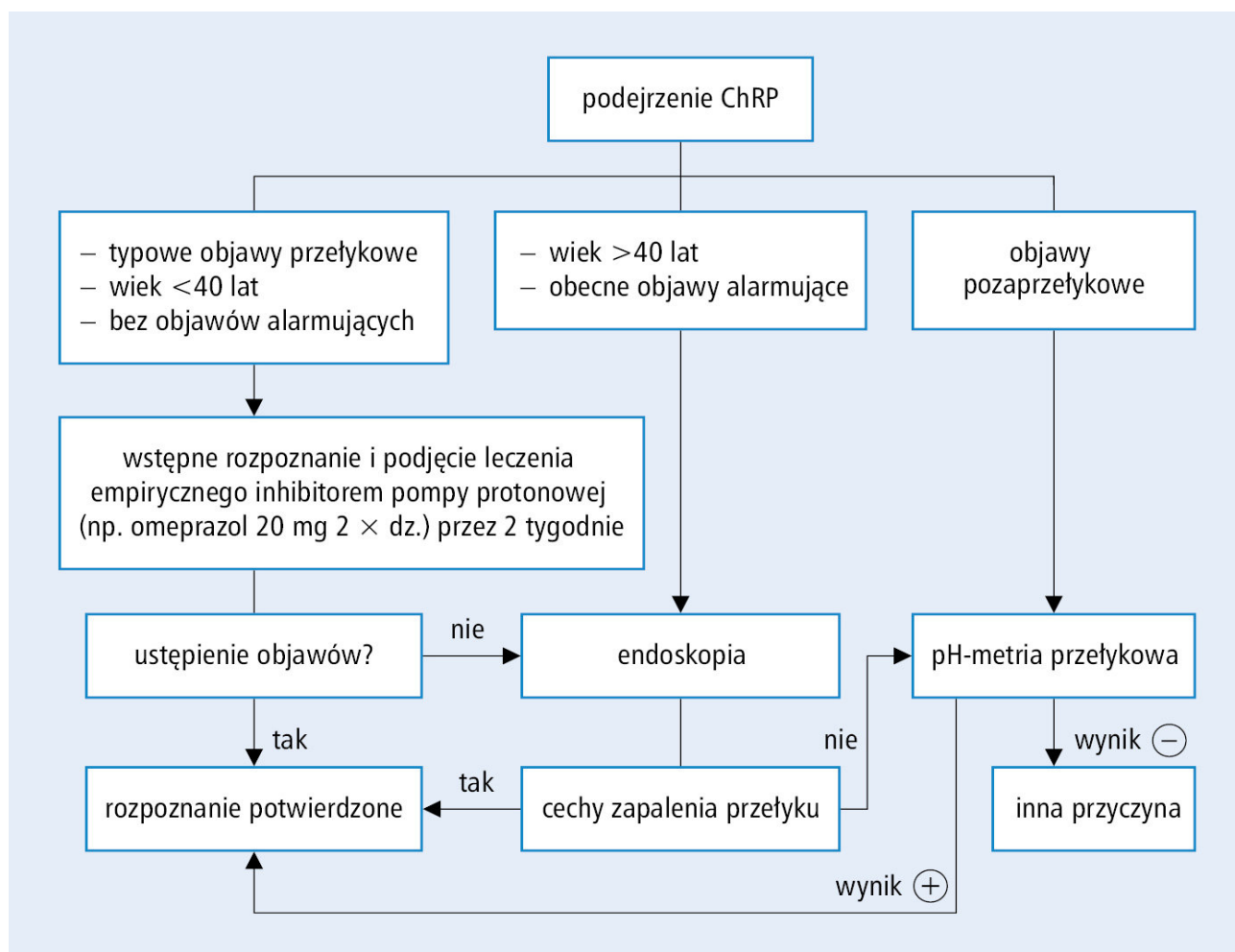
Stopień	Cechy charakterystyczne
A	pojedyncza nadżerka ≤ 5 mm
B	≥ 1 nadżerka o długości > 5 mm, niezajmująca całej odległości między 2 sąsiadującymi fałdami przełykowymi
C	≥ 1 nadżerka zajmująca całą odległość pomiędzy ≥ 2 fałdami przełykowymi, obejmująca $\leq 75\%$ obwodu przełyku
D	nadżerki lub owrzodzenia obejmujące $\geq 75\%$ obwodu przełyku

RTG po podaniu środka cieniującego (barytu): przydatność ograniczona; może ujawnić powikłania GERD lub inną przyczynę dolegliwości (np. zwężenie przełyku, przepuklinę rozworu przełykowego przepony).

Ambulatoryjne, 24-godzinne monitorowanie pH w przełyku z równoczesnym pomiarem impedancji przełykowej: złoty standard diagnostyczny; ocena impedancji pozwala na wykrycie refluksu i określenie jego zasięgu, natomiast pomiar pH umożliwi ustalenie, czy epizody refluksowe mają charakter kwaśny czy niekwaśny. Ponadto ocenia się korelację dolegliwości z epizodami niskiego pH.

Kryteria rozpoznania

Rysunek 1. Algorytm postępowania diagnostycznego [źródło: Szczeklik 2014]



Rozpoznanie różnicowe

Inne zapalenia przełyku (grzybicze, wirusowe, polekowe), choroby żołądka i dwunastnicy, zaburzenia motoryki przełyku, rak przełyku, choroba niedokrwienności serca, zapalenie i rak krtani, astma.

Leczenie

GERD jest chorobą przewlekłą, dlatego właściwe jest ciągłe leczenie (często do końca życia) w celu opanowania dolegliwości i zapobiegania powikłaniom.

Zalecenia ogólne:

- przyjmowanie posiłków najpóźniej 2–3 h przed snem;
- wyższe ustawienie wezgłowia łóżka;
- zaprzestanie palenia papierosów;
- dieta z ograniczeniem spożycia tłuszczu, alkoholu i kawy;
- zmniejszenie masy ciała u chorych otyłych;
- unikanie leków obniżających ciśnienie LES, zwłaszcza metyloksantyn, azotanów, blokerów kanału wapniowego, β_2 -mimetyków i leków przeciwcholinergicznych;

Leczenie farmakologiczne:

- Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego: podstawa leczenia. Najskuteczniejsze są inhibitory pompy protonowej (IPP), typowo 1 × dz. na czczo w dawkach standardowych (20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu, 40 mg esomeprazolu) przez 2–4 tyg.; jeśli nieskuteczne → podwoić dawkę (2 × dz.) lub dodać przed snem H₂-bloker w standardowej dawce. Wielu chorych wymaga długotrwałego leczenia; u większości należy stosować najmniejszą dawkę IPP kontrolującą

dolegliwości – codziennie lub doraźnie. W leczeniu podtrzymującym GERD o łagodnym przebiegu skuteczne są też H2-blokery (famotydyna 20–40 mg 2xdz., ranitydyna 150 mg 2 x dz.).

- Leki zobojętniające kwas solny i osłaniające błonę śluzową: związki magnezu i glinu, kwas alginowy i sukralfat. Skuteczne w łagodniejszych postaciach GERD. Można stosować doraźnie. Preparaty kwasu alginowego i sukralfat są preferowane u kobiet ciężarnych (IPP niewskazane); w razie nieskuteczności stosuj ranitydynę jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce.
- Leki prokinetyczne: cisapryd (agonista receptora serotoninowego) i metoklopramid (antagonista receptora dopaminowego). Skuteczność zbliżona do H2-blokerów stosowanych w dawkach standardowych. Stosowane rzadko ze względu na działania niepożądane

Leczenie operacyjne

Do rozważenia, gdy leczenie zachowawcze nie przynosi trwalszej poprawy, zwłaszcza u osób młodych. Najczęściej wykonuje się fundoplikację sposobem Nissena (wytworzenie wokół dalszego odcinka przełyku „kołnierza” ze sklepienia żołądka), metodą otwartą lub laparoskopową. Około 50% operowanych chorych po różnym czasie nadal wymaga leczenia farmakologicznego.

Przebieg naturalny i rokowanie

GERD może przebiegać bezobjawowo; wówczas refluksowe zapalenie przełyku stwierdza się przypadkowo podczas endoskopii. W przebiegu GERD występują okresy zaostrzeń i remisji. Nieleczona ciężka GERD może doprowadzić do poważnych powikłań.

W stopniach A i B klasyfikacji Los Angeles rokowanie jest dobre, w stopniach C i D częściej dochodzi do powikłań – zwężenia przełyku i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zakażenie *Helicobacter Pylori*

Definicja i etiopatogeneza

Zakażenie bakterią *Helicobacter Pylori* jest odpowiedzialne za 75 – 90% wrzodów dwunastnicy i ~70% wrzodów żołądka. *H. pylori* jest spiralną bakterią gram-ujemną, mającą kilka wici, dzięki którym może przenikać pod warstwę śluzu pokrywającego komórki nabłonkowe żołądka. Zamieszkuje głównie część przedodźwiernikową żołądka. Bakteria może przetrwać w kwaśnym środowisku dzięki wytwarzaniu enzymu ureazy, która rozkłada mocznik z uwolnieniem jonów amonowych, a te neutralizują kwas solny. Początkowo *H. pylori* wywołuje ostre zapalenie części przedodźwiernikowej żołądka, przechodzące po kilku tygodniach w przewlekłe, oraz hipergastrynemię, która powoduje zwiększenie wydzielania kwasu solnego, odgrywającego ważną rolę w patogenezie wrzodów dwunastnicy.

Do zakażenia bakterią *H. pylori* dochodzi najczęściej w dzieciństwie. Bakterie przenoszą się z człowieka na człowieka na drodze ustno-pokarmowej i kałowo-pokarmowej. W Polsce zakażonych jest 32% dzieci oraz 84% dorosłych.

Obraz kliniczny

Świeże zakażenie jest bardzo rzadko rozpoznawane i prawdopodobnie u większości chorych przebiega bezobjawowo. W nielicznych opisanych przypadkach występowały: ból brzucha oraz nudności i wymioty (najczęściej bez gorączki). Także niepowikłane przewlekłe zapalenie zwykle nie daje objawów klinicznych.

Diagnostyka

Badania laboratoryjne

Dodatnie wyniki testów na obecność *H. pylori*;

Endoskopia

W ostrym zapaleniu zwykle stwierdza się pogrubiałe obrzęknięte i usztywnione fałdy oraz nadżerki i przekrwienie błony śluzowej. W cięższych przypadkach obraz endoskopowy może przypominać chłoniaka lub raka żołądka.

Dla przewlekłego zapalenia najbardziej charakterystyczne są: „brukowanie” błony śluzowej jamy odźwiernikowej i obszary metaplastji jelitowej, wielogniskowe lub ograniczone tylko do okolicy przedodźwiernikowej.

Badanie histologiczne

Zwykle można uwidocznić *H. pylori* na powierzchni błony śluzowej, najlepiej w barwieniu metodą Giemsa, z użyciem soli srebra albo immunohistochemicznie. Poza tym zmiany histologiczne są typowe dla ostrego

lub przewlekłego zapalenia. Badanie histologiczne jest konieczne do oceny zaawansowania przewlekłego zapalenia oraz do wykrycia ewentualnej dysplazji nabłonka.

Leczenie

Leczenie obejmuje przede wszystkim eradykację zakażenia *H. pylori*. Leczenie to jest szczególnie zalecane w przypadku nasilonych zmian zapalnych w obrazie histologicznym (zanik błony śluzowej, metaplasja jelitowa, dysplazja). Stosowanie eradykacji w zapaleniach mniej nasilonych budzi kontrowersje.

Przebieg naturalny i rokowanie

Wyleczenie zakażenia powoduje szybkie ustępowanie nacieku neutrofilów i wolniejsze (trwające miesiącami i latami) cofanie się nacieku z komórek jednojądrowych. Dane dotyczące ustępowania metaplasji jelitowej i zmniejszenia ryzyka raka żołądka nie są jednoznaczne.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Definicja i etiopatogeneza

Choroba wrzodowa – cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawienno – ograniczony ubytek sięgający w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Wrzody trawienne powstają najczęściej w opuszcce dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przełyku lub pętli dwunastnicy. Przyczyny: częste – zakażenie *Helicobacter pylori*, NLPZ; rzadkie – m.in. leczenie na OIT (oddział intensywnej terapii), zespół Zollingera i Ellisona, GKS w skojarzeniu z NLPZ, inne leki (chlorek potasu, bisfosfoniany, mykofenolan mofetylu).

Zakażenie *H. pylori* odpowiada za ponad połowę wrzodów dwunastnicy i wrzodów żołądka. Wszystkie NSLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy (ASA, także w dawkach kardiologicznych), uszkadzają błonę śluzową przewodu pokarmowego. Ponadto hamują one czynność płytek krwi, co sprzyja krwawieniom. Lek przeciwplatek, kłopidogrel, osłabia angiogenezę i może upośledzać gojenie nadżerek i owrzodzeń błony śluzowej żołądka powstałych w wyniku działania innych leków lub zakażenia *H. pylori*. Stosowanie tego leku trzeba uwzględniać w ocenie ryzyka wrzodowego.

Czynniki ryzyka uszkodzenia błony śluzowej przez NLPZ: przebyty wrzód trawienno lub krwawienie wrzodowe, zakażenie *H. pylori*, wiek >60 lat, równoczesne przyjmowanie kilku NSLPZ lub jednego w dużej dawce, równoczesne stosowanie GKS (wrzodotwórcze działanie samych GKS nie jest udowodnione) lub antykoagulantów.

Obraz kliniczny

Głównym objawem jest ból lub dyskomfort w nadbrzuszu, występujący 1–3 h po posiłku, ustępujący po spożyciu pokarmu lub przyjęciu leków zobojętniających kwas solny. Często pojawia się w nocy lub wcześniej rano. Ból w nadbrzuszu jest mało swoisty dla wrzodu trawienno; w ~50% przypadków przyczyną jest inna choroba, najczęściej dyspepsja czynnościowa. Mogą występować nudności i wymioty. Często przebieg bezobjawowy. Możliwe powikłania:

- Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego: objawia się krwistymi lub fusowatymi wymiotami i krwistymi lub smolistymi stolcami;
- Przedziurawienie (perforacja): manifestuje się nagłym przeszywającym bólem w nadbrzuszu, po którym szybko rozwijają się objawy rozlanego zapalenia otrzewnej. W ponad połowie przypadków nie ma poprzedzających dolegliwości dyspeptycznych. Leczenie operacyjne;
- Zwężenie odźwiernika: jest następstwem trwałych zmian bliznowatych lub obrzęku i zapalenia w okolicy wrzodu w kanale odźwiernika lub w opuszcce dwunastnicy. Objawia się zaleganiem treści żołądkowej, nudnościami i obfitymi wymiotami; u części chorych rozwija się hipokaliemia i zasadowica. W miarę leczenia przeciwwrzodowego stan zapalny i obrzęk ustępują i drożność odźwiernika może się poprawić; w trwałym zwężeniu leczenie operacyjne.

Diagnostyka

Badania pomocnicze

Endoscopia: wrzód żołądka to ostro ograniczony, okrągły ubytek o średnicy ~1 cm lub nieregularne zagłębienie z nacieczonym obrzeżem, najczęściej w kącie żołądka lub okolicy przedodźwiernikowej, zwykle pojedyncze; wrzody mnogie występują niekiedy po długotrwałym stosowaniu NLPZ. W dwunastnicy wrzód najczęściej na przedniej ścianie opuszki, zwykle o średnicy <1 cm. Pilnym wskazaniem do endoskopii jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Testy wykrywające zakażenie *H. pylori*:

- metody inwazyjne (wymagające wykonania endoskopii):
 - test ureazowy (najczęściej stosowany), wycinek błony śluzowej żołądka umieszcza się na płytce zawierającej mocznik z dodatkiem wskaźnika barwnego, rozkład mocznika do amoniaku przez ureazę bakteryjną alkalizuje podłoże i powoduje zmianę jego barwy (czułość i swoistość 95% przy badaniu 2 wycinków);
 - badanie histologiczne wycinka błony śluzowej;
 - hodowla bakteryjna;
- metody nieinwazyjne:
 - testy oddechowe – spożycie przez pacjenta porcji mocznika znakowanego ¹³C lub ¹⁴C, który jest hydrolizowany przez ureazę bakteryjną do CO₂, oznaczanego w powietrzu wydechowym;
 - test wykrywający antygeny *H. pylori* w kale – badania wykonywane w laboratoriach metodą ELISA z użyciem przeciwciał monoklonalnych (ale nie zestawy do szybkiej diagnostyki poza laboratorium) są równie dokładne jak test oddechowy;
 - testy serologiczne – dodatni wynik nie świadczy o aktualnym zakażeniu, gdyż przeciwciała stwierdza się jeszcze przez rok lub dłużej po leczeniu; do oceny skuteczności leczenia nadają się tylko wystandaryzowane testy wykorzystujące IgG (spadek miana o ≥50%). Można je natomiast wykorzystywać w trakcie leczenia IPP, a także u chorych z innymi czynnikami zmniejszającymi czułość pozostałych testów: niedawno leczonych antybiotykiem, z krwawiącym wrzodem żołądka, zanikowym zapaleniem błony śluzowej lub nowotworem żołądka.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego. W celu zróżnicowania charakteru wrzodu żołądka (niezłośliwy lub złośliwy) konieczna jest ocena histologiczna ≥6 wycinków pobranych z obrzeża i dna owrzodzenia. Pobranie wycinków z dwunastnicy wskazane tylko w razie podejrzenia innej etiologii niż zakażenie *H. pylori*.

Leczenie**Zalecenia ogólne**

- Dieta: regularne spożywanie posiłków, z wyłączeniem jedynie potraw wywołujących lub nasilających dolegliwości. Ograniczyć spożycie kawy i mocnych alkoholi (choć nie ma dowodów, by to pomagało w gojeniu wrzodów). Alkohol i sposób odżywiania nie wpływają na powstawanie owrzodzeń trawiennych;
- Niepalenie papierosów: palenie tytoniu utrudnia gojenie wrzodu i zwiększa ryzyko jego nawrotu;
- Unikanie NLPZ albo leczenie gastroprotekcyjne.

Leczenie zakażenia *H. pylori*

Schemat preferowany w krajach z odsetkiem szczepów *H. pylori* opornych na klarytromycynę ≥15–20% (również w Polsce) – tzw. terapia poczwórna z bizmutem; przez 10 dni stosuje się:

- inhibitor pompy protonowej (IPP): esomeprazol 30 mg 2 x dz., lanzoprazol 30 mg 2 x dz., omeprazol 20 mg 2 x dz., pantoprazol 40 mg 2 x dz.
- preparat zawierający w jednej kapsułce 140 mg cytrynianu potasowo--bizmutowego (III), 125 mg metronidazolu i 125 mg tetracykliny 3 kaps. 4 x dz.

Schematy drugiego wyboru w razie niedostępności powyższego:

- leczenie sekwencyjne: przez 5 dni IPP + amoksycylina 1,0 g 2 x dz., kolejne 5 dni IPP + klarytromycyna 500 mg 2 x dz. + metronidazol 500 mg 2 x dz. albo tynidazol 500 mg 2 x dz., albo
- leczenie równoczesne: IPP + 3 antybiotyki (amoksycylina, klarytromycyna i metronidazol).

W krajach z rzadko stwierdzaną opornością *H. pylori* na klarytromycynę można ją nadal stosować w leczeniu pierwszego wyboru w ramach klasycznej terapii potrójnej (przez 7 dni IPP + klarytromycyna + amoksycylina albo metronidazol w dawkach jw.; można rozważyć podwojenie dawki IPP i/lub wydłużenie leczenia do 10

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

dni, aby zwiększyć skuteczność). W pozostałych krajach nie należy stosować schematów z klarytromycyną, jeśli nie wykazano wrażliwości *H. pylori*.

Leczenie empiryczne drugiego wyboru w razie niepowodzenia eradykacji:

- po niepowodzeniu terapii początkowej z bizmutem → lewofloksacyna zwykle 500 mg/d + amoksylicyna + IPP (dawki jw.);
- po niepowodzeniu schematów z klarytromycyną → terapia początkowa z bizmutem lub schemat z lewofloksacyną (jw.).

W przypadku drugiego niepowodzenia → tylko leczenie zgodne z oznaczoną antybiotykowrażliwością *H. pylori*. Tolerancję leczenia może poprawić zastosowanie probiotyków, np. *Saccharomyces boulardii*.

Leczenie chorych niezakażonych H. pylori

Zwykle skuteczne jest leczenie IPP lub H2-blokerem przez 1–2 miesiące.

- IPP stosuj 1 × dz., rano, przed posiłkiem. D: esomeprazol i pantoprazol – 40 mg/d, lanzoprazol – 30 mg/d, omeprazol – 20 mg/d;
- H2-blokery blokują wydzielanie kwasu solnego stymulowane histaminą, są nieco mniej skuteczne niż IPP i częściej powodują objawy uboczne: famotydyna 40 mg 1 × dz. na noc, ranitydyna 150 mg 2 × dz. lub 300 mg 1 × dz. na noc. W leczeniu podtrzymującym stosuj dawki o połowę mniejsze lub 1 × dz.

Przyczyny nieskuteczności leczenia: przyjmowanie NLPZ przez chorego, fałszywie ujemny wynik badania na *H. pylori*, niestosowanie się chorego do zaleceń lub inna przyczyna wrzodu.

Leczenie operacyjne

Nie eliminuje ryzyka nawrotu wrzodu oraz wiąże się z późnymi powikłaniami. Główne wskazania: nieskuteczność leczenia farmakologicznego (nie gojenie się wrzodu, częste ≥ 2 razy w roku] i wczesne [< 3 mies. po leczeniu] nawroty owrzodzeń, silny ból wrzodowy nieustępujący pomimo przyjmowania leków i ograniczający zdolność do pracy), powikłania wrzodu (przedziurawienie, krwotok, zwężenie odźwiernika).

- wrzód dwunastnicy – zwykle wagoomia wysoko wybiórcza lub wagoomia pniowa z antrektomią; w przypadku zwężenia odźwiernika wagoomia pniowa z pyloroplastyką albo wagoomia z antrektomią;
- wrzód żołądka – rodzaj operacji zależy od umiejscowienia wrzodu; wrzód trzonu → resekcja z zespoleniem żołądkowo-dwunastniczym bez wagoomii; wrzód w okolicy przedodźwiernikowej lub wrzód żołądka z wrzodem dwunastnicy → wagoomia z antrektomią; wrzód w części podwypustowej → resekcja obejmująca część odźwiernikową.

Zespół Zollingera-Ellisona

Definicja i etiopatogeneza

Zespół Zollingera i Ellisona (ZZE) obejmuje nowotworowy guz produkujący gastrynę (guz gastrynowy, gastrinoma – najczęściej w ścianie dwunastnicy, trzustce [zwykle w głowie] lub okolicznych węzłach chłonnych, rzadko inna lokalizacja] i uporczywie nawracające owrzodzenia trawienne w wyniku wtórnego do hipergastrynemii zwiększonego wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Ponad połowa guzów występuje w postaci mnogiej, a 2/3 jako guzy złośliwe. W 2/3 przypadków są to guzy sporadyczne, w 1/3 stanowią składową zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1. Oprócz gastryny mogą wydzielać ACTH.

Obraz kliniczny

Dolegliwości składające się na obraz ZZE ma ~1/2 chorych: objawy uporczywej i trudnej do leczenia choroby wrzodowej; biegunka, czasami tłuszczowa. Cechy sugerujące ZZE to: wrzody mnogie i o nietypowym umiejscowieniu (dalsza część dwunastnicy lub jelito czcze), współistniejące ciężkie zapalenie przetyku, nawroty wrzodów po leczeniu farmakologicznym lub operacyjnym, współistnienie wyspiaka trzustki, guza przysadki lub nadczynności przytarczyc (w przypadku zespołu MEN1). 2/3 guzów ma charakter złośliwy o różnej dynamice rozwoju (czasem wieloletniej). Przerzuty nowotworowe najczęściej do okolicznych węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, śródpiersia i kości.

Diagnostyka

Badania pomocnicze

Badania laboratoryjne:

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

- tężenie gastryny ≥ 10 razy powyżej normy (u $\sim 1/3$ chorych) przy pH soku żołądkowego $< 2,1$ – rozpoznanie pewne
- przy mniejszym stężeniu gastryny – podstawowe wydzielanie żołądkowe kwasu solnego (BAO) > 15 mmol/l i dodatni wynik testu sekretynowego (przerwij na 3 tyg. stosowanie IPP; wstrzyknij sekretynę i.v. 2 j./kg mc. i oznacz stężenie gastryny w próbkach krwi pobranych w 2., 5., 10. i 20. minucie badania; wynik dodatni jeśli stężenie gastryny > 95 pmol/l [200 ng/l] w jednej z próbek)
- 3) mogą występować nieprawidłowości typowe dla innych nowotworów wchodzących w skład zespołu MEN1 (np. hiperkalcemia).

Endoskopia: przerost fałdów błony śluzowej żołądka ($> 90\%$), wrzody w górnym odcinku przewodu pokarmowego ($\sim 75\%$ w opuszcze dwunastnicy).

Badania obrazowe: scyntygrafia receptorowa i endosonografia (czułość 80%), USG, TK (tomografia komputerowa), MR (rezonans magnetyczny) i wybiórcza arteriografia (czułość w guzach sporadycznych $\sim 50\%$).

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, typowych nieprawidłowości w badaniach pomocniczych i zlokalizowania guza w badaniach obrazowych.



Leczenie

Celem leczenia jest wygojenie wrzodów trawiennych i usunięcie, w miarę możliwości, guza lub guzów wydzielających gastrynę.

- Inhibitory pompy protonowej w większych dawkach, np. omeprazol 60–120 mg/d, lanzoprazol 75 mg/d;
- Leczenie operacyjne (resekcja) guza. Jeśli badania obrazowe nie zlokalizowały guza, wykonuje się laparotomię z dokładną kontrolą jamy brzusznej. Po usunięciu guza stan $\sim 50\%$ chorych jest dobry przez wiele lat; pozostali wymagają leczenia onkologicznego.

[Źródło: Szczeklik 2014]

Informacje dotyczące epidemiologii poszczególnych wskazań przedstawione w opiniach ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
Dr. hab. n. med. Ełżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Gastroenterologii.	Choroba refluksowa przełyku (GERD) Zapadalność: 20% Chorobowość: 30% Liczba/odsetek osób stosujących Helides: 20/100 osób z GERD Eradykacja <i>H. pylori</i> Zapadalność: 60% Chorobowość: 80% Liczba/odsetek osób stosujących Helides: 1/100 osób Długotrwałe stosowanie NLPZ Zapadalność: Brak danych Chorobowość: Brak danych Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Brak danych Leczenie zapobiegawcze przeciw nawrotom krwawienia Zapadalność: Brak danych Chorobowość: Brak danych Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Lek ten ma formę dorywczą Zespół Zollingera-Ellisona Zapadalność: 1% Chorobowość: 1% Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Trudno określić
 	Choroba refluksowa przełyku (GERD) Zapadalność: <i>Zwiększająca się</i> Chorobowość: <i>10-20% populacji</i> Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Obecnie niski odsetek Eradykacja <i>H. pylori</i> Zapadalność: - Chorobowość: Około 50% populacji Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Obecnie niski odsetek Długotrwałe stosowanie NLPZ Zapadalność: - Chorobowość: - Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Liczba nieznaną

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Ekspert	Dane epidemiologiczne
	Leczenie zapobiegawcze przeciw nawrotom krwawienia Zapadalność: - Chorobowość: - Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Liczba nieznana
	Zespół Zollingera-Ellisona Zapadalność: Mała Chorobowość: - Liczba/odsetek osób stosujących Helides: Liczba nieznana

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Helides kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, kod EAN 5909990841332, Helides kapsułki dojelitowe, twarde, 40 mg, kod EAN 5909990841363
Substancja czynna	esomeprazolom
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie i jest przekształcana do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku w świetle kanalików komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność H ⁺ K ⁺ -ATP-azy - enzymu pompy protonowej, hamując w ten sposób podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Źródło: ChPL Helides (data ostatniej zmiany ChPL: 04.2014 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	zdecentralizowana
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18 luty 2011 r.: nr: 17846 (20 mg) nr: 17847 (40 mg)
Wnioskowane wskazanie	Refluks i owrzodzenia przełyku, żołądka i dwunastnicy o zróżnicowanej etiologii (szczegółowe wnioskowane wskazanie przedstawiono w rozdz. 1
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dorośli:</u></p> <p>W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>, jak również leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem <i>Helicobacter pylori</i> oraz zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem <i>Helicobacter pylori</i>: 20 mg produktu Helides z 1000 mg amoksyliny i 500 mg klarytromycyny, każdy dwa razy na dobę przez 7 dni.</p> <p>Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ): Leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ: zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg raz na dobę. Czas leczenia wynosi 4-8 tygodni</p> <p>Zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, związanej z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę.</p> <p>Zespół Zollingera-Ellisona</p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu Helides to 40 mg dwa razy na dobę. Następnie dawkę należy ustalać indywidualnie i kontynuować leczenie do ustąpienia objawów klinicznych. Z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów dawki dobowe od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem <i>Helicobacter pylori</i>: Przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego należy uwzględnić oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale niekiedy do 14 dni) oraz właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno przebiegać pod kontrolą specjalisty.</p>

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

	<p>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</p> <p>Choroba refluksowa przełyku (GERD):</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku: 40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku, lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie; długotrwale stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku: 20 mg raz na dobę; leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD): 20 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie występuje zapalenie przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustąpiły po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę. U osób dorosłych dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u których istnieje ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy, nie zaleca się kontrolowania przebiegu choroby poprzez doraźne stosowanie leku.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Wnioskowane wskazania obejmują wszystkie wymienione wskazania w ChPL <i>Helides</i>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ezomeprazolu nie należy stosować jednocześnie z nelfinawirem
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL *Helides* (data ostatniej zmiany ChPL: 04.2014 r.)

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce jest firma Zentiva k.s.

Lek zawierający ezomeprazol (pod nazwą handlową NEXIUM) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie USA dnia 27 lutego 2008 roku.

W Polsce aktualnie nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające substancje esomeprazolom.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Helides 20 mg – Helides 40 mg –
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa : 2.0, <i>Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie</i>
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE

Źródło: Wniosek i korespondencja do wniosku.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeszukano strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych i organizacji zajmujących się szeroko pojętymi zaburzeniami układu pokarmowego. Przeszukano również strony serwisów z wytycznymi medycznymi: <http://www.g-i-n.net/> oraz <http://www.tripdatabase.com/>. Poszukiwano dokumentów dotyczących leczenia choroby refluksowej przełyku (populacja dorosłych i pediatryczna), eradykacji zakażenia *H.pylori* oraz leczenia/zapobiegania chorobie

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *H.pylori* (populacja dorosłych i pediatryczna), leczenia gastroprotekcynowego dla pacjentów stosujących NLPZ oraz leczenia zespołu Zollingera-Ellisona (tylko populacja dorosłych). Ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych wytycznych, ograniczono się do najnowszych wytycznych polskich, amerykańskich, europejskich i międzynarodowych, opublikowanych w języku polskim i angielskim.

Ostatecznie w AWA opisano 6 rekomendacji dotyczących leczenia choroby refluksowej przełyku (PTG 2009, ACG 2013, AGA 2008, NICE 2014 – dorośli oraz NASPGHAN/ESPGHAN 2009, NICE 2014 – dzieci), 5 rekomendacji dotyczących eradykacji oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *H.pylori* (PTG 2014, ACG 2007, Maastricht IV/Florence Consensus 2013, NASPGHAN/ESPGHAN 2011 i NICE 2014), 6 rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (PTG 2009, ACG 2009, NICE 2014, ACCF/ACG/AHA 2008 CAG 2008, First International Working Party on GI and CV Effects of NSAIDs and Anti-platelet Agents 2008) oraz dwie rekomendacje dotyczące leczenia zespołu Zollingera-Ellisona (ENETS 2008, UKINETS 2011).

Szczegółowy opis powyższych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu RRMS

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Choroba refluksowa przełyku (GERD)			
<p>USA American Gastroenterological Association (AGA), 2008</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia GERD</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszenie masy ciała jest zalecane u pacjentów z otyłych lub z nadwagą z przełykowymi objawami GERD; 2. U pacjentów z zgagą lub niedomykaniem w pozycji leżącej zalecane jest spanie na łóżku z uniesioną głową. Inne zmiany dotyczące stylu życia obejmujące min.: unikanie późnego spożywania posiłków, unikanie określonych produktów spożywczych lub unikanie określonych aktywności powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta; 3. Wśród leków hamujących wydzielanie kwasu solnego stosowanych u pacjentów z przełykowymi objawami GERD, leki z grupy PPI są skuteczniejsze niż H₂RA, a te są skuteczniejsze niż placebo; 4. Podawanie PPI 2 razy dziennie jest zalecane u pacjentów leczonych nieskutecznie pojedynczą dawką PPI; 5. Terapia krótka lub podawana jedynie wg potrzeb zalecana jest u pacjentów z objawami przełykowymi bez zapalenia, u których najważniejszym celem jest opanowanie objawów. W terapii krótkoterminowej, PPI są skuteczniejsze niż leki oparte na antagonistach receptora H₂, które z kolei są skuteczniejsze od placebo; 6. Podawanie PPI 2 razy dziennie jest zalecane u pacjentów z podejrzeniem refluksowych bólów klatki piersiowej po wykluczeniu etiologii kardiologicznej; 7. Ostra lub przewlekła terapia za pomocą PPI (lub H₂RA) podawanymi raz lub dwa razy dziennie jest rekomendowana u pacjentów z objawami pozaprzętkowymi (zapalenie krtani, astma) przy jednoczesnych objawach przełykowych; 8. Brak wystarczających dowodów do wydania rekomendacji w zakresie leczenia kaszlu wywołanego refluksom preparatami opartymi na PPI; 9. Nie jest zalecane rutynowe przeprowadzanie endoskopii w celu oceny postępów choroby; 10. Rekomendowana jest długotrwała terapia PPI u pacjentów z zapaleniem przełyku u których stwierdzono skuteczność leczenia. Dawki powinny zostać maksymalnie obniżone, lecz do wielkości pozwalającej na kontrolę objawów; 11. Nie jest rekomendowane dawkowanie rzadsze niż raz dziennie w terapii podtrzymującej u pacjentów z objawami przełykowymi, u których wcześniej stwierdzono zapalenie przełyku; 12. Zalecane jest stosowanie w trakcie ostrej lub podtrzymującej terapii raz lub dwa razy dziennie PPI lub H₂RA u pacjentów z podejrzeniem pozaprzętkowych objawów GERD u których występują jednocześnie przełykowe przełykowe objawy GERD; 13. Nie jest zalecane stosowanie w trakcie podtrzymującej terapii raz lub dwa razy dziennie PPI lub H₂RA u pacjentów z podejrzeniem pozaprzętkowych objawów GERD, ale bez przełykowych objawów GERD; 14. Nie jest zalecane stosowanie raz lub dwa razy dziennie PPI u pacjentów z podejrzeniem kaszlu refluksowego; 15. Nie jest rekomendowane rutynowe wykonywanie badań gęstości kości, badań przesiewowych pod kątem obecności <i>H. Pylori</i>, oraz innych rutynowych działań związanych z przyjmowaniem PPI; 16. Gdy zakłada się podobną skuteczność terapii z wykorzystaniem PPI i leczenia operacyjnego u pacjenta z objawami przełykowymi, terapia PPI jest zalecana jako bezpieczniejsza. W przypadku, gdy pacjent wykazuje odpowiedź na leczenie PPI, lecz tolerancja terapii jest niska, leczenie operacyjne zalecane jest jako alternatywa; 17. Leczenie operacyjne zalecane jest u pacjentów z utrzymującymi się uporczywymi objawami, pomimo terapii PPI;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>Polska Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG), 2009</p>	<p>Hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku w chorobach górnego odcinka układu pokarmowego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie ustaleń ekspertów oraz wybranych publikacji naukowych</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. W leczeniu przełykowych i pozaprzełykowych zespołów choroby refluksowej PPI są skuteczniejsze niż leki z grupy antagonistów receptorów H₂, które wykazują przewagę nad placebo; 2. Typowe objawy refluksowe (zgaga lub zarzucanie) występujące sporadycznie mogą być skutecznie leczone PPI dostępnymi bez recepty lub H₂RA, które powinny być jednak stosowane krótkotrwale (do 2 tygodni) ze względu na szybki rozwój zjawiska tolerancji; 3. Kliniczne rozpoznanie typowego zespołu objawowego choroby refluksowej przełyku upoważnia do empirycznego leczenia standardową dawką wybranego PPI (20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu lub esomeprazolu) stosowaną 30–45 minut przed śniadaniem przez 4–8 tygodni; 4. Podstawą rozpoznania zespołów pozaprzełykowych choroby refluksowej jest ustępowanie ich objawów w trakcie empirycznego leczenia potrójną dawką standardową PPI (podwójna dawka standardowa rano i pojedyncza dawka standardowa wieczorem, 30–45 minut przed śniadaniem i posiłkiem wieczornym), które w zależności od charakteru objawów powinno trwać 4–12 tygodni; 5. Antagoniści receptorów H₂ są mniej skuteczni niż PPI w leczeniu zespołów pozaprzełykowych, wykazują jednak przewagę nad placebo; 6. Warunkiem rozpoczęcia empirycznego leczenia IPP (lub H₂RA) u osób z przewlekłym kaszlem, astmą oskrzelową lub zapaleniem krtani jest współistnienie typowych objawów refluksowych ze strony przełyku (zgagi i/lub kwaśnego zarzucania); 7. U chorych z refluksowym zapaleniem przełyku wstępne leczenie standardową dawką PPI powoduje szybsze ustępowanie objawów i gojenie nadżerek w przełyku niż stosowanie H₂RA, które jest skuteczniejsze niż placebo; 8. Podstawą leczenia podtrzymującego remisję objawów refluksowych (zarówno typowych, jak i pozaprzełykowych) jest stopniowa redukcja dawki PPI (lub H₂RA), aż do określenia najmniejszej skutecznej dawki leku, która zapewnia wystarczającą kontrolę objawów; 9. Wybrana najmniejsza skuteczna dawka PPI (lub H₂RA) w zależności od częstości nawrotów objawów może być stosowana „na żądanie”, w sposób przerywany (2–4-tygodniowe okresy leczenia) lub jako stałe leczenie podtrzymujące; 10. W leczeniu podtrzymującym remisję łagodnego zapalenia przełyku (stopień A lub B wg Los Angeles) możliwa jest stopniowa redukcja dawki PPI, a nawet okresowe zaprzestanie leczenia po ustąpieniu objawów;
<p>USA American College of Gastroenterology (ACG), 2013</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia GERD</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury</p>	<p>Leczenie GERD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obniżenie wagi jest rekomendowane dla pacjentów z nadwagą; 2. 8-tygodniowa terapia z wykorzystaniem PPI jest postępowaniem z wyboru w celu łagodzenia objawów i leczeniu zapalenia przełyku. Nie ma znaczących różnic pod względem skuteczności pomiędzy różnymi PPI; 3. Tradycyjne PPI o opóźnionym czasie działania powinny być przyjmowane 30-60 min. przed posiłkiem w celu uzyskania najlepszej kontroli pH. Nowe PPI nie wymagają przyjmowania w określonym czasie przed posiłkiem; 4. Początkowo PPI należy przyjmować raz dziennie przed pierwszym posiłkiem. U pacjentów wykazujących częściową odpowiedź na takie dawkowanie należy indywidualnie dopasować porę przyjmowania leku i/lub zwiększyć dawkowanie do 2 razy dziennie szczególnie u pacjentów z nocnymi objawami, problemami ze snem, niestandardowym/zmiennym trybem życia; 5. Pacjenci nie odpowiadający na leczenie PPI powinni zostać poddani ponownej ocenie; 6. U pacjentów z częściową odpowiedzią na PPI zwiększenie dawki do 2 dziennie lub zmiana na inny PPI może przynieść dodatkowe korzyści; 7. Terapia podtrzymująca z wykorzystaniem PPI powinna być stosowana u pacjentów z objawami GERD po zaprzestaniu podawania PPI, oraz u pacjentów z powikłaniami (zapaleniem przełyku lub przełykiem Barretta); 8. Terapia z wykorzystaniem antagonistów receptora H₂ (H₂RA) może być zastosowana jako leczenie podtrzymujące u pacjentów bez zapalenia przełyku jeżeli zapobiega ona zgadze; 9. Zastosowanie leków innych niż hamujące wydzielanie kwasu solnego (leki prokinetyczne, baklofen) powinno nastąpić po ponownej ocenie pacjenta; 10. Sukralfat nie powinien być stosowany u nie-ciężarnych pacjentek;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>11. Leki z grupy PPI są bezpieczne dla ciężarnych pacjentek, jeżeli występują wskazania kliniczne do ich stosowania;</p> <p>Chirurgiczne możliwości leczenia GERD:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie operacyjne jest jedną z możliwych terapii długotrwałej GERD; 2. Leczenie chirurgiczne nie jest zwykle rekomendowane dla pacjentów nie odpowiadających na terapię; 3. Przedoperacyjny monitoring pH jest konieczny u pacjentów bez potwierdzonego zapalenia przełyku. U wszystkich pacjentów należy wykluczyć achalazję oraz twardziny skóry przełyku; 4. Leczenie chirurgiczne dla dokładnie określonej grupy pacjentów jest równie skuteczne jak terapia lekami, jeżeli jest wykonane przez doświadczonego lekarza; 5. U otyłych pacjentów leczonych chirurgicznie należy rozważyć operację bariatryczną. Preferowane jest zastosowanie bajpasów gastrycznych; 6. Leczenie endoskopowe nie może być rekomendowane jako alternatywa dla tradycyjnego leczenia chirurgicznego; <p>Ryzyko związane z stosowaniem PPI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana PPI na inny może być rozważona gdy u pacjenta wystąpią zdarzenia niepożądane; 2. Pacjenci ze stwierdzoną osteoporozą nie muszą przerywać terapii PPI. Ryzyko związane z potencjalnym złamaniem biodra i osteoporozą nie powinno wpływać na decyzję o długoterminowym stosowaniu PPI oprócz tych pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka; 3. Leczenia z wykorzystaniem PPI wiąże się z ryzykiem infekcji <i>Clostridium difficile</i> i powinno być stosowane ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka; 4. Krótkotrwałe leczenie PPI może zwiększać ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc. Ryzyko nie jest zwiększone u pacjentów stosujących PPI przez długi okres czasu; 5. Terapia PPI nie wpływa na zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i w związku z tym nie ma potrzeby zmiany dawkowania kłopidogrelu;
Wielka Brytania NICE 2014	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia GERD i/lub niestrawności - dorośli	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	<p>W leczeniu GERD należy stosować pełną dawkę PPI (40 mg/dzień) przez 8 tyg. przy czym leczenie może być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. PPI powinny być również stosowane w leczeniu podtrzymującym. Endoskopia nie jest zalecana jako standardowa procedura przy diagnostyce przełyku Barretta. Jeśli objawy nawrócą po wstępnej terapii, należy podać PPI w najniższej możliwej dawce w celu kontroli objawów. Gdy brak jest adekwatnej odpowiedzi na PPI, należy podać antagonistów receptora H₂. Jeśli pacjent ma ciężkie zapalenie przełyku i nie odpowiada na leczenie podtrzymujące, należy przeprowadzić wywiad kliniczny. Należy rozważyć zmianę na inny PPI w pełnej lub wysokiej dawce, biorąc pod uwagę preferencje pacjenta i stan kliniczny lub korzystając z porady specjalisty.</p> <p>Zalecana jest zmiana stylu życia obejmująca zdrowe żywienie, obniżenie wagi i ograniczenie palenia. Zaleca się ograniczenie spożycia następujących produktów: alkoholu, kawy, czekolady i tłustego jedzenia. Niektórym pacjentom może pomóc uniesienie części łóżka gdzie znajduje się głowa oraz spożywanie ostatniego posiłku długo przed snem.</p>
Wielka Brytania NICE 2014	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia GERD – dzieci	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	<ol style="list-style-type: none"> 1. U niemowlaków nie powinno się stosować zmiany pozycji snu w celu leczenia GERD. Małe dzieci powinny spać na plecach; 2. U niemowląt karmionych sztucznymi mieszankami, u których występuje niedomykalność należy przeanalizować historię karmienia. Wie kość posiłków można zredukować jedynie gdy dzieci otrzymują zbyt dużą objętość posiłków w stosunku do swojej wagi. Należy spróbować zmniejszyć wielkość posiłków i zwiększyć ich liczbę lub zastosować bardziej zagęszczone posiłki. Jeżeli powyższe metody nie zadziałają należy rozważyć terapię alginianem przez 1-2 tygodnie. Jeżeli zadziała należy ją kontynuować, jednak co pewien czas robić przerwy i sprawdzać czy dziecko wyzdrowiało; 3. U niemowląt karmionych piersią, u których występuje niedomykalność należy rozważyć terapię alginianem przez 1-2 tygodnie. Jeżeli zadziała należy ją kontynuować, jednak co pewien czas robić przerwy i sprawdzać czy dziecko wyzdrowiało; 4. Nie należy stosować PPI i H₂RA u niemowląt i dzieci z pojedynczymi epizodami niedomykalności; 5. Należy rozważyć leczenie za pomocą PPI i H₂RA u niemowląt i małych dzieci które nie są w stanie powiedzieć o swoich objawach oraz u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi lub komunikacyjnymi u których występuje niedomykalność i: niewytłumaczalne trudności z karmieniem lub stan przewlekłego przynębnienia lub zahamowanie wzrostu; 6. Należy rozważyć 4 tygodniową terapię PPI u dzieci i młodzieży z zgagą i bólem w nadbrzuszu lub okolicach mostka;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>7. Po 4 tygodniach terapii z pomocą PPI lub H₂RA należy ocenić odpowiedź pacjenta i rozważyć wizytę u specjalisty oraz wykonanie endoskopii jeżeli: leczenie nie zadziałało lub objawy powróciły po jego zaprzestaniu;</p> <p>8. W trakcie wyboru terapii (PPI/H₂RA) należy brać pod uwagę: dostępność dawek/postaci preparatu przystosowanych dla danego wieku, preferencje pacjenta, koszt preparatów;</p> <p>9. Potwierdzone endoskopowo zapalenie przełyku należy leczyć PPI lub H₂RA;</p> <p>10. Powtórzenie endoskopii po leczeniu z pomocą PPI lub H₂RA może być potrzebne w celu potwierdzenia leczenia się tkanek i oceny terapii;</p> <p>11. Bez konsultacji ze specjalistą i wzięcia pod uwagę możliwych działań niepożądanych nie należy stosować metoklopramidu, domperidonu lub erytromycyny.</p>
<p>Międzynarodowe: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN), European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) 2009</p>	<p>Wytyczne leczenia GERD w populacji pediatrycznej</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych</p>	<p>Prawidłowa edukacja oraz wsparcie rodziców małych dzieci jest wymagane w celu skutecznego leczenia GERD. Nadwrażliwość na białko z mleka jest często powodem płaczu i wymiotów niemowlaków. U dzieci karmionych mlekiem zastępczym można zastosować 2 lub 4 tyg. cykl żywienia przebadanym w badaniach klinicznych specjalnym środkiem spożywczym. Nie ma dowodów skuteczności eliminacji wybranych produktów spożywczych w leczeniu GERD u starszych dzieci. U dorosłych otyłość, duża objętość posiłków i jedzenie późno w nocy są powiązane z objawami GERD. Spanie na brzuchu lub lewym boku zmniejsza objawy GERD u dorosłych.</p> <p>Najważniejszymi stosowanymi obecnie w leczeniu GERD środkami farmaceutycznymi w populacji pediatrycznej są leki zobojętniające kwas żołądkowy i osłaniające błonę śluzową oraz leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego. Najczęściej są stosowane leki obniżające kwasowość (z wyjątkiem pacjentów z okazjonalnymi objawami). Potencjalne działania niepożądane wynikające z tego typu leczenia (pozaszpitalne zapalenie płuc oraz infekcje przewodu pokarmowego) nie powinny przewyższać możliwych korzyści.</p> <p>Leki z grupy PPI są skuteczniejsze niż H₂RA w leczeniu zapalenia przełyku i łagodzeniu objawów GERD (obie grupy są skuteczniejsze niż placebo). Nie zaleca się stosowania długotrwałego hamowania wydzielania kwasu solnego bez wcześniejszej diagnostyki. Gdy obniżenie kwasowości jest konieczne należy stosować najniższą możliwą dawkę leków. Większość pacjentów wymaga przyjmowania PPI raz dziennie, rutynowe podawanie leku dwukrotnie w ciągu dnia jest niezalecane. Żadne leki z grupy PPI nie zostały zaakceptowane do leczenia dzieci młodszych niż 1 rok.</p> <p>Potencjalne korzyści z zastosowania leczenia prokinetycznego są niwelowane przez związane z tą terapią działania niepożądane. Brakuje dowodów skuteczności klinicznej preparatów metoklopramidy, erytromycyny, betanecholu, cisapridyny i domperidonu w leczeniu GERD. Zastosowanie beklofenu u dzieci nie zostało zbadane.</p> <p>U nastolatków z typowymi objawami przewlekłej zgagi pierwszym etapem leczenia powinna być zmiana stylu życia oraz 2-4- tyg. wstępna terapia z wykorzystaniem PPI. Jeśli objawy ulegną złagodzeniu, PPI mogą być stosowane przez okres do 3 mies. Zgaga utrzymująca się podczas terapii PPI lub która powraca po zakończeniu leczenia powinna zostać poddana głębszej analizie przez gastroenterologa dziecięcego.</p> <p>W przypadku ustalonej choroby refluksowej przełyku lub zapalenia przełyku leczenie powinno rozpoczynać się od 3- mies. terapii z wykorzystaniem PPI, przy czym jeśli to możliwe (gdy choroba nie ma charakteru przewlekłego lub nawracającego) należy dawkę zmniejszać lub zakończyć leczenie. Odnowienie się choroby objawowej lub zapalenia przełyku po kilkukrotnej terapii wykorzystującej PPI zwykle świadczy o przewlekłym nawracającym charakterze choroby, o ile inne potencjalne przyczyny GERD zostały wykluczone. Przy takiej postaci choroby zalecane jest długotrwałe leczenie przy użyciu PPI (także zwiększenie dawki) lub leczenie operacyjne.</p> <p>Nie ma dotąd dowodów potwierdzających słusność terapii wykorzystującej PPI u pacjentów z astmą lub świszczącym oddechem, u których nie występuje zgaga.</p>
Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>			
<p>USA American College of Gastroenterology 2007</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zakażenia <i>H.pylori</i></p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów</p>	<p>U pacjentów, którzy w ciągu 1-2 tygodni nie przyjmowali leków z PPI, oraz w ciągu 4 tygodni od endoskopii, szybki test ureazowy jest dokładnym i tanim środkiem pozwalającym na stwierdzenie zakażenia <i>H. Pylori</i>. U pacjentów przyjmujących niedawno PPI, antybiotyki i bizmut, badanie endoskopowe powinno obejmować biopsję trzonu i antrum żołądka. Można wykonać szybki test ureazowy, ale nie jest to konieczne.</p> <p>Standardowe terapie zalecane na terenie USA:</p>

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> • PPI + klarytromycyna + amoksycylina lub metronidazol przez 14 dni (terapia potrójna); • PPI lub H₂RA + sole bizmutu + metronidazol + tetracyklina przez 10-14 dni (terapia poczwórna); • Terapia sekwencyjna PPI + amoksycylina przez 5 dni a następnie PPI + klarytromycyna + tynidazol przez kolejne 5 dni; <p>W przypadku uporczywych infekcji opornych na leczenie wśród akceptowalnych terapii ratujących (ang. <i>Salvage therapy</i>) wymienia się terapię poczwórną opartą na bizmucie trwającą od 7 do 14 dni oraz terapię potrójną opartą na lewofloksacynie. W skład obu tych terapii wchodzi preparaty z PPI.</p>
Międzynarodowe NASPGHAN, ESPGHAN 2011	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia <i>H.pylori</i> u dzieci	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecane jest odczekanie co najmniej 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia PPI oraz 4 tygodni po zaprzestaniu leczenia antybiotykami przed wykonaniem testów diagnostycznych 2. Eradykacja <i>H.pylori</i> jest zalecana w przypadku współwystępującej choroby wrzodowej; 3. Eradykacja <i>H.pylori</i> powinna być rozważana w przypadku wykrycia zakażenia, ale bez choroby wrzodowej; 4. Strategia „testuj i lecz” nie jest zalecana u dzieci; 5. Leczenie można zaproponować u dzieci zakażonych <i>H.pylori</i> z krewnym 1 stopnia chorem na raka żołądka; 6. Ocena odporności <i>H.pylori</i> na antybiotyki jest rekomendowane w różnych krajach i strefach geograficznych; 7. Jako leczenie pierwszego wyboru zaleca się terapię potrójną złożoną z PPI + amoksycyliny + klarytromycyny lub imidazolu (metronidazolu) albo soli bizmutowych + amoksycyliny + imidazolu (metronidazolu). Rekomendowana jest także terapia sekwencyjna. Dawki dostosowywane są do wagi pacjenta; 8. Terapia potrójna powinna trwać od 7 do 14 dni, przy czym należy wziąć pod uwagę koszty, możliwość/chęć dostosowania się do wymagań terapii oraz możliwe efekty uboczne; 9. Po 4-8 tygodniach od zakończenia terapii zaleca się przeprowadzenie nieinwazyjnych testów potwierdzających skuteczność terapii; 10. W przypadku niepowodzenia terapii zalecane są panendoskopia wraz z testami na wrażliwość na inne antybiotyki, o ile nie zostały przeprowadzone wcześniej, test wrażliwości na klarytromycynę, modyfikacja terapii poprzez dodanie antybiotyku, stosowanie innych antybiotyków, dodanie bizmutu lub zwiększenie dawki lub czasu trwania terapii;
Międzynarodowe: The European Helicobacter Study Group Maastricht IV/ Florence Consensus Report 2013	Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia oraz prewencji powikłań zakażenia <i>H.pylori</i>	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	<p>Strategia „testuj i lecz” jest zalecana dla pacjentów z niezdiagnozowaną dyspepsją w populacjach, w których zakażenie <i>H. Pylori</i> jest powszechne (≥20%). Zastosowanie tej strategii jest uzależnione od lokalnych relacji między kosztami a skutecznością. Nie może ona być stosowana u pacjentów z alarmującymi objawami lub u osób starszych (ryzyko raka żołądka). Eradykacja umożliwia wyleczenie niestrawności u 1/12 pacjentów, co jest najlepszym wynikiem spośród dostępnych terapii. Zakażenie <i>H. pylori</i> może podwyższać lub obniżać ilość kwasu solnego w żołądku.</p> <p>Długotrwałe leczenie z wykorzystaniem PPI prowadzone u pacjentów zakażonych <i>H. Pylori</i> związane jest z pojawieniem się zapalenia błony śluzowej w części trzonowej żołądka. Nasila to proces utraty wyspecjalizowanych gruczołów, co prowadzi do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka.</p> <p>Eradykacja <i>H. Pylori</i> u pacjentów przyjmujących przez długi czas PPI leczy zapalenie błony śluzowej żołądka i zapobiega progresji do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka. Nie ma jednak dowodów, że zmniejsza ryzyko raka żołądka.</p> <p>Korzystne, a u pacjentów z wrzodami trawiennymi w wywiadzie niezbędne, jest doprowadzenie do eradykacji <i>H. Pylori</i> przed rozpoczęciem terapii NLPZ. Jednakże sama eradykacja <i>H. Pylori</i> nie prowadzi do zmniejszenia częstości pojawiania się wrzodów żołądka i dwunastnicy u pacjentów już przyjmujących długoterminowo NLPZ. Tacy pacjenci wymagają zarówno leczenia z wykorzystaniem PPI, jak i terapii eradykacyjnej;</p> <p>Leczenie infekcji <i>H. Pylori</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia PPI powinna zostać przerwana na 2 tygodnie przed wykonaniem testów lub, jeśli to niemożliwe, należy wykonać testy serologiczne wykrywające przeciwciała klasy IgG; • Terapia trójlekowa złożona z klarytromycyny i PPI, która stanowi najbardziej uniwersalny schemat eradykacji zakażenia <i>H. Pylori</i> bez wcześniejszego określenia podatności na działanie leku powinna zostać zaprzestana na obszarach, na których oporność na klarytromycynę wynosi 15-20%; • Stosowanie wysokich dawek PPI (podawanie leku dwa razy dziennie) zwiększa skuteczność terapii trójlekowej; • Przedłużenie stosowania terapii trójlekowej do 10-14 dni zwiększa skuteczność leczenia (eradykacji) o 5% i może być

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>rozważone;</p> <ul style="list-style-type: none"> •Terapie trójlewkowe zawierające zarówno metronidazol (PPI-klarytromycyna-metronidazol), jak i amoksycylinę (PPI-klarytromycyna- amoksycylina) są równoważne; •Nie ma potrzeby dostosowania terapii opartej na PPI i klarytromycynie do pacjenta, z wyjątkiem dawkowania; •Po niepowodzeniu leczenia opartego na kombinacji PPI i klarytromycyny zalecane są terapia poczwórna z bizmutem lub potrójna z lewofloksacyną; •Wytyczne zalecają zmiany w terapii na terenach z wysoką opornością na klarytromycynę lub u pacjentów z alergią na penicylinę. •W przypadku wrzodów dwunastnicy nieobarczonych komplikacjami przedłużanie terapii PPI nie jest zalecane po eradykacji <i>H. Pylori</i>. W przypadku wrzodów żołądka lub wrzodów dwunastnicy obarczonych komplikacjami rekomendowane jest wydłużenie terapii preparatami z PPI; •Wytyczne wspominają o opublikowanej subanalizie sugerującej, że ezomeprazol i rabeprazol są klasyfikowane jako PPI drugiej generacji. Dlatego też mogą być skuteczniejsze od leków pierwszej generacji, zwłaszcza w przypadku stosowania wysokich dawek (np. 40 mg ezomeprazolu dwa razy dziennie).
<p>Polska Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG) 2014</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia <i>H. pylori</i></p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych</p>	<p>Wskazania do leczenia zakażenia <i>H.pylori</i> u dorosłych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy; 2. Chłoniak żołądka typu MALT; 3. Zanikowe zapalenie żołądka; 4. Stan po resekcji żołądka z powodu raka; 5. Krewni 1. Stopnia chorzy na raka żołądka; 6. Dyspepsja niediagnozowana lub czynnościowa; 7. Długotrwałe leczenie PPI; 8. Planowane dłuższe leczenie NSLPZ; 9. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna; 10. Niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza; 11. Życzenie wyrażone przez pacjenta; <p>Leczenie – dorośli: wytyczne są w dużej mierze oparte na przedstawionych powyżej zaleceniach europejskich „Maastricht IV/ Florence Consensus Report”</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na terenach z dużą odpornością na klarytromycynę (Polska) jako pierwszorzędowe leczenie empiryczne rekomenduje się poczwórną terapię z bizmutem. Jeżeli ten rodzaj leczenia jest nieosiągalny, poleca się terapię poczwórną bez bizmutu. 2. Jako leczenie pierwszego wyboru zalecane są następujące terapie: potrójna bez klarytromycyny trwająca 10 dni (PPI, amoksycylina, metronidazol), poczwórna z bizmutem trwająca 10-14 dni (PPI, cytrynian bizmutu, tetracyklina, metronidazol), sekwencyjna trwająca 10 dni (PPI + amoksycylina w ciągu pierwszy 5 dni, następnie PPI + klarytromycyna + tynidazol lub metronidazol) lub poczwórna bez bizmutu trwająca 14 dni (PPI, amoksycylina, klarytromycyna, tynidazol lub metronidazol) 3. Jako leczenie drugiego wyboru zalecane są terapie: poczwórna z bizmutem, sekwencyjna (obie terapie takie jak w przypadku leczenia pierwszego wyboru) albo potrójna z lewofloksacyną trwająca 10 dni (PPI, amoksycylina, lewofloksacyna). <p>Leczenie – dzieci: wytyczne są w dużej mierze oparte na przedstawionych powyżej zaleceniach międzynarodowych Europejskiego i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN, NASPGHAN).</p> <p>Wskazania do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zawsze w chorobie wrzodowej z zakażeniem <i>H.pylori</i>; 2. Jeśli zakażenie jest stwierdzone w oparciu o badanie biopsji, można rozważyć eradykację także wtedy, gdy nie występuje choroba wrzodowa; 3. Można przeprowadzić leczenie u dzieci zakażonych <i>H.pylori</i>, będących krewnymi 1 stopnia chorych na raka żołądka; 4. Strategia testuj i lecz nie ma zastosowania u dzieci.

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>Z powodu trudności w określeniu wrażliwości szczepów <i>H. pylori</i> na antybiotyki, zwykle stosuje się leczenie empiryczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycylina + klarytromycyna lub metronidazol + PPI; • sole bizmutu + amoksycylina + metronidazol + PPI; • terapia sekwencyjna. <p>Badanie skuteczności eradykacji wiarygodnymi testami nieinwazyjnymi przeprowadza się w okresie 4–8 tygodni po zakończeniu leczenia. Dawkowanie leków u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI: 1–2 mg/kg/d; • Amoksycylina: 50 mg/kg/d, maksymalnie 2000 mg/d; • Klarytromycyna: 20 mg/kg/d, maksymalnie 1000 mg/d; • Metronidazol: 20 mg/kg/d, maksymalnie 1000 mg/d; • Bizmut (salicylan lub cytrynian): 8 mg/kg/d.
Wielka Brytania NICE 2014	Wytczne dotyczące diagnostyki i leczenia GERD i/lub niestrawności	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	<p>Terapia eradykacyjna H. Pylori</p> <p>Leczenie pierwszego wyboru: 7-dniowa terapia trójlekowa (2 razy na dobę)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej; • Amoksycylina; • klarytromycyna albo metronidazol; <p>Należy wybrać schemat leczenia o najniższym koszcie i uwzględnić wcześniejszą ekspozycję na klarytromycynę lub metronidazol.</p> <p>7-dniowa terapia trójlekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę (2 razy na dobę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej; • Klarytromycyna; • Metronidazol; <p>7-dniowa terapia czterolekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę oraz dłuższą niż 7 dni ekspozycją na klarytromycynę (2 razy na dobę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej; • Bizmut; • Metronidazol; • Tetracyklina; <p>Należy omówić z pacjentem kwestię przestrzegania leczenia i podkreślić jego znaczenie.</p> <p>Leczenie drugiego wyboru 7-dniowa terapia trójlekowa przeznaczona dla chorych, u których wciąż występują objawy mimo ukończonej terapii pierwszego wyboru (2 razy na dobę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej; • Amoksycylina; • klarytromycyna albo metronidazol (wybierana substancja, która nie była stosowana w pierwszej linii leczenia); <p>7-dniowa terapia trójlekowa dla pacjentów po 7-dniowej ekspozycji na klarytromycynę i metronidazol (2 razy na dobę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej; • Amoksycyklina; • chinolony lub tetracyklina (należy wybrać substancję o niższym koszcie dawki); <p>7-dniowa terapia trójlekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę, którzy nie stosowali wcześniej chinolonów (2 razy na dobę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej; • Metronidazol; • Lewofloksacyna; <p>7-dniowa terapia czterolekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę, którzy stosowali wcześniej chinolony (2 razy na dobę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPI w dawce standardowej;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> • bizmut; • metronidazol; • tetracyklina; <p>Należy zasięgnąć porady gastroenterologa, jeżeli leczenie drugiego wyboru nie zakończy się eradykacją zakażenia <i>H.pylori</i>.</p>
Leczenie pacjentów wymagających leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)			
<p style="text-align: center;">USA American College of Cardiology Foundation, American College of Gastroenterology, American Heart Association (ACCF/ACG/AHA) 2008</p>	<p>Wytyczne dotyczące ograniczenia ryzyka powikłań gastrologicznych u pacjentów leczonych NLPZ i terapią przeciwpłytkową</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów klinicznych</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym inhibitory COX-2 i dawki OTC tradycyjnych NLPZ, w połączeniu z dawkami kardiologicznymi aspiryny, w związku faktem, że leki te istotnie zwiększają ryzyko powikłań choroby wrzodowej, powinna być stosowana terapia gastroprotekcyjna; 2. Stosowanie niskich dawek aspiryny w celach kardioprotekcyjnych jest związane z 2-4 krotnym zwiększeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych w górnym odcinku układu pokarmowego. U pacjentów z grupy ryzyka powinno być stosowane leczenie gastroprotekcyjne. Ryzyko zdarzeń niepożądanych rośnie wraz ze wzrostem dawki aspiryny. Z tego powodu w trakcie przewlekłej fazy leczenia nie powinny być stosowane dawki ASA wyższe niż 81 mg; 3. Skojarzona terapia: ASA + leki przeciwzakrzepowe jest powiązana z klinicznie i statystycznie znaczącym zwiększeniem ryzyka krwawień zewnątrzczaszkowych, w tym z górnej części przewodu pokarmowego. W związku z tym terapia taka może być prowadzona jedynie przy określonych wskazaniach, zaleca się także jednoczesne podawanie preparatów z PPI 4. Zastępowanie aspiryny kłopidogrelem w celu zmniejszenia nawracających krwawień z wrzodów nie jest uzasadnione, ponieważ rozwiązanie takie daje gorsze efekty niż połączenie terapii aspiryną z PPI; 5. PPI są zalecaną metodą leczenia i profilaktyki zaburzeń układu pokarmowego wynikających z stosowania NLPZ (w tym ASA)
<p style="text-align: center;">Kanada The Canadian Association of Gastroenterology (CAG) 2008</p>	<p>Wytyczne dotyczące prawidłowej terapii gastro i kardioprotekcyjnej dla pacjentów leczonych przez długi czas NLPZ</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. NLPZ zwiększają ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych; 2. NLPZ zwiększają ryzyko wystąpienia komplikacji w górnych odcinkach układu pokarmowego; 3. NLPZ zwiększają ryzyko krwawienia z jelita grubego i cienkiego; 4. Inhibitory COX-2 zwiększają ryzyko powstania wrzodów w górnym odcinku układu pokarmowego, jednak w mniejszym stopniu niż NLPZ; 5. Ryzyko krwawień z układu pokarmowego jest większe w przypadku jednoczesnego przyjmowania ASA i tradycyjnych NLPZ w porównaniu do terapii tyko tradycyjnymi NLPZ; 6. Ryzyko krwawień z układu pokarmowego jest większe w przypadku jednoczesnego przyjmowania ASA i inhibitorów COX-2 w porównaniu do terapii tyko COX-2; 7. Ryzyko krwawień z układu pokarmowego jest większe w przypadku jednoczesnego przyjmowania ASA i kłopidogrelu w porównaniu do terapii tyko ASA; 8. Ryzyko krwawień z układu pokarmowego jest większe u pacjentów leczonych tradycyjnymi NLPZ i/lub ASA i jednocześnie zakażonych <i>H.pylori</i>; 9. Tradycyjne NLPZ, ASA i inhibitory COX-2 zwiększają ryzyko objawów ze strony górnych dróg pokarmowych; 10. Inhibitory COX-2 oraz tradycyjne NLPZ zwiększają ryzyko choroby wieńcowej; 11. Naproksen zwiększa ryzyko choroby wieńcowej w mniejszym stopniu niż inhibitory COX-2 i inne tradycyjne NLPZ; 12. Inhibitory COX-2 oraz tradycyjne NLPZ zwiększają ryzyko nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek i zatrzymywania płynów w organizmie; 13. Terapia PPI zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej u pacjentów stosujących tradycyjne NLPZ; 14. U pacjentów z wcześniejszymi krwawieniami z wrzodów, leczenie z wykorzystaniem inhibitorów COX-2 lub tradycyjnych NLPZ i PPI wiąże się z ryzykiem nawrotu krwawień; 15. U pacjentów z wcześniejszym krwawieniem z układu pokarmowego zastosowanie terapii z wykorzystaniem PPI i inhibitorów COX-2 zmniejsza ryzyko krwawień w porównaniu do terapii samymi inhibitorami COX-2; 16. Nie ma wystarczających dowodów dla zalecenia stosowania H₂RA w celu prewencji krwawień z górnej części układu pokarmowego; 17. Terapia PPI jest lepiej tolerowana niż podawanie mizoprostolu;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			18. Terapia PPI zmniejsza objawy ze strony górnego odcinka układu pokarmowego w trakcie leczenia inhibitorami COX-2 i tradycyjnymi NLPZ; 19. Eradykacja <i>H. pylori</i> obniża ryzyko choroby wrzodowej górnego odcinka układu pokarmowego u pacjentów rozpoczynających leczenie tradycyjnymi NLPZ; 20. Eradykacja <i>H. pylori</i> obniża ryzyko komplikacji w górnym odcinku układu pokarmowego u pacjentów już leczonych ASA.
Międzynarodowe First International Working Party on GI and CV Effects of NSAIDs and Anti-platelet Agents (FIWP) 2008	Wytoczne dotyczące prawidłowej terapii gastro i kardioprotekcyjnej dla pacjentów leczonych NLPZ	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	U pacjentów wymagających regularnego leczenia z wykorzystaniem NLPZ zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku, gdy: jest ono wysokie preferowanym lekiem jest naproksen. W następnym kroku ocenia się ryzyko uszkodzeń przewodu pokarmowego, gdy jest ono: <ul style="list-style-type: none"> • wysokie – należy unikać NLPZ, gdy jest to niemożliwe należy podać naproksen + PPI lub mizoprostol; • średnie – należy do naproksenu dodać PPI lub mizoprostol, jeśli pacjent bierze jednocześnie aspirynę, jeśli nie można podawać jedynie naproksenu; jest ono przeciętne można podawać dowolny NLPZ, przy czym jeśli ryzyko uszkodzeń przewodu pokarmowego jest: <ul style="list-style-type: none"> • wysokie – podaje się nieselektywne NLPZ i PPI lub mizoprostol albo inhibitory COX-2 i PPI lub mizoprostol; • przeciętne – podaje się jedynie nieselektywne NLPZ;
Polska Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG), 2009	Hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku w chorobach górnego odcinka układu pokarmowego	Rekomendacja wydana na podstawie ustaleń ekspertów oraz wybranych publikacji naukowych	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibitory pompy protonowej w dawce standardowej lub podtrzymującej (połowa dawki standardowej) zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego u osób długotrwale leczonych NLPZ; 2. U osób planujących leczenie NLPZ postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne stosowanie PPI, szczególnie u osób z dużym ryzykiem powikłań równocześnie przyjmujących aspirynę ze względów kardiologicznych; 3. Inhibitory pompy protonowej są skuteczne we wtórnej prewencji powikłań wrzodowych u osób długotrwale leczonych kwasem acetylosalicylowym i innymi lekami z grupy NLPZ; 4. W przypadku planowanego leczenia NLPZ przy małym ryzyku powikłań zalecany jest nieselektywny NLPZ lub koksylb, a w przypadku dyspepsji dodatkowo PPI (ewentualnie H2RA). Przy dużym ryzyku powikłań i dodatkowo zalecane jest podawanie PPI (lub H2RA) oraz kwasu acetylosalicylowego i koksylbu. Gdy dużemu ryzyku powikłań z przewodu pokarmowego towarzyszy małe ryzyko kardiologiczne zalecany jest koksylb, jeśli jednocześnie obserwowana jest dyspepsja dodatkowo zaleca się PPI (lub H2RA); 5. Przy planowanym leczeniu kwasem acetylosalicylowym przy dużym ryzyku powikłań lub przy niewielkim ryzyku powikłań, ale z istniejącą dyspepsją zaleca się dodatkowo podawanie PPI (lub H2RA). W tym drugim przypadku także stosowanie tabletek dojelitowych); 6. Alternatywą dla PPI jest profilaktyczne stosowanie H2RA.
USA American College of Gastroenterology ACG 2009	Prewencja powikłań wrzodowych wśród pacjentów przyjmujących NLPZ	Rekomendacja wydana na podstawie publikacji naukowych oraz ustaleń ekspertów	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci wymagający terapii z wykorzystaniem NLPZ a jednocześnie znajdujący się w grupie ryzyka powikłań ze strony układu pokarmowego (np. wcześniejsze krwawienie z wrzodów lub jednoczesne występowanie kilku czynników ryzyka), powinni otrzymać alternatywne leczenie. Jeżeli terapia przeciwzapalna jest absolutnie konieczna, powinni przyjmować inhibitory COX-2 lub uzupełniać terapię mizoprostolem lub preparatami zawierającymi PPI w wysokich dawkach; 2. Pacjenci ze średnim poziomem ryzyka powikłań gastrologicznych powinni być leczeni inhibitorami COX-2 lub tradycyjnymi nieselektywnymi NLPZ + mizoprostol lub PPI; 3. Pacjenci z niskim poziomem ryzyka powikłań gastrologicznych (brak czynników ryzyka), mogą otrzymywać nieselektywne NLPZ; 4. Pacjenci u których jest rekomendowane zastosowanie leczenia przeciwzapalnego i przeciwbólowego i którzy dodatkowo w związku z chorobą sercowo-naczyniową nie mogą przyjmować wysokich dawek aspiryny powinni być leczeni z pomocą naproksenu, przy jednoczesnym podawaniu mizoprostolu lub PPI; 5. Pacjenci ze średnim ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinni być leczeni naproksenem przy jednoczesnym podawaniu mizoprostolu lub PPI. Pacjenci z wysokim ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie powinni przyjmować NLPZ ani inhibitorów COX-2. Zalecana jest terapia alternatywna;

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			6. U wszystkich pacjentów rozpoczynających długotrwałą terapię NLPZ należy przeprowadzić diagnostykę zakażenia <i>H. pylori</i> i w przypadku wyniku pozytywnego przeprowadzić eradykację;
Wielka Brytania NICE 2014	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia GERD i/lub niestrawności	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	<p>W przypadku pacjentów stosujących NLPZ, u których zdiagnozowano wrzody trawienne, należy zaprzestać stosowania NLPZ, jeśli jest to możliwe. Należy wprowadzić terapię PPI w pełnych dawkach lub antagonistami receptora H2 przez 8 tygodni i jeśli <i>H. Pylori</i> jest nadal obecny, należy następnie wdrożyć leczenie mające na celu eradykację. Należy rozważyć redukcję dawki lub zastąpić NLPZ paracetamolem.</p> <p>Należy podawać PPI w pełnych dawkach lub antagonistów receptora H2 przez 4 lub 8 tygodni u pacjentów, którzy mieli negatywne wyniki testu na <i>H. Pylori</i> i którzy nie przyjmują NLPZ.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy kontynuują stosowanie NLPZ po wyleczeniu wrzodu trawiennego należy omówić potencjalne szkody wynikające z terapii NLPZ. Należy weryfikować potrzebę stosowania NLPZ regularnie (co najmniej co 6 miesięcy i zaoferować stosowanie innych leków przeciwbólowych lub ibuprofenu w niskich dawkach (1,2 g dziennie).</p> <p>U osób o wysokim ryzyku (wcześniejsze owrzodzenie) i u których kontynuacja NLPZ jest niezbędna, należy wdrożyć gastroprotekcję lub rozważyć zamianę na COX-2.</p> <p>U osób z niezagojonym owrzodzeniem należy wykluczyć nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, nowotwór złośliwy, brak wykrycia <i>H. Pylori</i>, nieumyślne użycie NLPZ, innych leków wywołujących wrzody i rzadkie przyczyny, takie jak zespół Zollingera-Ellisona i chorobę Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Jeśli objawy wracają po początkowej terapii, należy podawać PPI w najniższej dawce niezbędnej do kontroli objawów. Należy rozważyć podawanie leku na żądanie. Należy rozważyć podawanie antagonistów receptora H2 w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na PPI.</p>
Zespół Zollingera–Ellisona			
Międzynarodowe Europe Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2008	Wytyczne leczenia pacjentów z nowotworami żołądka	Nie przedstawiono	Wytyczne zalecają wycięcie guza (za wyjątkiem sytuacji, w których są przeciwwskazania do takiego zabiegu) oraz terapię prowadzoną z wykorzystaniem inhibitorów pompy protonowej ze względu na nadmierne wydzielanie hormonu (gastryny).
Wielka Brytania UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKINETS) 2011	Wytyczne leczenia neuroendokrynych nowotworów układu pokarmowego	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych	U pacjentów z hipergastrynemią wywołaną przez zespół Zollingera–Ellisona i mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą występują nowotwory neuroendokryne typu II. Niewielkie nowotwory tego typu, które nie zajęły mięśni (rozpoznanie CT/endoskopową ultrasonografią), mogą być usuwane endoskopowo, jak i z pomocą laparoskopii i endoskopii. Operację usunięcia nowotworu należy też przeprowadzać u pacjentów z zespołem Zollingera–Ellisona bez mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej.

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu stwardnienie rozsiane w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Dr. Hab. n. med. Elżbieta Poniewierska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Gastroenterologii.	<i>Klasyczne blokery pompy protonowej – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol – są stosowane we wnioskowanych wskazaniach. Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne preparaty jak i ich skuteczność kliniczna są podobne.</i>	<i>Nie znam takiej technologii.</i>	<i>Nie potrafię odpowiedzieć na to pytanie.</i>	<i>W podanych wskazaniach niewątpliwie najskuteczniejsze są inhibitory pompy protonowej. Efekt ich działania jest podobny, różnice polegają na metabolizmie i biotoksyczności.</i>	<i>Nie znam takiej rekomendacji.</i>
[REDAKTOWANE]	<i>Inne leki stosowane w wymienionych wskazaniach to pozostałe IPP, przede wszystkim w GERD o ciężkim przebiegu najczęściej stosowane są (w Polsce) omeprazol i pantoprazol</i>	<i>Esomeprazol może zastąpić inne IPP, przede wszystkim w GERD o ciężkim przebiegu (stopnie C i D według klasyfikacji z Los Angeles)</i>	<i>Wszystkie IPP należą do leków stosunkowo tanich, nie mogą jednak porównać cen rynkowych.</i>	<i>Skuteczność kliniczna wszystkich IPP w odpowiednich wskazaniach i dawkach jest porównywalna. Wyjątek stanowi esomeprazol skuteczniejszy od innych IPP w ciężkich postaciach GERD i eradykacji H pyroli.</i>	<i>Wytyczne nie ujmują tego rodzaju rekomendacji. Wszystkie IPP uważa się za równorzędne w działaniu klinicznym w różnych wskazaniach.</i>

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biocy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Omeprazolom	Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg	14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	5909990068401	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,18	8,96	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5
Omeprazolom	Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990068425	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,64	13,2	13,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,6
Omeprazolom	Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	14 kaps. (pojem.)	5909990880218	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	10,26	13,24	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,28
Omeprazolom	Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	28 kaps. (pojem.)	5909990880225	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane	16,74	21,71	15,84	We wszystkich zarejestrowanych	50%	13,79

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biocy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
				doustnie				wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Omeprazolom	Bioprazol, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 kaps.	5909991140779	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	19,87	27,29	27,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,65
Omeprazolom	Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	14 szt.	5909990420520	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	12,91	16,03	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,07
Omeprazolom	Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	28 kaps.	5909990420537	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	17,28	22,27	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,35
Omeprazolom	Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	56 kaps.	5909990420544	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	28,08	35,92	31,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	20,08
Omeprazolom	Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	14 kaps.	5909990077656	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,3	10,14	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,18
Omeprazolom	Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990077663	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,95	14,58	14,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,29
Omeprazolom	Helicid 10, kaps., 10 mg	14 kaps.	5909990877317	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,64	10,38	3,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,4
Omeprazolom	Helicid 10, kaps., 10 mg	28 kaps.	5909990877324	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	16,52	19,81	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	15,85
Omeprazolom	Helicid 20, kaps., 20 mg	14 kaps. (but.)	5909990420612	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	15,12	18,35	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,39
Omeprazolom	Helicid 20, kaps., 20 mg	28 kaps. (but.)	5909990420629	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	17,5	22,51	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,59
Omeprazolom	Helicid 20, kaps., 20 mg	90 kaps. (but.)	5909990422654	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane	40,19	50,92	50,92	We wszystkich zarejestrowanych	50%	25,46

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biocy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
				doustnie				wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Omeprazolom	Helicid 20, kaps. dojel., 20 mg	28 kaps.	5909997014852	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	16,2	21,14	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,22
Omeprazolom	Helicid Forte, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990921324	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	23,32	30,93	30,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	15,47
Omeprazolom	Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 tabl.	5909990889600	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,18	13,77	13,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,89
Omeprazolom	Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 tabl.	5909990891351	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	21,38	28,89	28,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,45
Omeprazolom	Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909991100926	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	10	14,63	14,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,32
Omeprazolom	Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990920747	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,4	14	14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7
Omeprazolom	Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	5909990668779	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,77	14,39	14,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,2
Omeprazolom	Omeprazolom 123ratio, Tulzol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	14 kaps.	5909990659449	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,29	10,12	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,16
Omeprazolom	Omeprazolom 123ratio, Tulzol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990659456	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,99	14,62	14,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,31
Omeprazolom	Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990613205	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	17,01	21,99	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,07
Omeprazolom	Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg	56 kaps. (8 blist.po 7 szt.)	5909990615230	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane	30,24	38,19	31,68	We wszystkich zarejestrowanych	50%	22,35

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biocy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
				doustnie				wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Omeprazolom	Ortanol 20 Plus, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909997231129	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	12,64	17,4	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,48
Omeprazolom	Ortanol 40 Plus, kaps., 40 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990613359	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	30,24	38,19	31,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	22,35
Omeprazolom	Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990772667	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	23,11	28,4	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	20,48
Omeprazolom	Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990077731	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	34,29	42,44	31,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	26,6
Omeprazolom	Prazol, kaps., 20 mg	14 kaps.	5909990772919	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	11,56	14,61	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,65
Omeprazolom	Prazol, kaps., 20 mg	7 kaps.	5909990772926	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,16	7,78	3,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,8
Omeprazolom	Prazol, kaps., 20 mg	28 kaps.	5909990772933	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	14,74	19,61	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,69
Omeprazolom	Progastim, kaps. dojel., 20 mg	28 kaps. (but.)	5909990635450	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	11,34	16,04	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,12
Omeprazolom	Ultop, kaps. dojel. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990796205	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,64	11,54	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,58
Omeprazolom	Ultop, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990796298	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	12,64	17,4	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,48
Omeprazolom	Ultop, kaps. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909990796359	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane	23,98	31,61	31,61	We wszystkich zarejestrowanych	50%	15,81

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
				doustnie				wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Omeprazolom	Ultop, kaps. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990796533	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	23,98	31,61	31,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	15,81
Lansoprazolom	Lanbax, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990055135	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,72	12,68	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,72
Lansoprazolom	Lanbax, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990055173	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	19,44	24,54	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	16,62
Lansoprazolom	Lansoprazolom 123ratio, Lansoprazolom Farmacom, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 kaps.	5909990079933	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,45	10,29	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,33
Lansoprazolom	Lansoprazolom 123ratio, Lansoprazolom Farmacom, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 kaps.	5909990080021	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	14,9	19,78	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,86
Lansoprazolom	Lanzul, kaps., 30 mg	7 kaps.	5909990727018	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,56	9,25	3,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,27
Lansoprazolom	Lanzul, kaps., 30 mg	14 kaps.	5909990727025	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	10,26	13,24	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,28
Lansoprazolom	Lanzul, kaps., 30 mg	28 kaps.	5909990727032	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	17,28	22,27	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,35
Lansoprazolom	Lanzul S, kaps., 15 mg	28 kaps.	5909990869817	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,64	11,54	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,58
Lansoprazolom	Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990064045	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,39	10,24	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,28

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Lansoprazolom	Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg	14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	5909990064069	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,5	10,35	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,39
Lansoprazolom	Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990064076	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	14,44	19,29	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,37
Pantoprazolom	Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990621026	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,83	12,79	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,83
Pantoprazolom	Anesteloc, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990621040	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	15,12	20,01	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,09
Pantoprazolom	Contix, tabl. dojel., 40 mg	14 tabl. (blist.)	5909991128418	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,91	9,73	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,77
Pantoprazolom	Contix, tabl. dojel., 20 mg	14 tabl. (blist.)	5909991128814	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	3,46	4,94	3,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	2,96
Pantoprazolom	Contracid, tabl. powl. dojelitowe, 20 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990736706	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,02	11,94	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,98
Pantoprazolom	Contracid, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990736720	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	18,09	23,12	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	15,2
Pantoprazolom	Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	14 tabl. (blist.)	5909990478767	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	4,75	6,3	3,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,32
Pantoprazolom	Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478774	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,5	12,45	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,49
Pantoprazolom	Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	14 tabl. (blist.)	5909990689842	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,75	11,66	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,7

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Pantoprazolum	Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990689859	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	17,5	22,51	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,59
Pantoprazolum	Gastrostad, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990653409	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,02	9,84	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,88
Pantoprazolum	Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990653539	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	12,42	17,17	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,25
Pantoprazolum	IPP 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (blist.)	5909990085033	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,47	12,41	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,45
Pantoprazolum	IPP 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (blist.)	5909990082643	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	17,45	22,45	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	14,53
Pantoprazolum	Noacid, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645640	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,81	9,62	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,66
Pantoprazolum	Noacid, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645732	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	13,62	18,43	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,51
Pantoprazolum	Nolpaza, tabl. dojel., 20 mg	90 szt.	5909990845521	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	22,68	29,48	25,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	16,75
Pantoprazolum	Nolpaza, tabl. dojel., 40 mg	90 szt.	5909990845552	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	45,36	56,35	50,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	30,89
Pantoprazolum	Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990075003	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	7,56	10,41	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,45
Pantoprazolum	Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909990075041	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	13,12	17,91	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,99

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biocy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Pantoprazolum	Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990075089	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	15,12	20,01	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,09
Pantoprazolum	Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg	56 tabl.	5909990075126	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	26,24	33,99	31,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	18,15
Pantoprazolum	Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990892761	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,32	9,11	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,15
Pantoprazolum	Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990892853	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	12,96	17,74	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,82
Pantoprazolum	Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909991186371	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,49	14,09	14,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,05
Pantoprazolum	Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	56 tabl.	5909991186418	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	19	26,39	26,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,2
Pantoprazolum	Pamyl 20 mg, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909991046897	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	4,75	7,46	7,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,73
Pantoprazolum	Panprazox, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990817184	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	4,8	7,51	7,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,76
Pantoprazolum	Panprazox, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990817320	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,61	14,22	14,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,11
Pantoprazolum	Panrazol, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990698974	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,36	9,16	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,2
Pantoprazolum	Panrazol, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 tabl.	5909990698981	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	12,8	17,57	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,65

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biocy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Pantoprazolum	Panrazol, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990699209	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	13,62	18,43	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,51
Pantoprazolum	Pantogen 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990780549	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	5,83	8,59	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,63
Pantoprazolum	Pantogen 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990780587	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	11,66	16,37	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,45
Pantoprazolum	Pantopraz 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990889167	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	15,12	20,01	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,09
Pantoprazolum	Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990943890	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,88	9,7	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,74
Pantoprazolum	Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg	56 szt.	5909990943944	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	14,04	18,87	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,95
Pantoprazolum	Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990944095	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	13,76	18,58	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,66
Pantoprazolum	Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	5909990944125	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	28,08	35,92	31,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	20,08
Pantoprazolum	Pantoprazole Arrow, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990867066	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	10,37	15,02	15,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,51
Pantoprazolum	Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990793907	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	5,72	8,47	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,51
Pantoprazolum	Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990794188	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,61	14,22	14,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,11

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień złożenia wniosku

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Pantoprazolum	Pantoprazole Genoptim, tabl. dojelitowe, 40 mg	28 tabl.	5909991035631	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	10,27	14,91	14,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,46
Pantoprazolum	Panzol, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990652334	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,36	11,25	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,29
Pantoprazolum	Panzol, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990652372	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	16,85	21,82	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,9
Pantoprazolum	Panzol, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 tabl.	5909991069681	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	9,72	14,34	14,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,17
Pantoprazolum	Ranloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990730100	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	6,85	9,66	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,7
Pantoprazolum	Ranloc, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990730179	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	13,69	18,5	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,58
Pantoprazolum	Xotepic, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990059546	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	8,1	10,98	7,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,02
Pantoprazolum	Xotepic, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990059591	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	16,2	21,14	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,22

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Omeprazol	Wybrane 3 inhibitory pomp protonowych są: - obecnie refundowane w Polsce w populacji docelowej, - mają wskazania zbliżone do wnioskowanych dla ezomeprazolu („wyjątek stanowi wskazanie związane z długotrwałym leczeniem po terapii dożylną, które nie ma odpowiednika wśród innych PPI (...); - IPP są to najskuteczniejsze leki i stanowią leki pierwszego wyboru, zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego.	<u>Wybór zasadny</u> , leki te należą do grupy IPP (podobnie jak ezomeprazol) i są wskazywane jako leki pierwszego wyboru przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dla wnioskowanych wskazań. Ponadto zgodnie z nadesłanymi opiniami ekspertów klinicznych są to leki stosowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach, a najczęściej stosowany jest omeprazol i pantoprazol (wg. opinii ██████████). Ponadto ekspert ten wskazał, iż technologią, która może być zastąpiona przez ezomeprazol są inne leki z grupy IPP.
Lanzoprazol		
Pantoprazol		

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy wskazano następujące opracowania wtórne, które określone zostały jako spełniające kryteria przeglądu systematycznego:

- 3 opracowania dotyczące stosowania ezomeprazolu w eradykacji *H. pylori*: Wang 2006, Gisbert 2004, Vergara 2003;
- 8 opracowań dotyczących zastosowania ezomeprazolu w GERD: Edwards 2009, Kalaitzakis 2007, Gralnek 2006, Edwards 2006, Vakil 2003, Raghunath 2003, Edwards 2002, Edwards 2001;
- 1 opracowanie wtórne dotyczące stosowania leku w GERD, chorobie wrzodowej i eradykacji *H. Pylori*: Klok 2003;
- 1 publikację dotyczącą GERD, choroby wrzodowej, eradykacji *H. pylori* oraz zespołu Zollingera-Ellisona: McKeage 2008.

Przeprowadzone przez Agencję w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library kontrolne wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, oprócz wskazanych w analizie wnioskodawcy, wskazało publikację McNicholl 2012, w której przedstawiono metaanalizę randomizowanych badań z grupą kontrolną porównujących stosowanie ezomeprazolu z innymi PPI w leczeniu zakażenia *H. pylori*.

W poniższym zestawieniu nie uwzględniono dwóch publikacji wskazanych w analizie wnioskodawcy: Vergara 2003 oraz Raghunath 2003. Powodem, dla którego nie uwzględniono publikacji Vergara 2003 był fakt, że ezomeprazol stosowany był z innym niż wskazany we wniosku zestawem antybiotyków. Publikacja Raghunath 2003 nie została uwzględniona, gdyż w rzeczywistości nie ma ona znamion przeglądu systematycznego: jak podaje autor – do przeglądu zostały włączone dodatkowe badania wybrane na podstawie „znajomości tematu przez autora”, a nie na podstawie konkretnie sprecyzowanych kryteriów selekcji.

Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych przeglądów systematycznych:

Eradykacja *H. pylori*

Prawie wszystkie – poza Klok 2003 - zidentyfikowane niezależne przeglądy wskazują na większą skuteczność EZO w porównaniu z innymi PPI w eradykacji *H. pylori*. W przypadku badań Wang 2006 oraz Gisbert 2004 różnica ta jest niewielka lub nieistotna statystycznie, gdy zostaną uwzględnione jedynie badania wysokiej jakości. Jednakże, nieuwzględniona w analizie wnioskodawcy, najbardziej aktualna publikacja McNicholl 2012 wskazuje na wyższość EZO nad innymi PPI zwłaszcza, gdy zostanie uwzględniona subpopulacja pacjentów przyjmująca EZO 40 mg dziennie.

GERD

Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne porównujące terapię EZO z leczeniem innymi PPI zgodnie wskazują na nieznacznie większą skuteczność kliniczną EZO. Różnica ta jest najbardziej widoczna dla porównania EZO 40 mg vs OME 20 mg (Edwards 2009, Klok 2003, Edwards 2001), co może sugerować wpływ wielkości dawki na efekt terapeutyczny (Klok 2003). W jednym z badań, w którym oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych wskazano, że częstość występowania bólów głowy jest większa u pacjentów przyjmujących EZO, choć ogólna liczba zdarzeń niepożądanych jest podobna.

Wrzody

Odnaleziono dwa niezależne przeglądy wtórne, które mówią o skuteczności EZO w leczeniu wrzodów trawiennych. W badaniu *Klok 2003* wskazuje się na brak wyższości jakiegokolwiek terapii PPI; *McKeage 2008* donosi o wyższości EZO nad PLC. Żadna z wymienionych publikacji nie wskazuje na wyższość EZO nad inną terapią PPI.

Zespół Zollingera-Ellisona

Odnalezione przeglądy wtórne zawierają niewiele danych na temat skuteczności EZO w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona. Wniosek autora publikacji *McKeage 2008*, w której odnaleziono jedno badanie dotyczące stosowanie EZO w tej chorobie mówi, że lek ten efektywnie leczył pacjentów. Przywołana jest publikacja, w której EZO stosowany w większych dawkach 40 mg (2, 3 lub 4 razy na dobę) skutecznie kontrolował wydzielanie kwasu żołądkowego u 90% (19/21) pacjentów.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną EZOu we wnioskowanych wskazaniach (GERD, eradykacja *H. pylori*, choroba wrzodowa związana z przyjmowaniem NLPZ, zespół Zollingera-Ellisona)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Eradykacja <i>H. pylori</i>			
<p>McNicholl 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> badanie finansowane przez Instituto de Salud Carlos III; nie było finansowania przez przemysł farmaceutyczny</p> <p>Publikacja NIEUWZGLĘDNIONA w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie metaanalizy badań porównujących rabeprazol lub EZO ze sobą lub z innymi PPI w eradykacji <i>H. pylori</i></p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2011 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci poddani eradykacji <i>H. pylori</i> EZO lub rabeprazolem w połączeniu z dwoma antybiotykami</p> <p>Interwencja: EZO / raboprazol</p> <p>Komparatory: OME, LAN, PAN</p> <p>Punkty końcowe: eradykacja stwierdzona przynajmniej 4 tygodnie po zakończeniu terapii</p> <p>Metodyka: metaanaliza RCT</p> <p>Inne: brak wzmianki o ograniczeniach ze względu na język publikacji</p>	<p>Włączone badania: 35 badań, z czego w 12 porównywano EZO z PPI „pierwszej generacji” (OME, PAN lub LAN)</p> <p>Kluczowe wyniki: EZO vs. PPI pierwszej generacji: OR=1,32 (95%CI: 1,01;1,73). Stwierdzono homogeniczność po wykluczeniu dwóch badań, a metaanaliza bez tych 2 badań wskazała OR=1,52 (95%CI:1,19-1,95). - Subanaliza ze względu na dawkę: EZO 20 mg: OR=1,04 (95%CI: 0,80;1,35) EZO 40 mg: OR=2,27 (95%CI: 1,07; 4,82) – wysoka heterogeniczność</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: EZO wykazuje się lepszym odsetkiem eradykacji <i>H. pylori</i> względem PPI pierwszej generacji, zwłaszcza w dawce 40mg.</p>
<p>Wang 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Porównanie potrójnej terapii opartej na EZO z alternatywnymi terapiami opartymi na innych inhibitorach grup protonowych w skuteczności eradykacji <i>H. pylori</i></p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2000-2005</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobami wrzodów trawiennych lub bez wrzodów ze zdiagnozowanym zakażeniem <i>H. pylori</i></p> <p>Interwencja: EZO z klarytromycyną i amoksycyliną/metronidazolem</p> <p>Komparatory: OME z klarytromycyną i amoksycyliną/metronidazolem. W jednym badaniu zamiast OME stosowano PAN</p> <p>Punkty końcowe: eradykacja <i>H. pylori</i></p> <p>Metodyka: Metaanaliza RCT</p> <p>Inne: brak ograniczeń ze względu na język. Przeszukiwano również chińskie bazy danych.</p>	<p>Włączone badania: 11 badań RCT, z czego 6 wysokiej jakości (Jadad \geq 3)</p> <p>Kluczowe wyniki: Wzrost skuteczności eradykacji terapią EZO w porównaniu do innych terapii: OR= 1,38 (95% CI: 1,09-1,75) Badania wysokiej jakości nie wykazały statystycznie istotnej różnicy: OR= 1,17 (95%CI: 0,89; 1,54), p=0,25</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia oparta na EZO może być tak efektywna jak terapia z zastosowaniem OME.</p>
<p>Gisbert 2004</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie przeglądu systematycznego efektywności klinicznej bazujących na EZOu terapii, stosowanych w eradykacji <i>H. pylori</i> oraz przeprowadzenie metaanalizy porównującej efektywność eksperymentalną EZO z innymi PPI stosowanymi z antybiotykami</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Cochrane (do 2003), Medline (1966-2003), EMBASE (1988-2003) i CINAHL (1982-2003)</p>	<p>Populacja: Wykluczeni zostali pacjenci przyjmujący leki po niepowodzeniu wcześniejszej eradykacji.</p> <p>Interwencja: EZO w skojarzeniu z klarytromycyną i amoksycyliną (1 badanie z metronidazolem zamiast amoksycykliny, a jedno ty ko z klarytromycyną)</p> <p>Komparatory: inne leki PPI skojarzone z odpowiednimi antybiotykami</p> <p>Punkty końcowe: eradykacja <i>H. pylori</i></p> <p>Metodyka: Metaanaliza RCT</p> <p>Inne: brak ograniczeń ze względu na język</p>	<p>Włączone badania: 4 badania</p> <p>Kluczowe wyniki: EZO vs OME: OR=1,19 (95%CI: 0,81;1,74). Gdy uwzględniono jedynie badania wysokiej wiarygodności, tj. Jadad \geq 3, OR wyniósł 1,08 (95%CI: 0,4;1,47)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: terapia EZO posiada porównywalną efektywność kliniczną do terapii OME w eradykacji <i>H. pylori</i></p>
<p>Vergara 2003</p>	<p>Zdaniem analityków AOTMITIT przegląd ten nie powinien zostać uwzględniony, gdyż terapia antybiotykowa przyjmowana razem z EZOem różni się od tej wskazanej w ChPL, tj. w badaniu testowana jest amoksycyklina LUB klarytromycynę i metronidazol lub tyndazol, a w ChPL mówią o amoksycyklinie i klarytromycynie!</p>		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy			
GERD			
<p>Edwards 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności EZO 40 mg vs inne PPI w zarejestrowanych dawkach, w leczeniu ciężkiej postaci nadżerkowego zapalenia przełyku</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2008 r.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z ciężką postacią nadżerkowego zapalenia przełyku</p> <p>Interwencja: OME 20 mg</p> <p>Komparatory: EZO 40 mg, LAN 30 mg i 40 mg, PAN 40 mg oraz rabeprazol 20 mg</p> <p>Punkty końcowe: potwierdzone endoskopowo wyleczenie po 4 i 8 tyg.</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 12 badań</p> <p>Kluczowe wyniki: EZO 40 mg v OME 20 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - po 4 tyg.: OR=1,84 (95%CrI: 1,50;1,22) - po 8 tyg.: OR=1,91 (95%CrI: 1,13;2,88) - Inne PPI nie wykazały znacząco większego odsetka wyzdrowień niż OME 20 mg <p>Wnioski autorów przeglądu: EZO 40 mg ma przewagę nad innymi lekami z grupy PPI w leczeniu ciężkiej postaci nadżerkowego zapalenia przełyku</p>
<p>Kalaizakis 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: aktualizacja danych dotyczących skuteczności eksperymentalnej EZO w ograniczeniu wydzielania kwasu w ostrym i podtrzymującym leczeniu nadżerkowej i nie nadżerkowej postaci GERD</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2000-2006</p>	<p>Populacja: pacjenci z GERD</p> <p>Interwencja: EZO</p> <p>Komparatory: inne PPI</p> <p>Punkty końcowe: odsetek wyzdrowień</p> <p>Metodyka: systematyczne wyszukiwanie RCT i badań wtórnych w bazie PubMed</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT dotyczących leczenia nadżerkowego GERD i 3 dotyczące zapobiegawczego leczenia GERD i 3 w nie nadżerkowej postaci GERD</p> <p>Kluczowe wyniki: EZO 40 mg jest skuteczniejszy w leczeniu GERD w porównaniu z OME 20 mg, LAN 30 mg i PAN 40 mg. EZO 20 mg jest również skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotom GERD w porównaniu do LAN 15 mg i PAN 20 mg. EZO 20 mg jest porównywalnie skuteczny do OME 20 mg oraz PAN 20 mg w leczeniu nie nadżerkowej postaci GERD</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: trudno ocenić na ile wymienione wyżej różnice istotne statystycznie na korzyść EZO są istotne z punktu widzenia kliniki</p>
<p>Gralnek 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności praktycznej EZO z innymi PPI w leczeniu nadżerkowej postaci zapalenia przełyku</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1995-2005</p>	<p>Populacja: pacjenci z nadżerkowym zapaleniem przełyku i GERD</p> <p>Interwencja: EZO</p> <p>Komparatory: inne PPI</p> <p>Punkty końcowe: odsetek wyzdrowień, ustąpienie objawów, wystąpienie zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: metaanaliza RCT</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 10 badań włączonych do metaanalizy</p> <p>Kluczowe wyniki: Leczenie nadżerkowej postaci zapalenia przełyku: EZO jest skuteczniejszy w porównaniu do pozostałych PPI: w 4 tyg. RR=1,10 (95%CI: 1,05; 1,15), a w 8 tyg. obserwacji: RR=1,05 (95%CI: 1,02;1,08)</p> <p>Ustąpienie objawów GERD: EZO po 4 tyg. jest skuteczniejszy w porównaniu do pozostałych PPI: RR=1,08 (95%CI: 1,05;1,11)</p> <p>Zdarzenia niepożądane: 22% wzrost występowania bólu głowy w porównaniu do innych PPI u pacjentów stosujących EZO: RR=1,22 (95%CI: 1,03; 1,44), ale brak różnicy w częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: EZO wykazuje statystycznie istotną, lecz niewielką klinicznie korzyść w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku. Korzyść kliniczna EZO wydaje się być do pominięcia w łagodnych postaciach nadżerkowego zapalenia przełyku, ale może być ważna w cięższych jej postaciach.</p>
<p>Edwards 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności EZO z innymi zarejestrowanymi lekami z grupy PPI w leczeniu GERD</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lutego 2005 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z GERD</p> <p>Interwencja: EZO 40 mg</p> <p>Komparatory: LAN 30 mg, OME 20 mg, PAN 40 mg oraz rabeprazol 20 mg</p> <p>Punkty końcowe: potwierdzone endoskopowo wyleczenie po 4 i 8 tyg.</p> <p>Metodyka: metaanaliza RCT</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 6 badań</p> <p>Kluczowe wyniki: Porównywane PPI mają niższą skuteczność, zarówno w 4 tyg. obserwacji: RR=0,92 (95%CI: 0,90; 0,94), jak i w 8 tyg. RR=0,95 (95%CI: 0,94; 0,97)</p> <p>Porównanie poszczególnych PPI wykazało, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAN ma niższą skuteczność w 4 tyg. obserwacji RR=0,95 (95%CI: 0,95; 0,98), a w 8 tyg. obserwacji RR=0,96 (95%CI: 0,94;0,99); - OME ma niższą skuteczność w 4 tyg. obserwacji RR=0,88 (95%CI: 0,85; 0,91), a w 8 tyg. RR=0,93 (95%CI: 0,91;0,95); - PAN ma niższą skuteczność w 4 tyg. obserwacji RR=0,93 (95%CI: 0,89; 0,96), a w 8

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																		
			tyg. obserwacji RR=0,97 (95%CI: 0,95;1,00); Wnioski autorów przeglądu: EZO wykazuje wyższy odsetek wyleczeń w porównaniu do standardowych dawek innych PPI																																		
Vakil 2003 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy	Cel: znalezienie dowodów na różnice w wynikach zdrowotnych pomiędzy 5 lekami z grupy PPI (LAN, rabeprazol, OME, PAN, EZO) oraz różnic spowodowanych przyjmowaniem mniejszej dawki w leczeniu GERD oraz wrzodów trawiennych Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1988 – 2002. Wyszukiwanie przeprowadzono w dwóch bazach: MEDLINE i PUBMED	Populacja: pacjenci z GERD i chorobą wrzodową Interwencja: EZO Komparatory: LAN, rabeprazol, OME, PAN Punkty końcowe: wyleczenie zapalenia przełyku, wrzodów dwunastnicy lub wrzodów żołądka, ustąpienie objawów Metodyka: badania z grupą kontrolną i randomizacją porównujące bezpośrednio 2 lub więcej leków z grupy PPIs lub ich dawki; ≥3 pkt. w skali Jadad Inne: publikacje jedynie w j. angielskim	Włączone badania: 32 badania, z czego 6 dotyczy EZO Kluczowe wyniki: w 2 cytowanych badaniach EZO 40 mg okazał się lepszy od OME 20 mg w leczeniu zapalenia przełyku oraz czasu do ustąpienia zgagi (94,1% vs 93,7%, p<0,05 i 93,7% vs 84,2%, p<0,001). W jednym badaniu EZO 40 mg wykazał wyższość nad LAN30 mg (92,6% vs 88,8%, p=0,0001) w leczeniu zapalenia przełyku oraz czasu do ustąpienia zgagi. Jedno badanie wykazało wyższość EZO 20 mg nad LAN 15 mg w terapii podtrzymującej leczenie zapalenia przełyku. W analizie brak jest syntezy przedstawionych wyników w postaci statystyk porównawczych. Wnioski autorów przeglądu: W leczeniu GERD, EZO jest bardziej skuteczny od LAN oraz OME, a w leczeniu podtrzymującym od LAN.																																		
Edwards 2002 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy (opisana na podstawie abstraktu)	Cel: porównanie skuteczności eksperymentalnej LAN z innymi PPI w leczeniu podtrzymującym GERD Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2001 r.	Populacja: pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące powyżej 6 i/lub 12 mies. Interwencja: LAN Komparatory: EZO Punkty końcowe: remisja choroby Metodyka: metaanaliza RCT	Włączone badania: jedno badanie porównujące LAN vs EZO 20 mg Kluczowe wyniki: EZO 20mg vs LAN 15 mg: RR=1,09 (95%CI:1,02;1,17) Wnioski autorów przeglądu: EZO 20 mg okazał się statystycznie istotnie bardziej skuteczny od LAN 15 mg Komentarz AOTMIT: Wyniki dotyczące EZO uzyskano na podstawie jednego badania. CRD wskazuje na ograniczenia mogące mieć wpływ na obniżenie wiarygodności publikacji.																																		
Edwards 2001 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy	Cel: Porównanie (pośrednie – poprzez OME) skuteczności EZO z zalecanymi dawkami PPI w leczeniu GERD Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2000 r.	Populacja: pacjenci z GERD Interwencja: OME 20 mg Komparatory: EZO 40 mg, LAN 30 mg, PAN 40 mg, rabeprazol 20 mg Punkty końcowe: potwierdzone endoskopowo wyleczenie po 4 i 8 tyg. Metodyka: przegląd systematyczny RCT, metaanaliza, porównanie pośrednie poprzez OME Inne: uwzględniono tylko badania <i>intention-to-treat</i>	Włączone badania: 12 badań Kluczowe wyniki: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Po 4 tyg.</th> <th colspan="2">Po 8 tyg.</th> </tr> <tr> <th>RR</th> <th>Zakres 95%CI</th> <th>RR</th> <th>Zakres 95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPI vs omeprazol 20 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EZO 40 mg</td> <td>1,14</td> <td>1,10-1,18</td> <td>1,08</td> <td>1,05-1,10</td> </tr> <tr> <td>LAN 30 mg</td> <td>1,02</td> <td>0,97-1,08</td> <td>1,01</td> <td>0,97-1,06</td> </tr> <tr> <td>PAN 40 mg</td> <td>0,99</td> <td>0,91-1,07</td> <td>0,98</td> <td>0,93-1,04</td> </tr> <tr> <td>rabeprazol 20 mg</td> <td>1,00</td> <td>0,87-1,14</td> <td>0,98</td> <td>0,91-1,05</td> </tr> </tbody> </table> Wnioski autorów przeglądu: - EZO ma wyższą skuteczność w zakresie leczenia objawów GERD w porównaniu do OME zarówno w 4 jak i w 8 tyg. obserwacji - inne porównywane PPI nie wykazały wyższości terapeutycznej nad OME		Po 4 tyg.		Po 8 tyg.		RR	Zakres 95%CI	RR	Zakres 95%CI	PPI vs omeprazol 20 mg					EZO 40 mg	1,14	1,10-1,18	1,08	1,05-1,10	LAN 30 mg	1,02	0,97-1,08	1,01	0,97-1,06	PAN 40 mg	0,99	0,91-1,07	0,98	0,93-1,04	rabeprazol 20 mg	1,00	0,87-1,14	0,98	0,91-1,05
	Po 4 tyg.		Po 8 tyg.																																		
	RR	Zakres 95%CI	RR	Zakres 95%CI																																	
PPI vs omeprazol 20 mg																																					
EZO 40 mg	1,14	1,10-1,18	1,08	1,05-1,10																																	
LAN 30 mg	1,02	0,97-1,08	1,01	0,97-1,06																																	
PAN 40 mg	0,99	0,91-1,07	0,98	0,93-1,04																																	
rabeprazol 20 mg	1,00	0,87-1,14	0,98	0,91-1,05																																	
GERD, choroba wrzodowa, eradykacja <i>H. pylori</i>																																					
Klok 2003 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy	Cel: Zbadać, czy istnieją kliniczne różnice pomiędzy PPI Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline: 1985-2002 EMBASE: 1985-2002	Populacja: Pacjenci z GERD, wrzodami lub u których przeprowadzano eradykację <i>H. pylori</i> . Wykluczono badania dotyczące zawężonej populacji, np. ty ko osoby starsze. Interwencja: EZO Komparatory: LAN, OME, PAN, rabeprazol Punkty końcowe: obecność GERD i wrzodów trawiennych potwierdzona endoskopowo; eradykacja <i>H. pylori</i> Metodyka: badania prospektywne z randomizacją	Włączone badania: 41 badań, z czego 16 dotyczyło GERD, 9 wrzodów trawiennych, a 16 eradykacji <i>H. pylori</i> Kluczowe wyniki: GERD: EZO 40 mg vs OME 20 mg: RR=1,18 (95%CI: 1,14; 1,23). Brak istotnych różnic w pozostałych porównaniach. Wrzody: PAN 40 mg vs OME 20 mg: RR=1,07 (95%CI:1,02; 1,13). Brak istotnych różnic w pozostałych porównaniach. Eradykacja <i>H. pylori</i> : brak różnic.																																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Cochrane: cały okres (tj. nie później niż do początku 2003 r. – praca przyjęta do publikacji 04.02.2003)	Inne: publikacje w j. angielskim, niemieckim, francuskim i holenderskim	Wnioski autorów przeglądu: Obie z odnalezionych istotnych statystycznie różnic dotyczyły korzyści u pacjentów stosujących większą dawkę leku. Różnica terapeutyczna może więc zależeć od dawki, a nie od rodzaju pompy protonowej. Rozważając przepisywanie PPI powinno się rozpatrywać argumenty inne niż kliniczne, jak np. farmakoekonomiczne.
GERD, choroba wrzodowa (związana z przyjmowaniem NLPZ). Eradykacja <i>H. pylori</i>, zespół Zollingera-Ellisona			
<p>McKeage 2008</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p>Publikacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Przeprowadzić przegląd literatury dotyczący stosowania EZO w chorobach związanych z zaburzeniem wydzielania kwasu żołądkowego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1980 do 27.05.2008 r.</p>	<p>Populacja: Dorośli (>18 lat) pacjenci z GERD, infekcją <i>H. pylori</i>, wrzodami związanymi z NLPZ oraz chorobą Zollingera-Ellisona</p> <p>Interwencja: EZO</p> <p>Komparatory: inne PPI</p> <p>Punkty końcowe: potwierdzone endoskopowo wyleczenie GERD, eradykacja <i>H. pylori</i>; choroba Zollingera-Ellisona: wydajność wytwarzania kwasu żołądkowego</p> <p>Metodyka: preferowane były duże badania z odpowiednio dobraną grupą kontrolną i odpowiednimi metodami statystycznymi</p> <p>Inne: brak ograniczeń ze względu na język</p>	<p>Włączone badania: 10 badań dot. leczenia nadżerek w przebiegu GERD, 4 dot. leczenia podtrzymującego mającego na celu zapobieganie nawrotom zapalenia, 5 badań dot. leczenia objawowego oraz 3 dot. fazy podtrzymującej u pacjentów z wyleconą nie nadżerkową chorobą refluksową, 4 badania dot. łagodzenia objawów GERD u pacjentów przyjmujących NLPZ, 2 badania dot. leczenia wrzodów u pacjentów przyjmujących NLPZ, 3 badania dot. zapobiegania powstawania wrzodów u pacjentów przyjmujących NLPZ, 10 badań dot. eradykacji <i>H. pylori</i>, 1 badanie dot. zespołu Zollingera-Ellisona oraz 2 badania dot. dyspepsji.</p> <p>Kluczowe wyniki: EZO 40 mg demonstruje większą antywydzielniczą aktywność niż pozostałe PPI. W leczeniu GERD posiada podobną lub lepszą efektywność eksperymentalną niż inne PPI. U pacjentów wymagających terapii NLPZ okazał się lepszy niż PLC w zapobieganiu pojawianiu się wrzodów.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: skuteczność eksperymentalna EZO w leczeniu GERD oraz eradykacji <i>H. pylori</i> jest niekwestionowana, a zebrane dane popierają jego stosowanie w chorobie Zollingera-Ellisona oraz w chorobach wrzodowych związanych ze stosowaniem NLPZ.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach weryfikacji AKL wnioskodawcy przeprowadzono dnia 25.11.2014 r. kontrolne wyszukiwanie w bazach danych PubMed, EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem, zaimplementowanych w bazach danych słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji. W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów publikacji nie odnaleziono nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy badań pierwotnych, spełniających przyjęte kryteria włączenia (w tym opublikowanych po dacie złożenia wniosku, a przed przeprowadzonym wyszukiwaniem weryfikacyjnym).

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: PubMed, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo przeszukano bazę Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (ang. *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*) oraz rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>. Przeszukano również bibliografię odnalezionych prac przeglądowych i pierwotnych pod kontem kontrolowanych badań klinicznych. Wyszukiwanie Wnioskodawcy było ostatni raz aktualizowane 24.07.2014 r.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano, podobnie jak w trakcie wyszukiwania opracowań wtórnych, hasła odnoszące się do wnioskowanej technologii medycznej. W strategii nie uwzględniono haseł odnoszących się do wnioskowanego wskazania (wynikało to prawdopodobnie z faktu, iż wniosek refundacyjny dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań). Nie były także stosowane ograniczenia dotyczące: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych oraz typu badania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących języka publikacji. Dzięki temu strategia umożliwiła wykonanie jak najszerszego wyszukiwania i charakteryzowała się wysoką czułością. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie przyjętych przez Wnioskodawcę kryteriów włączenia na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę dokonano selekcji badań pierwotnych opartej na predefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli. Analitycy AOTMIT nie zgłaszają uwag do zastosowanych kryteriów selekcji badań.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z problemami zdrowotnymi obejmującymi wszystkie zarejestrowane wskazania esomeprazolu.	Publikacje dotyczące badań na zdrowych ochotnikach lub z innym wskazaniem (w tym dyspepsja w innym kodzie ICD-10 niż GERD); Populacja azjatycka (inny metabolizm analizowanych leków);
Interwencja	Esomeprazol (dawkowany zgodnie z ChPL), w przypadku eradykacji <i>H.pylori</i> w połączeniu z antybiotykami.	Inne dawkowanie lub czas leczenia niż w ChPL; Badania, w których jedną z interwencji był klopidogrel; Badania w których występowała niesymetryczność terapii;
Komparatory	omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, placebo (na użytek porównania pośredniego) – dla wskazań w których nie zidentyfikowano badań porównujących ezomeprazol z aktywnymi komparatorami	Inne dawkowanie lub czas leczenia niż w ChPL;
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku; wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo; opanowanie zgagi; ustąpienie objawów; 	Publikacje oceniające wyłącznie objawy pozaprzełykowe GERD, takie jak astma, kaszel, refluks krtańowy, zapalenie krtań itp., którym nie towarzyszą objawy przełykowe.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku: <ul style="list-style-type: none"> • remisja pod wpływem leczenia; • ustąpienie objawów; Choroba refluksowa przełyku: <ul style="list-style-type: none"> • czas do opanowania objawów; • opanowanie zgagi; Eradykacja <i>H. pylori</i> : <ul style="list-style-type: none"> • eradykacja zakażenia; Zapobieganie chorobie wrzodowej powiązanej ze stosowaniem NLPZ: <ul style="list-style-type: none"> • powstawanie wrzodów trawiennych; • ustąpienie objawów; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poszczególne zdarzenia niepożądane; 	
Typ badań	Badania prospektywne, kontrolowane, z randomizacją (niezależnie od zaślepienia)	Badania bez randomizacji luz z pseudorandomizacją. Badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne); Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; Abstrakty konferencyjne, nie w formie pełnej publikacji; Badania retrospektywne, analizy post-hoc;
Inne kryteria	Język polski lub angielski	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne, odnalezione w wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu literatury (przeszukiwanie aktualne na dzień: 24.07.14 r.):

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 6 badań klinicznych (EXPO- Labenz 2005b, Glatzel 2006, Bardhan 2007, Gillessen 2004, Vcev 2006, Scholten 2003),
 - ezomeprazol vs omeprazol: 3 badania kliniczne (Kahrillas 2000, Richter 2001, Schmitt 2006),
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 3 badania kliniczne (Castell 2002, Fennerty 2005, Howden 2002),
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 3 badania kliniczne (EXPO- Labenz 2005a, EMANCIPATE, Scholten 2007),
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 2 badania kliniczne (METROPOLE, Devault 2006),
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 1 badanie kliniczne (Monnikes 2005),
 - ezomeprazol vs omeprazol: 2 badania kliniczne (Armstrong 2004).
- do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezomeprazolu w eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*: 3 badania kliniczne, w których EZO i OME były stosowane przez 7 dni w dawce 20 mg 2x/dobę razem z dwoma antybiotykami (amoksyliną i klawerytromycyną) w dawkach zgodnych z ChPL *Helides*: Subei 2007, Tulassay 2001, Veldhuyzen 2000;
- do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania EZO w profilaktyce choroby wrzodowej związanej z długotrwałym stosowaniem NLPZ: 4 badania dla porównania EZO vs PLC, opisane w 2 publikacjach: Scheiman 2006 (opisującą badania VENUS i PLUTO), Hawkey 2007 (opisującą badania NASA 2 i SPACE 2) oraz 3 badania porównujące OME vs PLC: Ekstrom 1996,

Hawkey 1998 i *Cullen 1998*. Dodatkowo włączono jeszcze 2 badania porównujące EZO vs PLC, przeprowadzone w grupie chorych, stosujących długookresowo kwas acetylosalicylowy (ASA): *Yeomans 2008* i *Scheiman 2011*.

W poniższej tabeli opisano szczegółowo jedynie te badania, które zostały włączone w wyniku systematycznego przeglądu wnioskodawcy oraz posłużyły do przeprowadzenia analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezomeprazolu. Szczegółowy opis pozostałych badań znajduje się w Analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy, zaś w treści AWA przedstawiono jedynie skrócony opis ich metodyki. W AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stosowania ezomeprazolu we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku				
Ezomeprazol vs pantoprazol				
<p>EXPO (Labenz 2005b- publikacja główna, Edwards 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D (Szwecja)</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 263 ośrodki w 14 krajach,</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- typ badania: RCT,</p> <p>- randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne,</p> <p>- okres obserwacji: 8 tyg.,</p> <p>- typ hipotezy: b.d.</p>	<p>- ezomeprazol: 40 mg 1x dziennie,</p> <p>- pantoprazol: 40 mg 1x dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzone endoskopowo nadżerkowe zapalenie przełyku (EE, ang. <i>erosive esophagitis</i>), ocenione według skali LA (stopień A-D) w przeciągu 7 dni przed włączeniem do badania, - występowanie objawów GERD w przeciągu ≥ 6 mies. bezpośrednio przed włączeniem do badania, - występowanie zgagi przez ≥ 4 dni w przeciągu 7 dni przed włączeniem do badania, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne znaczące zaburzenia górnej części przewodu pokarmowego (w tym zespół Zollingera- Ellisona, wrzód żołądka lub dwunastnicy, zwężenie przełyku, przełyk Barretta), - stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania (w tym NLPZ), - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodzony (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - nadużywanie leków lub alkoholu, - stosowanie PPI w przeciągu 2 tyg. od pierwszej endoskopii; <p><u>Liczebność grup:</u> 3170 pacjentów, w tym 3151 włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazol: 1562 - populacja pantoprazol: 1589 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z potwierdzonym endoskopowo wyleczonym EE, po 8 tyg. leczenia, przy wykorzystaniu analizy <i>life table estimates</i>; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z wyleczonym EE po 8 tyg. leczenia, przy uwzględnieniu stopnia zaawansowania choroby w momencie włączenia do badania (wg skali LA), przy wykorzystaniu analizy <i>life table estimates</i>, - odsetek pacjentów z wyleczonym EE po 4 tyg. leczenia, przy uwzględnieniu różnic pomiędzy badanymi grupami, - czas do trwałego opanowania zgagi, - odsetek dni wolnych od zgagi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
<p>Bardhan 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALTANA Pharma AG.</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 46 ośrodków</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- typ badania: RCT,</p> <p>- randomizacja: tak</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne,</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg.,</p> <p>- typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> (pantoprazol vs ezomeprazol);</p>	<p>- pantoprazol: 40 mg 1x dziennie,</p> <p>- ezomeprazol 40 mg 1x dziennie;</p> <p>Leczenie trwało do momentu całkowitej remisji choroby, lecz nie dłużej niż 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione w skali LA (stopień A-D); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - GERD przebiegające bez zmian zapalnych w przełyku, - inne choroby układu pokarmowego, - inne współistniejące choroby (w tym ciężka lub niestabilna postać chorób układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, endokrynologicznego, choroba nerek lub wątroby, dysfunkcje i zaburzenia układu krwiotwórczego), - otyłość (BMI, ang. <i>body mass index</i> > 35 kg/m²), - choroba nowotworowa w przeciągu ostatnich 5 lat, - tendencja do alergii na leki, - nadużywanie leków lub alkoholu w przeciągu ostatniego roku, - parametry życiowe lub laboratoryjne odbiegające od normy, - ciężkie zaburzenia psychiczne lub neurologiczne, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita remisja choroby, potwierdzona endoskopowo oraz przy użyciu formularza ReQuest; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita remisja choroby po 4 i 8 tyg. leczenia, - odsetek pacjentów wyleczonych po 4, 8 i 12 tyg. – potwierdzone endoskopowo, - opanowanie/nasilenie objawów choroby, ocenione przy użyciu formularza ReQuest, - całkowita remisja choroby po 4, 8 i 12 tyg., - odsetek pacjentów wyleczonych (potwierdzone endoskopowo), - zmniejszenie odczuwania objawów choroby-uwzględniając zakażenie pacjentów <i>H. pylori</i> w

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - stosowanie PPI lub innych środków zobojętniających w przeciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie, - eradykacja zakażeń <i>H. pylori</i> w okresie 28 dni poprzedzających badanie oraz w trakcie badania, - przyjmowanie glikokortykosteroidów, leków przeciwzapalnych dłużej niż przez 3 dni, w przeciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania (oprócz stosowania ASA w dawce 150 mg dziennie), - niemożność uzupełnienia formularza ReQuest; <p><u>Liczebność grup:</u> 583 pacjentów, w tym 581 włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja pantoprazol: 288 - populacja ezomeprazol: 293 	<p>grupach badanych;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
<p>Gillessen 2004 (część danych dla tego badania pochodzi z przeglądu systematycznego Edwards 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALTANA Pharma AG.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 27 ośrodków - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT, . - randomizacja: tak - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 10 tyg., - typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> pantoprazol vs ezomeprazol 	<ul style="list-style-type: none"> - pantoprazol: 40 mg 1x dziennie, - ezomeprazol: 40 mg 1x dziennie; <p>Pacjenci mogli zaprzestać leczenia w momencie, w którym endoskopowo potwierdzono wyleczenie EE, na jednej z wizyt kontrolnych, przed upływem 10 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek > 18 lat, - endoskopowo potwierdzone EE ocenione w skali LA na stopień B lub C, (typowe objawy GERD (zgaga, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej, ból przy przełykaniu); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - endoskopowo potwierdzone EE ocenione na stopień A lub D w skali LA, - wrzody trawienne i ich komplikacje, - rozległa choroba wrzodowa, z dużymi naciekami, - zwężenie odźwiernika, zespół Zollingera- Ellisona, - przebyte operacje przełyku i/lub żołądka (z wyłączeniem usunięcia wyrostka robaczkowego, cholecystektomii lub polipektomii), - skłonność do alergii, - rzadkie choroby genetyczne, - ciężkie choroby towarzyszące lub choroba nowotworowa w przeciągu ostatnich 5 lat, - ciężkie lub umiarkowane nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek lub wątroby, - parametry laboratoryjne odbiegające od normy, - nadużywanie leków lub alkoholu, - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku nie stosowania skutecznej metody antykoncepcji), - przyjmowanie glikokortykosteroidów, leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2) dłużej niż przez 3 dni, w przeciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania (oprócz stosowania ASA w dawce do 150 mg dziennie, leków antykoncepcyjnych oraz leków na choroby przewlekłe), - stosowanie PPI, antagonistów receptorów H₂ lub prokinetyków w przeciągu 14 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - endoskopowo potwierdzone wyleczenie zapalenia przełyku, oceniane na koniec badania, - endoskopowo potwierdzone wyleczenie zapalenia przełyku, oceniane w tyg. 4, 6, 8 i 10, - ustąpienie objawów związanych z GERD (oceniane w 4, 6, 8 i 10 tyg. wg skali L kerta) oraz korelacja między ustąpieniem objawów i wyleczeniem potwierdzonym endoskopowo; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość zdarzeń niepożądanych;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>dni przed rozpoczęciem badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eradykacja zakażeń <i>H. pylori</i> (przy użyciu PPI w połączeniu z antybiotykami) w okresie 28 dni przed badaniem - przyjmowanie sukralfatu i leków zobojętniających w przeciągu 3 dni przed rozpoczęcia badania, - przyjmowanie ketokonazolu podczas badania; <p><u>Liczebność grup:</u> 227 pacjentów w populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazol: 114 - populacja pantoprazol: 113 	
<p>Vcev 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 3 ośrodki w Chorwacji, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT, - randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji - zaślepienie: tak, pojedyncze, - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d.; 	<p>ezomeprazol: 40 mg 1x dziennie, pantoprazol: 40 mg 1x dziennie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z EE, - występowanie objawów GERD w przeciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - potwierdzone endoskopowo EE i ocenione wg skali LA; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne znaczące zaburzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (włączając zespół Zollingera- Ellisona, wrzód żołądka lub dwunastnicy, zwężenie przełyku, przelyk Barretta), - przyjmowanie leków, które mogą mieć wpływ na wyn k badania (w tym NLPZ), - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodzcy (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - nadużywanie leków lub alkoholu, - stosowanie PPI w czasie 4 tyg. przed pierwszą endoskopią; <p><u>Liczebność grup:</u> 180 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazol: 90 - populacja pantoprazol: 90 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek wyleczonych pacjentów po 8 tyg. leczenia, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby w momencie włączenia do badania (wg skali LA), - odsetek wyleczonych pacjentów po 4 tyg. leczenia z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby w momencie włączenia do badania (wg skali LA) - potwierdzone endoskopowo, - czas do trwałego opanowania zgagi, - odsetek dni wolnych od zgagi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
<p>Scholten 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALTANA Pharma Konstanz, Niemcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 24 ośrodki w Niemczech, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległym, - randomizacja: tak, dostępna metoda randomizacji - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 28 	<p>ezomeprazol: 40 mg 1x dziennie, pantoprazol: 40 mg 1x dziennie, Podawane w formie peletek (MUPS, ang. <i>Multiple-unit Pelle system</i>).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek > 18 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione w skali LA na stopień B lub C; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wrzód trawienny, - zespół Zollingera- Ellisona, - zwężenie odźwiernika, - przebyte operacje przełyku lub żołądka, - alergie (w szczególności na stosowane leki), - rzadkie choroby genetyczne, - ciężkie choroby współistniejące, - nadużywanie leków lub alkoholu, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena udziału typowych objawów GERD w ogólnej częstości ich występowania w ciągu 28 dni terapii, przedstawionej jako pole powierzchni pod krzywą <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opanowanie objawów związanych z GERD- oceniane przy pomocy skali Likerta, - ocena wg kwestionariusza GSRS (ang. <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>), w tym całkowite wyleczenie wg kryteriów GSRS w 28 dniu, - różnica w ilości pkt. uzyskanych w kwestionariuszu GSRS na początku i na końcu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dni, - typ hipotezy: b.d.;</p>		<p>- długotrwałe stosowanie gl kortykosteroidów systemowych, NLPZ (w tym inhibitory COX-2), PPI (z wyłączeniem niskich dziennych dawek aspiryny) w przebiegu 14 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie antagonistów receptorów H₂ lub prokinetyków w przebiegu 10 dni przed rozpoczęciem badania, - przyjmowanie leków zobojętniających w przebiegu 3 dni przed rozpoczęciem badania; <u>Liczebność grup:</u> 217 pacjentów w populacji ITT: - populacja ezomeprazol: 105 - populacja pantoprazol: 112</p>	<p>badania, - suma uzyskanych punktów w kwestionariuszu GSRs, - czas do pierwszego opanowania objawów zgagi; <u>Bezpieczeństwo:</u> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</p>
<p>Glatzel 2006 <u>Źródło finansowania:</u> ALTANA Pharma AG</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 23 ośrodki w Niemczech, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległym, - randomizacja: tak, dostępna metoda randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 35 dni, - typ hipotezy: badanie oparte na hipotezie <i>non-inferiority</i> pantoprazol względem ezomeprazol;</p>	<p>esomeprazol: 40 mg 1x dziennie, pantoprazol: 40 mg 1x dziennie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione w skali LA (stopień A-D); <u>Kryteria wyłączenia:</u> - GERD bez zmian śluzówki w obrazie endoskopowym, - inne choroby związane z nadmiernym wydzielaniem soków żołądkowych (w tym zespół Zollingera-Ellisona), - przebyta operacja antyrefluksowa, - przebyte operacje żołądka lub przełyku (wyłączając polipektomię, cholecystektomię), - obstrukcyjne zwężenie przełyku, - pierścień Schatzkiego, - uchyłki przełyku, żylaki przełyku, achalazja przełyku, przełyk Barretta, - ostre powłknię wrzodów żołądka i/lub przełyku, - zwężenie odźwiernika, - choroby zapalne jelita grubego, - inne ciężkie choroby, - nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, istotne klinicznie nieprawidłowości w czynnościach życiowych, - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - przyjmowanie PPI, antagonistów receptora H₂, prokinetyków, mizoprostolu w przebiegu 5 dni przed rozpoczęciem badania, - przyjmowanie glikokortykosteroidów, leków przeciwzapalnych przez >3 dni w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem badania, - terapia eradykacyjna <i>H. pylori</i> obejmująca stosowanie PPI w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem badania, - przyjmowanie ASA w dawkach > 150 mg/ dzień, - niemożność uzupełnienia formularza ReQuest;</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - średni wyniki wg. kwestionariusza ReQuest-GI uzyskany w przebiegu ostatnich 3 dni aktywnego leczenia, <u>Drugorzędowe:</u> - średni wyniki wg. kwestionariusza ReQuest-GI uzyskany w przebiegu ostatnich 3 dni aktywnego leczenia, z uwzględnieniem zakażenia pacjentów <i>H. pylori</i> w grupach badanych, - średni wyniki wg. kwestionariusza ReQuest-GI uzyskany w przebiegu 3 dni przed 14 dniem leczenia, - czas do pierwszego opanowania objawów, - czas do trwałego opanowania objawów, - odsetek pacjentów z nawrotem objawów po zakończeniu leczenia;</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>Liczebność grup: 561 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazol: 277 - populacja pantoprazol: 284 	
EZO vs OME				
<p>Kahrillas 2000 - publikacja główna (Johnson 2001)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca LP, PA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 140 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, - liczba ramion: 3, oceniane 2, - typ badania: RCT z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d.; 	<p>esomeprazol: 40 mg 1x dziennie- oceniane, omeprazol: 20 mg 1x dziennie- oceniane, ezomeprazol: 20 mg 1x dziennie,</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować leki zobojętniające (wodorotlenek glinu/magnezu). Endoskopowo potwierdzenie wyleczenia EE podczas wizyty w 4 tyg. zwalniało pacjenta z dalszego przyjmowania leku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzone endoskopowo EE, ocenione w skali LA (stopień A-D); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zakażenie <i>H.pylori</i>, - zaburzenia krzepnięcia, - objawy krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu 3 dni przed randomizacją, - przebyte operacje przełyku lub żołądka, - zespół Zollingera- Ellisona, - pierwotne zaburzenie motoryki przełyku oraz zwężenie przełyku, - przełyk Barretta (>3cm), - objawy nowotworu górnego odcinka układu pokarmowego, - ciężkie choroby współtowarzyszące, - okres ciąży lub laktacji, - przyjmowanie PPI w przebiegu 28 dni przed włączeniem do badania, - codzienne przyjmowanie antagonistów receptorów H₂ w przebiegu 2 tyg. przed pierwszą endoskopią, - przyjmowanie NLPZ lub innych leków, mogących wpłynąć na wynik badania (w tym diazepam, chinidyna, Dilatin, warfaryna, leki antycholinergiczne, analogi prostaglandyny lub sukralfat), - nadwrażliwość na omeprazol lub wodorotlenek glinu/magnezu; <p><u>Liczebność grup:</u> 1960 pacjentów włączonych do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja omeprazol: 650 - populacja ezomeprazol: 654 <p>Pozostali pacjenci przyjmowali ezomeprazol w dawce, która nie jest zgodna z ChPL.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE po 8 tyg.; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowite opanowanie zgagi, oceniane w 4 i 8 tyg., - ocena użycia leków zobojętniających, - odsetek dni i nocy wolnych od zgagi, - czas do pierwszego opanowania zgagi, - czas do trwałego opanowania zgagi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
<p>Richter 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca LP, PA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 163 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległymi, 	<p>esomeprazol: 40 mg 1x dziennie, omeprazol: 20 mg 1x dziennie,</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować leki zobojętniające (wodorotlenek glinu/magnezu) w ilości</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-75 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione w skali LA, - wiek pomenopauzalny lub przebyta chirurgiczna sterylizacja lub stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża, okres laktacji, - zakażenie <i>H.pylori</i>, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowite wyleczenie EE potwierdzone endoskopowo i ocenione w skali LA na „brak”, po 8 tyg. leczenia; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowite wyleczenie EE potwierdzone endoskopowo i ocenione w skali LA na „brak”, po 4 tyg. leczenia, - całkowite opanowanie zgagi w 4 i 8 tyg.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja: tak, dostępny opis randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d.; 	<p>≤6 tabl. dzien.;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia krzepnięcia, - objawy krwawienia z układu pokarmowego, - przebyte operacje przełyku lub żołądka, - zespół Zollingera- Ellisona, - pierwotne zaburzenia motoryki przełyku, zwężenie przełyku, - endoskopowo potwierdzony przełyk Barretta (>3cm), - dysplastyczne zmiany w przełyku, - wrzód żołądka lub dwunastnicy, - choroba zapalna jelit, - nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego, - niestabilna cukrzyca, - inne poważne choroby współtowarzyszące, - stosowanie PPI w przebiegu 28 dni przed momentem włączenia do badania, - codzienne przyjmowanie H₂RA w przebiegu 2 tyg. przed pierwszą endoskopią, - nadwrażliwość na ezomeprazol, omeprazol lub wodorotlenek glinu/magnezu, - wcześniejsze stosowanie ezomeprazolu, - stosowanie podczas badania: leków antycholinergicznym, leków przeciwnowotworowych, diazepamu, difenylhydantoin, H₂RA, NLPZ, PPI, prokinetyki, analogi prostaglandyn, chinidyny, salicylany (oprócz małych dawek leków przeciwzakrzepowych i. v.), steroidy, sukralfaty, warfaryna; <u>Liczebność grup:</u> 2425 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja omeprazolu: 1209 - populacja ezomeprazolu: 1216 	<p>leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do pierwszego opanowania zgagi, - odsetek dni i nocy wolnych od zgagi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość zdarzeń niepożądanych;
<p>Schmitt 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> przy współpracy z AstraZeneca, Columbia-Presbyterian Medical Center, Galen Medical Group</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 72 ośrodki, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1: 1, dostępny opis randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d. 	<p>ezomeprazol: 40 mg 1x dziennie, omeprazol: 20 mg 1x dziennie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-75 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione w skali LA w przebiegu tygodnia przed randomizacją, - wiek pomenopauzalny lub przebyta chirurgiczna sterylizacja lub stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża, okres laktacji, - zakażenie <i>H. pylori</i>, potwierdzone serologicznie, - zaburzenia krzepliwości lub objawy krwawienia z układu pokarmowego, wykryte w momencie pierwszego badania endoskopowego lub w przebiegu 3 dni przed randomizacją, - przebyte operacje przełyku lub żołądka (wyłączając operację zamykającą perforację wrzodu), - zespół Zollingera-Ellisona- obecnie lub w przebiegu ostatnich 3 miesięcy, - pierwotne zaburzenia motoryki przełyku, zwężenie przełyku, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z endoskopowo potwierdzonym całkowicie wyleczonym EE po 4-8 tyg., - czas do całkowitej remisji choroby; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek wyleczonych pacjentów po 8 tyg. z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby wg skali LA, w momencie włączenia do badania- analiza post-hoc, - opanowanie zgagi, oceniane w tyg. 4 i 8, - odsetek dni wolnych od zgagi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - inne towarzyszące poważne schorzenia, w tym nowotwór i przełyk Barretta (>3cm), - stosowanie PPI w przebiegu 28 dni przed momentem włączenia do badania oraz w trakcie niego, - przyjmowanie antagonistów receptorów H₂ w przebiegu 2 tyg. przed pierwszą endoskopią oraz w trakcie trwania badania, - wcześniejsze uczestnictwo w badaniach z użyciem ezomeprazolu lub przyjmowanie innych badanych substancji; <p><u>Liczebność grup:</u> 1148 pacjentów poddanych randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazolu: 576 - populacja omeprazolu: 572 	
EZO vs LAN				
<p>Castell 2002 - publikacja główna (Vakil 2003)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca LP, PA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 228 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1: 1, dostępny opis randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne z maskowaniem - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d.; 	<p>esomeprazol: 40 mg 1x dziennie, lansoprazol: 30 mg 1x dziennie;</p> <p>Pacjenci mogli przyjąć ≤6 tabletek leku zobojętniającego (wodorotlenek glinu/magnezu) dziennie.</p> <p>Endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE podczas wizyty w 4 tyg. zwalniało pacjenta z dalszego przyjmowania leku. W przypadku nie uzyskania odpowiedzi na leczenie, kontynuowano je, a ostateczną ocenę endoskopową wykonano po 8 tyg. od randomizacji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-75, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione wg skali LA (stopień A-D) w przebiegu tyg. przed randomizacją, - występowanie objawów zgagi przez ≥2 dni w przebiegu 7 dni przed włączeniem do badania, - wiek pomenopauzalny lub przebyta chirurgiczna sterylizacja lub stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciążą, okres laktacji, - zaburzenia krzepliwości lub objawy krwawienia z układu pokarmowego w momencie pierwszej endoskopii lub w ciągu 3 dni przed randomizacją, - przebyta operacja żołądka lub przełyku, - objawy zespołu Zollingera-Ellisona, - pierwotne zaburzenia motoryki przełyku, zwężenie przełyku, - inne towarzyszące poważne schorzenia, w tym nowotwór układu pokarmowego i przełyk Barretta (>3cm), - stosowanie PPI w przebiegu 28 dni przed momentem włączenia do badania, - codzienne przyjmowanie antagonistów receptorów H₂ w przebiegu 2 tyg. przed pierwszą endoskopią, - stosowanie leków mogących wpłynąć na wynik badania (w tym chinidyny, diazepamu, difenylhydantoiny, mefenytiny, warfaryny, leków antycholinerycznych, analogów prostaglandyny, leków przeciwnowotworowych, salicylanów [z wyłączeniem ≤165 mg dziennie w profilaktyce chorób układu krążenia]), - nadwrażliwość na którykolwiek składnik ezomeprazolu, lansoprazolu lub Gelusilu; <p><u>Liczebność grup:</u> 5241 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzone endoskopowo wyleczenie EE w 8 tyg.; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzone endoskopowo wyleczenie EE po 4 tyg. leczenia, - całkowite opanowanie zgagi, oceniane w 4 tyg., - odsetek dni i nocy wolnych od zgagi, - czas do pierwszego opanowania zgagi, - czas do trwałego opanowania zgagi; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazol: 2624 - populacja lanzoprazol: 2617 	
<p>Fennerty 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca LP, DE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 163 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, dostępny opis randomizacji, - zasłепienie: tak, podwójne z maskowaniem, - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d.; 	<p>esomeprazol: 40 mg 1x dziennie, lanzoprazol: 30 mg 1x dziennie, Pacjenci mogli przyjąć ≤6 tabletek leku zubożniającego (200 mg Gelusinu) dziennie. Endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE podczas wizyty w 4 tyg. zwalniało pacjenta z dalszego przyjmowania leku. W przypadku niewyleczenia pacjent otrzymywał lek przez kolejne 4 tyg.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-75 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione wg skali LA (stopień C, D) w przebiegu tyg. przed randomizacją, - zgaga trwająca ≥2 dni w przebiegu 7 dni przed randomizacją; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - zaburzenia krzepnięcia, objawy krwawienia z układu pokarmowego w przebiegu 3 dni przed randomizacją, - przebyta operacja przełyku lub żołądka (wyłączając operację zamykającą perforację wrzodu), - objawy zespołu Zollingera- Ellisona w przebiegu 3 mies. przed badaniem, - pierwotne zaburzenia motoryki przełyku, zwężenie przełyku, - zapalenie jelit, trzustki, - zaburzenia wchłaniania, - uogólnione krwawienia wynikające ze skazy krwotocznej, - wrzód żołądka lub dwunastnicy, - nowotwór górnego odcinka przewodu pokarmowego, - potwierdzony endoskopowo przełyk Barretta (>3cm), - znaczące zmiany dysplastyczne przełyku, - inne poważne choroby towarzyszące, - stosowanie PPI w przebiegu 28 dni przed włączeniem do badania, - codzienne stosowanie antagonistów receptorów H₂ w dawkach przekraczających standardowe, zalecane ilości, w przebiegu 3 miesięcy przed badaniem, - równoległa terapia warfaryną lub innymi antykoagulantami, - stosowanie: analogów prostaglandyny, środków przeciwnowotworowych, salicylanów (z wyłączeniem ≤165 mg dzien. w ramach profilaktyki chorób układu krążenia), prokinetyków, sukralfatów, NLPZ, fenytoiny lub tegaserodemu, - współistniejąca terapia prowadząca do eradykacji zakażenia <i>H. pylori</i> lub inna terapia, w której optymalna absorpcja zależy od obecności kwasu żołądkowego; <p><u>Liczebność grup:</u> 1001 pacjentów w populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazol: 499, - populacja lanzoprazol: 502 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE do 8 tyg.; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - endoskopowo potwierdzone wyleczenie do 4 tyg., - opanowanie zgagi, oceniane w 4 tyg., - czas do trwałego opanowania zgagi, - odsetek dni i nocy wolnych od zgagi, - odsetek wyleczonych pacjentów po 8 tyg., z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby wg skali LA, w momencie włączenia do badania, - ustąpienie objawów GERD; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
<p>Howden 2002</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, brak 	<p>esomeprazol: 40 mg 1x dziennie,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 r. ż., 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> TAP Pharmaceutical Products Inc., USA</p>	<p>danych o ilości ośrodków, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie RCT IV fazy, - randomizacja: tak, 1: 1, dostępny opis randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 8 tyg., - typ hipotezy: b.d.;</p>	<p>lanzoprazol: 30 mg 1x dziennie;</p>	<p>- endoskopowo potwierdzone EE, ocenione na stopień „2” wg klasyfikacji autorów, w przebiegu 7 dni przed rozpoczęciem badania; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wrzód żołądka lub dwunastnicy o średnicy ≥ 3mm, - współistniejąca choroba systemowa obejmująca przełyk, - przebyta radioterapia przełyku lub urazy fizykochemiczne przełyku, - objawy zespołu Zollingera- Ellisona, - żylaki przełyku, - objawowe choroby trzustki i dróg żółciowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie stawów, toczeń, nowotwory złośliwe, - parametry laboratoryjne odbiegające od normy, - nadużywanie alkoholu lub leków, - konieczność długotrwałego stosowania leków na wrzody (w tym NLPZ, kortykosteroidy systemowe lub aspiryna w dawce ≥ 325 mg/ dzień), - stosowanie PPI lub antagonistów H₂ w przebiegu odpowiednio 2 tyg. lub 1 dnia przed rozpoczęciem badania, - ciąża, okres laktacji; <u>Liczebność grup:</u> 284 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja ezomeprazol: 141 - populacja lanzoprazol: 143</p>	<p>(stopień „0” lub „1”) w tyg. 8, <u>Drugorzędowe:</u> - endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE po 4 tyg., - polepszenie stanu pacjenta o 2 stopnie w stosunku do momentu włączenia do badania, w tyg. 4 i 8, wg 5-stopniowej skali, - odsetek dni i nocy wolnych od zgagi, - nasilenie zgagi w dzień i w nocy, oceniane po 1, 3 i 7 dniach leczenia; <u>Bezpieczeństwo:</u> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych, - kontrola parametrów życiowych;</p>
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku- leczenie stałe i doraźne				
EZO vs PAN				
<p>EMANCIPATE (Goh 2007) <u>Źródło finansowania:</u> ALTANA Pharma AG.</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 133 ośrodki w 16 krajach, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie RCT składające się z 2 części: leczenia i leczenia podtrzymującego, - randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 6 mies.,</p>	<p>esomeprazol: 20 mg 1x dziennie, pantoprazol: 20 mg 1x dziennie; Leczenie stałe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r. ż., - remisja choroby potwierdzona endoskopowo wraz z brakiem objawów choroby; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zespół Zollingera-Ellisona lub inne schorzenia powodujące nadmierne wydzielanie soków żołądkowych, - zwężenie przełyku, - choroba wrzodowa o ostrych objawach lub z kompl. kacjami, - brak objawów GERD w obrazie endoskopowym, - przełyk Barretta, - ciężkie choroby, - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodzony (w przypadku nie stosowania skutecznej antykoncepcji), - leczenie zakażenia <i>H. pylori</i>, - przyjmowanie glikokortykoidów systemowych, NLPZ (włączając inhibitory COX-2), inne leki pomagające w leczeniu chorób układu trawiennego (w tym PPI,</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - całkowita remisja choroby oceniana po 6 mies. leczenia, - odsetek pacjentów z utrzymaną remisją, - ustąpienie/nasilenie objawów; <u>Bezpieczeństwo:</u> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- typ hipotezy: b.d.;</p>		<p>prokinetyki H₂RA, sukralfaty, mizoprostol), - stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce > 163 mg dziennie; <u>Liczebność grup:</u> 1303 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja ezomeprazol: 667 - populacja pantoprazol: 636</p>	
<p>EXPO (Labenz 2005a) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 263 ośrodki w 14 krajach, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie RCT składające się z 2 etapów: leczenia oraz leczenia podtrzymującego, - randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 6 mies., - typ hipotezy: b.d.;</p>	<p>esomeprazol: 20 mg 1x dziennie, pantoprazol: 20 mg 1x dziennie; Leczenie stałe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - potwierdzona endoskopowo remisja EE po 4 lub 8 tyg. leczenia, - brak objawów zgagi lub zarzucania kwaśnej treści żołądkowej, ocenionych jako stopień „2” lub „3” w przebiegu 7 dni przed włączeniem do drugiej fazy leczenia (podtrzymującej); <u>Kryteria wykluczenia:</u> - dysplazja w biopsji, w przypadku podejrzenia przełyku Barretta, - inne znaczące zaburzenia górnej części przewodu pokarmowego (w tym zespół Zollingera- Ellisona, wrzód żołądka lub dwunastnicy, zwężenie przełyku), - stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania (w tym NLPZ), - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku niestosowania odpowiednich środków antykoncepcyjnych), - nadużywanie leków lub alkoholu - stosowanie PPI w przebiegu 2 tyg. od pierwszej endoskopii <u>Liczebność grup:</u> 1569 pacjentów włączonych do populacji ITT (subpopulacja otrzymująca ten sam PPI zarówno w trakcie fazy leczenia, jak i terapii podtrzymującej- ocenianej): - populacja ezomeprazol: 772 - populacja pantoprazol: 797</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z utrzymaną remisją choroby potwierdzoną endoskopowo oraz objawowo; <u>Drugorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z utrzymaną remisją choroby, potwierdzoną endoskopowo i objawowo, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby w momencie włączenia do I części badania;</p>
<p>Scholten 2007 <u>Źródło finansowania:</u> ALTANA Pharma AG</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 21 ośrodków w Niemczech, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie RCT składające się z 2 etapów: leczenia i leczenia podtrzymującego, w którym lek przyjmowany był doraźnie, - randomizacja: tak, 1: 1, dostępny opis metody randomizacji,</p>	<p>esomeprazol: 20 mg, pantoprazol: 20 mg; Leczenie doraźne. Pacjenci mogli przyjąć 1 tabl. dzien. w przypadku wystąpienia uciążliwych objawów. Pacjenci mogli przyjmować leki zobojętniające (magaldrat) w trakcie trwania badania w ilości <8 tabl.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy leczenia:</u> - wiek ≥18 r. ż., - potwierdzony endoskopowo brak GERD lub potwierdzone endoskopowo EE, ocenione wg skali LA na stopień A lub B, - objawy zgagi o nasileniu ≥2 wg 4-stopniowej skali w przebiegu 3 dni tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie badania, - często występujące objawy GORD, w przebiegu ostatnich 3 mies.; <u>Kryteria włączenia do fazy obejmującej leczenie doraźne- ocenianej:</u> - brak objawów zgagi przez 3 dni przed rozpoczęciem badania; <u>Kryteria wyłączenia:</u> - inne choroby przewodu pokarmowego: EE (stopień C i D wg skali LA), przełyk Barretta, rozległy wrzód żołądka, z dużym naciekiem, zespół Zollingera-Ellisona, powłknięcie przy wrzodzie lub zwężenie odźwiernika, - przebyte operacje układu trawiennego (wyłączając appendektomię,</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - nasilenie objawów GERD: zgaga, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej, ból przy przełykaniu, - średnie nasilenie objawów, czas ich trwania (odniesiony do 6 mies.) i częstość występowania (odniesiona do 6 mies.); <u>Bezpieczeństwo:</u> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 6 mies., - typ hipotezy: b.d.; 		<p>cholecystektomię i polipektomię),</p> <ul style="list-style-type: none"> - konieczność eradykacji <i>H. pylori</i>, - ciężkie choroby innych układów, choroba nowotworowa odbyta w przebiegu 5 lat, - skłonność do reakcji alergicznych na składniki badanych leków, - choroby dziedziczne, w tym nietolerancji fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy, niedobory sacharozy i izomaltozy, - parametry laboratoryjne odbiegające od normy, - skłonność do nadużywania alkoholu, narkotyków lub leków, - ciąża, okres laktacji lub brak stosowania skutecznej metody antykoncepcji, - przyjmowanie innych leków: PPI, antagonistów receptora histaminowego H₂, sukralfatów, prokinetyków, - terapia PPI z antybiotykami w celu eradykacji <i>H. pylori</i> przed oraz w trakcie badania, - przyjmowanie leków z pH-zależnym wchłanianiem, - regularne stosowanie kortykosteroidów, inhibitorów COX-2, NLPZ dłużej niż 3 dni w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem badania (z wykluczeniem aspiryny w dawce <150 mg dziennie); <p><u>Liczebność grup:</u> 199 pacjentów w populacji ITT włączonych do fazy obejmującej leczenie doraźne- faza oceniana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja ezomeprazolu: 100 - populacja pentoprazolu: 99 	
EZO vs LAN				
<p>METROPOLE (Lauritsen 2003)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D, Szwecja</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 148 ośrodków, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie RCT składające się z 2 etapów: leczenia i leczenia podtrzymującego, - randomizacja: tak, 1 :1, randomizacja przy użyciu komputera, - zaślepienie: tak, podwójne, z maskowaniem, - okres obserwacji: 6 	<p>esomeprazol: 20 mg 1x dziennie, lansoprazol: 15 mg 1x dziennie; Leczenie stałe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy podtrzymującej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek >18 r. ż., - endoskopowo potwierdzone wyleczenie EE oraz brak objawów choroby (brak zgagi oraz zarzucania treści żołądkowej w ciągu 7 dni od badania kontrolnego); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy zgagi, zarzucania kwaśnej treści żołądkowej, - brak endoskopowego potwierdzenia wyleczenia EE, - przebyta operacja układu pokarmowego, - zespół Zollingera- Ellisona, - nowotwór górnego odcinka przewodu pokarmowego, - zaburzenia wchłaniałości lub motoryki przełyku, - wrzód żołądka lub dwunastnicy i/lub nadżerki w błonie śluzowej dwunastnicy w przebiegu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - zwężenie przełyku, przełyk Barretta (>3cm), - objawy wskazujące na inną poważną chorobę współtowarzyszącą, w tym nowotworową, 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas remisji choroby podczas 6 mies. leczenia podtrzymującego potwierdzonej endoskopowo i/lub poprzez ocenę objawów choroby; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas remisji choroby podczas 6 mies. leczenia podtrzymującego potwierdzonej endoskopowo, - nasilenie/opanowanie objawów (zgaga, zarzucanie treści żołądkowej, ból w nadbrzuszu, dysfagia);

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>mies., - typ hipotezy: b.d.;</p>		<p>- ciąża, okres laktacji, w wieku rozrodczym niestosowanie skutecznej metody antykoncepcji, - stosowanie PPI przez okres >10 dni w przebiegu 28 dni przed włączeniem do badania, - pacjenci posiadający przeciwwskazania do stosowania badanych leków, - pacjenci wymagający ciągłej terapii współtowarzyszącej obejmującej stosowanie leku, który może wpłynąć na wyniki badania (antycholinergiki, cisaprid, analogi prostaglandyny, NLPZ, aspiryna > 165 mg/ dzień. we wskazaniu innym niż profilaktyka chorób sercowych), - stosowanie antagonistów receptorów histaminowych H₂, prokinetyków, terapii w zakażeniach <i>H. pylori</i>, w trakcie trwania badania; <u>Liczebność grup:</u> 1236 pacjentów randomizowanych do etapu leczenia podtrzymującego, w tym 1224 włączono do populacji ITT: - populacja ezomeprazolu: 615 - populacja lanzoprazolu: 609</p>	
<p>Devault 2006- publikacja główna (Fennerty 2005- publikacja opisująca leczniczą fazę badania) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca LP, DE</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 143 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie RCT składające się z 2 etapów: leczenia i leczenia podtrzymującego, - randomizacja: tak, 1: 1, dostępny opis randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, z maskowaniem, - okres obserwacji: 6 mies., - typ hipotezy: b.d.;</p>	<p>esomeprazol: 20 mg 1x dziennie, lanzoprazol: 15 mg 1x dziennie; Leczenie stałe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy podtrzymującej:</u> - potwierdzone endoskopowo wyleczenie EE i brak objawów zgagi i zarzucania treści żołądkowej w przebiegu 7 dni przed włączeniem do etapu obejmującego leczenie podtrzymujące; <u>Kryteria włączenia do fazy leczenia:</u> - wiek: 18-75 lat, - endoskopowo potwierdzone EE, ocenione wg skali LA (stopień C, D) w przebiegu tyg. przed randomizacją, - zgaga trwająca ≥2 dni w przebiegu 7 dni przed randomizacją; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - zaburzenia krzepnięcia, objawy krwawienia z układu pokarmowego w przebiegu 3 dni przed randomizacją, - przebyta operacja przełyku lub żołądka (wyłączając operację zamykającą perforację wrzodu), - objawy zespołu Zollingera-Ellisona w przebiegu 3 miesięcy przed badaniem, - pierwotne zaburzenia motoryki przełyku, zwężenie przełyku, - zapalenie jelit, trzustki, - zaburzenia wchłaniania, - uogólnione krwawienia wynikające ze skazy krwotocznej, - wrzód żołądka lub dwunastnicy, - nowotwór górnego odcinka przewodu pokarmowego, - potwierdzony endoskopowo przełyk Barretta (>3cm), - znaczące zmiany dysplastyczne przełyku,</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - remisja choroby w 6 mies. leczenia podtrzymującego, potwierdzona endoskopowo oraz poprzez ocenę objawów choroby, <u>Drugorzędowe:</u> - współczynnik k remisji w 3 mies. i całkowity współczynnik k remisji w mies. 6, - odsetek pacjentów z endoskopowo potwierdzonym wyleczonym EE oceniane w 3 i 6 mies., - analiza remisji choroby z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby (wg skali LA), w momencie rozpoczęcia pierwszej części badania, - odsetek pacjentów, u których ustąpił jeden z objawów: zgaga, dysfagia, zarzucanie treści żołądkowej, ból w nadbrzuszu- oceniane w 6 mies. leczenia podtrzymującego; <u>Bezpieczeństwo:</u> -częstość występowania zdarzeń niepożądanych, - ocena parametrów życiowych;</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p style="text-align: center;">Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)</p> <p style="text-align: center;">Ezomeprazol vs pantoprazol</p>				
<p>Mönnikes 2005</p> <p>Źródło finansowania: ALTANA Pharma AG.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 45 ośrodków w Niemczech, - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 3 dni przed leczeniem (okres, w którym monitorowano częstość i nasilenie objawów, przy użyciu formularza ReQuest) + 28 dni leczenia, - typ hipotezy: badanie zaprojektowane na hipotezę „non-inferiority” 	<p>esomeprazol: 20 mg 1x dziennie, pantoprazol: 20 mg 1x dziennie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat - częste objawy związane z GERD, występujące w przebiegu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - objawy nadkwasoty występujące przez 3 dni podczas tygodnia poprzedzającego moment rozpoczęcia badania, - ≥ 3 epizody nadkwasoty w okresie leczenia wstępnego udokumentowane za pomocą formularza ReQuest; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne choroby układu pokarmowego, - EE, ocenione wg skali LA na stopień A-D, - przełyk Barretta, - ostre powłknię wrzodów żołądka i/lub dwunastnicy, - zespół Zollingera-Ellisona, - zwężenie odźwiernika, - przebyta operacja żołądka lub przełyku, - wskazania do terapii eradycznej <i>H. pylori</i>, - inne poważne choroby, - ciąża, okres laktacji, wiek rozrodczy (w przypadku niestosowania skutecznej metody antykoncepcji), - stosowanie PPI w przebiegu 10 dni przed rozpoczęciem badania, - stosowanie prokinetyków lub H₂RA w przebiegu 5 dni przed rozpoczęciem 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do pierwszego opanowania objawów GERD (czas do pierwszego spadku wyniku test ReQuest poniżej 5,04), - czas do trwałego opanowania objawów GERD;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>pantoprazolu względem ezomeprazolu;</p>		<p>badania, - stosowanie leków na nadkwasotę, glikokortykosteroidów systemowych, LPZ przez >3dni, PPI w ramach terapii eradykacyjnej <i>H. pylori</i>, w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem badania, - stosowanie sukralfatów w przebiegu 3 dni przed rozpoczęciem badania oraz równoległe przyjmowanie ketokonazolu lub innych leków z pH-zależnym wchłanianiem, - przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce dziennej >150 mg, - niemożność uzupełnienia formularza ReQuest; <u>Liczebność populacji:</u> 529 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja ezomeprazol: 266 - populacja pantoprazol: 263</p>	
EZO vs OME				
<p>Armstrong 2004- publikacja główna (Junghard 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D, Szwecja</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 10 krajów, - liczba ramion: 3, analizowano 2, - typ badania: 2 badania RCT z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, brak opisu randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, - okres obserwacji: 4 tyg., - typ hipotezy: b.d.;</p>	<p>esomeprazol: 20 mg 1x dziennie- oceniane, omeprazol: 20 mg 1x dziennie- oceniane, ezomeprazol: 40 mg 1x dziennie- oceniane</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 r. ż. - objawy zgagi przez ≥6 mies. oraz przez ≥4 dni w przebiegu tyg. poprzedzającego włączenie do badania, - brak zmian w śluzówce w obrazie endoskopowym; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - endoskopowo potwierdzone EE; <u>Liczebność populacji:</u> Badanie A: 1282 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja ezomeprazol: 423 - populacja omeprazol: 434 Pozostali pacjenci przyjmowali ezomeprazol w dawce, która nie jest zgodna z ChPL. Badanie C: 670 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja ezomeprazol: 336 - populacja omeprazol: 334</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - całkowite opanowanie zgagi po 4 tyg.; <u>Drugorzędowe:</u> - opanowanie zgagi po 2 tyg. i kontrola zgagi po 4 tyg., - uczucie poprawy związane z brakiem objawów refluksu oraz innych dolegliwości trawiennych, oceniane przy użyciu formularza OTE, - kontrola innych objawów niż zgaga: zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej, dysfagia, - odsetek dni i nocy wolnych od zgagi, - czas do pierwszego opanowania zgagi, - czas do trwałego opanowania zgagi;</p>
Eradykacja zakażenia H. Pylori (EZO vs OME))				
<p>Subei 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D</p>	<p>Badanie: - RCT kontrolowane PLC (w pierwszej fazie eradykacji porównywano trójlekowy schemat z zastosowaniem EZO vs OME, następnie pacjenci otrzymujący EZO otrzymywali przez kolejne 3 tyg. PLC, zaś</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>EAC:</u> Ezomeprazol (EZO) 20 mg + amoksylicyna (AMO) 1000 mg + klarytromycyna (KLA) 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz. -> przez 3 tyg. PLC • <u>OAC:</u> Omeprazol (OME) 20 mg + AMO 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy z aktywnym wrzodem dwunastnicy o średnicy min. 5 mm potwierdzonym endoskopowo przed włączeniem do badania; - pozytywny wyn k testu (testu ureazowego – ang. <i>Helicobacter urease test</i>, HUT) na obecność <i>H. Pylori</i> <u>Kryteria wykluczenia:</u> - obecny wrzód żołądka, przedodźwiernikowy lub odźwiern ka - stwierdzone komplikacje choroby wrzodowej dwunastnicy (np.: potwierdzone zwężenie odźwiernika, klinicznie istotne krwawienia, perforacje),</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - wskaźnik wyleczenia wrzodów dwunastnicy – określany po 4 tyg. i 8 tyg. <u>Drugorzędowe:</u> - wskaźnik eradykacji <i>H. Pylori</i> (test UBT) – po 8 tyg. od randomizacji - kontrola objawów (ból w nadbrzuszu, zgaga) – mierzona po 1 i 8 tyg. względem wartości początkowej (ang. <i>baseline</i>)</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>otrzymujący OME, kontynuowali przyjmowanie OME przez kolejne 3 tyg.) z aktywną grupą kontrolną przeprowadzone w układzie grup równoległych (2 ramiona)</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaślepienie: podwójne - podwójnie pozorowane - liczba ośrodków: 44 ośrodki w 17 krajach Afryki, Bliskiego Wschodu oraz Środkowej i Południowej Ameryki - okres obserwacji: 1 tydz. (+ 3 tyg. kontynuacji terapii z zastosowaniem PLC lub OME) -> 4 tyg. obserwacji bez leczenia - hipoteza: bd - utrata chorych z badania: bd 	<p>1000 mg + KLA 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz. -> przez 3 tyg. OME 20 mg.</p> <p>Badane leki były przyjmowane rano przed śniadaniem, zaś druga dawka po upływie ok 12 godz. przez 1 tydz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - konieczność równoległej farmakoterapii objawów nadkwasoty i/lub wrzodu trawiennego; - operacja przewodu pokarmowego w wywiadzie (poza prostą laparoskopową operacją zaopatrzenia przedziurawionego wrzodu), - przyjmowanie innych leków mogących wpływać na wyniki, - próba eradykacji (z zastosowaniem AMO) infekcji <i>H. Pylori</i> w ciągu 6 mies. przed włączeniem lub więcej niż 1 próba eradykacji, - leczenie NLPZ w przeciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania, - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków/leków, - ciąża lub karmienie piersią. <p><u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut./analiza bezp):</u> 382/374/382 <u>EAC+PLC:</u> ITT: 186 <u>OAC+OME:</u> ITT: 188</p> <p>ITT (wszyscy, zrandomizowani chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku, , u których zarażenie <i>H. Pylori</i> zostało potwierdzone bardziej czułym testem UBT, poza chorymi bez wrzodów dwunastnicy, przyjmowali niezłane leczenie lub zostali utraceni z badania ze względu na pogwałcenie kryteriów włączenia): 374 pacjentów</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane określane po 1tyg. leczenia (po eradykacji).
<p>Tulassay 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT z aktywną grupą kontrolną przeprowadzone w układzie grup równoległych (2 ramiona) - zaślepienie: podwójne (podawane leki miały identyczny wygląd) - liczba ośrodków: 28 ośrodków w 3 krajach: Czechy, Węgry, Polska - okres obserwacji: 1 tydz. (+ 3 tyg. kontynuacji terapii z zastosowaniem PLC lub OME) -> 4-6 tyg. obserwacji bez leczenia - hipoteza: bd - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>EAC:</u> EZO 20 mg + AMO 1000 mg + KLA 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz.-> przez 3 tyg. PLC • <u>OAC:</u> OME 20 mg + AMO 1000 mg + KLA 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz.-> przez 3 tyg. OME 20 mg 1x/dz. <p>Badane leki były przyjmowane rano przed śniadaniem, zaś druga dawka po upływie ok 12 godz. przez 1 tydz. Przez następne 3 tyg. pacjenci przyjmowali tabletkę jedynie rano przed śniadaniem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli chorzy z aktywnym wrzodem dwunastnicy o średnicy min. 5 mm potwierdzonym endoskopowo - pozytywny wyn k testu na obecność <i>H. Pylori</i> (<i>rapid urease test</i>- HUT) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecny wrzód żołądka, przedodźwiernikowy lub odźwiern ka, - komplikacje choroby wrzodowej dwunastnicy (np. zwężenie odźwiern ka, krwawienia i perforacje), - przyjmowanie leków neutralizujących objawy związane z nadkwasotą i/lub obecnością wrzodu trawiennego, - operacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, - przeciwwskazania do badanego leku, - przyjmowanie innych leków mogących wpływać na wyniki, na 1 mies. przed włączeniem do badania, - ciężka współistniejąca choroba, nowotwór i uzależnienie, - ciąża, karmienie piersią, kobiety w okresie rozrodczym, które nie stosują wystarczającej antykoncepcji. <p>Dopuszczalna była 1 próba eradykacji <i>H. Pylori</i> wykonana na ponad 1 mies. przed włączeniem do badania.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik wyleczenia wrzodów (określonych endoskopowo) na zakończenie leczenia podtrzymującego– określana w 4 tyg. oraz po 8-10 tyg. od rozpoczęcia leczenia <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik eradykacji <i>H. Pylori</i> (test UBT) – po 4 i 8-10 tyg. od randomizacji - kontrola objawów (nasilenie i częstość bólu w nadbrzuszu i zgagi) – mierzona po 1 i 4 tyg. terapii, oraz na ostatniej wizycie (4-6 tyg. po zakończeniu leczenia) względem wartości początkowej (ang. <i>baseline</i>) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane określane po 1tyg. leczenia (po eradykacji).

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p><u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut./analiza bezp):</u> 446/433/446: <u>EAC+PLC:</u> 222 (ITT: 214) <u>OAC+OME:</u> 224 (ITT: 219) ITT (wszyscy chorzy, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę badanego leku, z wyłączeniem chorych, u których nie potwierdzono zakażenia <i>H. Pylori</i> w przynajmniej 2/3 testów UBT i histologii)</p>	
<p>Veldhuyzen 2000 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D</p>	<p>Badanie: - RCT z aktywną grupą kontrolną przeprowadzone w układzie grup równoległych (2 ramiona) - zaślepienie: podwójne - liczba ośrodków: 56 ośrodków w Europie i Kanadzie - okres obserwacji: 1 tydz. terapii + 8 tyg. obserwacji - hipoteza: bd - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>EAC:</u> EZO 20 mg + AMO 1000 mg + KLA 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz. • <u>OAC:</u> OME 20 mg + AMO 1000 mg + KLA 500 mg/2 x dz. przez 1-szy tydz. <p>Badane leki były przyjmowane rano przed śniadaniem, zaś druga dawka po upływie ok 12 godz. przez 1 tydz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy ze stwierdzonym w wywiadzie co najmniej jednym incydencie choroby wrzodowej dwunastnicy, - pozytywny wyn k testu na obecność <i>H. Pylori</i> (HUT)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - aktywny wrzód dwunastnicy, żołądka, przedodźwiernikowy, odźwiernika, - komplikacje choroby wrzodowej dwunastnicy (zwężenie odźwiernika), - przyjmowanie innych leków mogących wpływać na wyniki leczenia (w tym leków zobojętniających i zmniejszających wydzielanie kwasu solnego – stosowanie tych leków musiało być zaprzestane na co najmniej 3 dni przed testem UBT na pierwszej wizycie), - operacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, - próba eradykacji infekcji <i>H.Pylori</i> – terapia AMO, KLA i lekami zawierającymi bizmut w ciągu 1 mies. przed włączeniem do badania, - stwierdzenie poważnej choroby współwystępującej (nowotworu) czy też uzależnień, - ciąża, laktacja, niewystarczająca antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym, - przeciwwskazania do badanych leków.</p> <p><u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut./analiza bezp):</u> 448/400/448: <u>EAC:</u>224 (ITT: 204) <u>OAC:</u>224 (ITT: 196) ITT (wszyscy chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, z wyłączeniem chorych, u których zakażenie <i>H. Pylori</i>, stwierdzone testem HUT nie zostało potwierdzone w teście UBT na pierwszej wizycie)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - wskaźnik eradykacji <i>H. Pylori</i> (test UBT) – po 4 i 8 tyg. od randomizacji</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - kontrola objawów (ból w nadbrzuszu, zgaga) – mierzona po 1, 4 i 8 tyg. względem wartości początkowej (ang. <i>baseline</i>)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane określane po 1 tyg. leczenia (po eradykacji).</p>
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie vs OME przez PLC				
<u>EZO vs PLC</u>				
<p>Scheiman 2006 (VENUS i PLUTO)</p>	<p>Badania: - RCT z kontrolowane PLC, przeprowadzone w</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EZO 20 mg/ 1x dz • EZO 40 mg/ 1x dz • PLC 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy z chronicznymi chorobami mięśniowo-szkieletowymi (np. RZS), wymagający przyjmowania nieselektywnych NLPZ lub inhibitorów COX-2;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek chorych u których stwierdzono pojawienie się wrzodów w czasie 6 mies.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca R&D</p>	<p>schemacie grup równoległych (2 ramiona), - randomizacja blokowa (w badaniu VENUS 6 bloków, w badaniu PLUTO 3 bloki, wykonana za pomocą systemu komputerowego) w stosunku 1:1:1 (PLC: EZO 20 mg: EZO 40 mg /dzień) ze stratyfikacją pod względem zastosowania nieselektywnych NLPZ lub inh bitorów COX-2 (głównie rofekoksyb i celekoksyb) - zaślepienie: podwójne (jednakowe opakowania i etykiety) - liczba ośrodków: VENUS (110 w USA), PLUTO (56 ośrodków w 11 krajach – Argentyna, Brazylia, Bułgaria, Chiny, Węgry, Meksyk, Polska, Singapur, Południowa Afryka, Szwecja, USA) - okres obserwacji: 6 mies. - hipoteza: bd - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami</p>	<p>Przyjmowane każdego poranka przed śniadaniem przez 6 mies. W czasie badania chorzy mogli przyjmować równocześnie aspirynę w stałej dawce dobowej nie przekraczającej 325 mg, w celu profilaktyki chorób sercowonaczyniowych. Pacjenci ci byli klasyfikowani jako przyjmujący nieselektywne NLPZ, nie zależnie od innych przyjmowanych NLPZ. <u>Leczenie ratunkowe:</u> 6 kaps. leków zobojętniających dziennie (wodorotlenek glinu 200mg, wodorotlenek magnezu 200 mg) w celu łagodzenia objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego.</p>	<p>- ryzyko rozwinięcia się wrzodów żołądka lub dwunastnicy ze względu na wiek \geq 60 lat i/lub udokumentowana choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w przebiegu 5 lat przed włączeniem do badania. - stałe dawkowanie NLPZ przez 4 tyg. przed włączeniem do badania (pierwszą endoskopią – ang. <i>baseline</i>) oraz w czasie trwania badania. - brak zakażenia <i>H. pylori</i> (potwierdzony w teście UBT, serologicznie i w biopsji) oraz brak dowodów na wystąpienie krwawienia żołądkowo-jelitowego lub perforacji w przebiegu 6 mies. przed włączeniem do badania u chorych, u których nie stwierdzono wrzodów w pierwszej endoskopii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - objawy zapalenia przełyku, zwężenia przełyku lub przełyku Barretta, niedrożności odźwiernika, - wcześniejsza operacja górnej części przewodu pokarmowego (za wyjątkiem prostej laparoskopowej operacji zaopatrzenia przedziurawionego wrzodu), - inne znaczące choroby wpływające na ogólny stan zdrowia, - przyjmowanie kortykosteroidów, PPI, analogów prostaglandyn lub antagonistów receptora H2 (codzienne) przez 2 tyg. przed pierwszą endoskopią. <u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut.(ITT)/analiza bezp):</u> VENUS: 844/805/817: <u>ITT: EZO_{20mg}: 267</u> <u>PLC: 267</u> PLUTO: 585/573/573: <u>ITT: EZO_{20mg}: 192</u> <u>PLC: 185</u> ITT (wszyscy chorzy, którzy bez wrzodu w chwili włączenia do badania i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)</p>	<p>terapii <u>Drugorzędowe:</u> - nasilenie objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem NLPZ (objawy badane w badaniu VENUS: ból, dyskomfort lub pieczenie w nadbrzuszu. Objawy oceniane w obu badaniach: zgaga, zarzucanie treści żołądka, wzdęcia w nadbrzuszu, nudności, zaburzenia snu, wynikające z bólu, dyskomfortu lub pieczenia w nadbrzuszu). <u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane, w tym spontanicznie raportowane.</p>
<p>Hawkey 2007 (NASA 2 i SPACE 2) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, NitroMed, Inc., Novartis International AG, Pfizer, Inc., Takeda Pharmaceutical Company Limited, Serono International</p>	<p>Badania: - RCT z kontrolowane PLC, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (2 ramiona), - ponowna randomizacja – blokowa (6 bloków, wykonana za pomocą systemu komputerowego) - zaślepienie: podwójne, - liczba ośrodków: 149 łącznie w NASA2 i SPACE2 (w Europie, USA, Kanadzie, Płd. Afryce,</p>	<p>• EZO 20 mg/ 1xdz • EZO 40 mg/ 1xdz • PLC Przyjmowane każdego poranka przed śniadaniem przez 6 mies. W czasie badania chorzy mogli przyjmować równocześnie aspirynę w dawce dobowej nie przekraczającej 325 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy którzy doświadczyli zmniejszenia się objawów ze strony przewodu pokarmowego (ból, dyskomfortu, pieczenia w nadbrzuszu) w I fazie (4tyg.) badania, niezależnie od przyjmowanego leczenia: PLC, EZO w dawce 20 i 40 mg. - przewlekła choroba wymagająca przyjmowania co najmniej 1 doustnego NLPZ (w tym selektywnych inhibitorów COX-2 i wysokich dawek aspiryny (>325 mg/dobę) przez co najmniej 5 dni w każdym tyg. w czasie trwania badania). <u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut.(ITT)/analiza bezp):</u> NASA 2: 334/328/333: <u>ITT: EZO_{20mg}: 109</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - pogorszenie nasilenia (nawrót) objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego związana z przyjmowaniem NLPZ, w ocenie pacjenta i badacza oraz zgodnie ze skalą GSRS i kwestionariuszem QOLRAD (ang. <i>Quality of Life in Reflux and Dyspepsia</i>) <u>Drugorzędowe:</u> - średnia zmiana wyniku w zakresie trzech wymiarów określonych jako istotne objawy żołądkowo-jelitowe w skali GSRS oraz kwestionariuszu QOLRAD.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
SA, Wyeth, Grünenthal GmbH	Australii) - okres obserwacji: 6 mies. (długookresowa faza badania, trwającego 4 tyg.) - hipoteza: bd - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami	Pacjenci ci byli klasyfikowani jako przyjmujący nieselektywne NLPZ, nie zależnie od innych przyjmowanych NLPZ. Najczęściej przyjmowane NLPZ w obu badaniach: rofekoksyb (21%), celekoksyb (20%), diklofenak (20%), buprofen (9%), piroksykam (4%), and naproksen (3%).	PLC: 115 SPACE 2: 276/276/276: ITT: EZO _{20mg} : 92 PLC: 94	<u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane
<u>OME vs PLC</u>				
Hawkey 1998 <u>Źródło finansowania:</u> Astra Pharmaceuticals	Badanie: - RCT z kontrolowane PLC, przeprowadzone w układzie grup równoległych (3 ramiona), - randomizacja: blokowa w stosunku 2:2:1 (OME: mizoprostol: PLC) - zasłepienie: podwójne, - liczba ośrodków: 93 ośrodki w 14 krajach. - okres obserwacji: max 6 mies. (wcześniej 8 tyg. fazy leczenia) - hipoteza: bd - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami	<ul style="list-style-type: none"> • OME 20 mg 1x/dz. • PLC <p>podawane przez 6 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 	<u>Kryteria włączenia do fazy podtrzymującej:</u> - chorzy włączeni do fazy, w której poddawano ich leczeniu wrzodu, u których zastosowane leczenie w I etapie badania było skuteczne <u>Kryteria wyłączenia:</u> bd <u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut.(ITT)/analiza bezp):</u> 732/430 (ITT)/431	<u>Pierwszorzędowy:</u> - niepowodzenie terapii (definiowane jako pojawienie się: wrzodu, > 10 nadżerek w żołądku czy dwunastnicy, min. umiarkowanych objawów niestrawności, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii) <u>Drugorzędowy:</u> - odsetek nawrotów wrzodów (wszystkich, o większych rozmiarach, żołądka, dwunastnicy, nadżerek), - jakość życia (QoL) <u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane
Ekstrom 1996 <u>Źródło finansowania:</u> Astra Pharmaceuticals	Badania: - RCT z kontrolowane PLC, przeprowadzone w układzie grup równoległych (2 ramiona), - randomizacja – - zasłepienie: podwójne, - liczba ośrodków: 18 ośrodków w Finlandii, Norwegii i Szwecji. - okres obserwacji: 3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • OME 20 mg 1x/dz. • PLC <p>podawane przez 3 mies.</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> leki zobjętniające w celu złagodzenia łagodnych objawów dyspeptycznych.</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy pomiędzy 25 a 78 r.ż., wymagający przewlekłego stosowania NLPZ przez co najmniej 3 mies. ze względu na choroby mięśniowo-szkieletowe, - objawy dyspepsji lub niepowikłanej choroby wrzodowej w wywiadzie <u>Kryteria wyłączenia:</u> - przyjmowanie ponad połowy rekomendowanej minimalnej dawki NLPZ w przebiegu 4 tyg. przed randomizacją, - powikłana choroba wrzodowa (wcześniejsze krwawienie wrzodu, poważne krwawienie lub perforacja),	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas w remisji, czyli czas do pojawienia się wrzodów, > 10 nadżerek lub objawów dyspeptycznych o min. umiarkowanym nasileniu. <u>Drugorzędowy:</u> - nawrót objawów wrzodów, nadżerek lub dyspeptycznych, - odsetek remisji w zakresie wrzodów, nadżerek lub objawów dyspeptycznych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- hipoteza: bd - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami</p>		<p>- objawy dyspeptyczne w nasileniu większym niż łagodne w chwili włączenia do badania, - zabieg operacyjny w obrębie przewodu pokarmowego, potwierdzony GERD w wywiadzie, - ciąża i karmienie piersią, - potrzeba przyjmowania prednizolonu w dawce przekraczającej 10mg/dz. lub równoważnej, - przeciwwskazania do badanego leku oraz klinicznie istotne zaburzenia w badaniach laboratoryjnych.</p> <p><u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut.(APT, ang. all-patients-treated)/analiza bezp):</u> 177/175 (APT)/175 <u>OME:</u> 85 <u>PLC:</u> 90</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane</p>
<p>Cullen 1998 <u>Źródło finansowania:</u> Astra Pharmaceuticals</p>	<p>Badania: - RCT z kontrolowane PLC, przeprowadzone w układzie grup równoległych (2 ramiona), - randomizacja – - zaślepienie: podwójne, - liczba ośrodków: 19 ośrodków w Irlandii, Francji, UK, USA i na Węgrzech. - okres obserwacji: 6 mies. - hipoteza: bd. - utrata chorych z badania: podana liczba razem z przyczynami</p>	<p>• OME 20 mg 1x/dz. • PLC podawane przez 6 mies. Najczęściej podawanymi NLPZ były kolejno: diklofenak, naproksen, indometacyna, nabumeton, piroksydam.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy w wieku 18-85 lat, przyjmujący przewlekle NLPZ, - doświadczanie maksymalnie łagodnych objawów dyspeptycznych (tj. bólu w nadbrzuszu lub brzucha, uczucie pustki w żołądku, pieczenie, nudności, wzdęcia), - brak wrzodów żołądka i dwunastnicy i po max 10 nadżerek błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wrzody żołądka, więcej nadżerek, - stosowanie leków p-wrzodowych, steroidów (w dawkach przekraczających 10 mg/dz. ekwiwalentów prednizolonu), - nadżerkowe GERD, - klinicznie istotny krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub zwężenie odźwiernika, - przedziurawienie wrzodu lub operacja, ciężkie nawracające choroby współistniejące w wywiadzie.</p> <p><u>Liczebność grup (randomizowani/analiza skut.(APT, ang. all-patients-treated)/analiza bezp):</u> 169/168 (APT)/168 <u>OME:</u> 83 <u>PLC:</u> 85</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - czas do niepowodzenia terapii <u>Drugorzędowe:</u> - pojawienie się zmian w obrębie przewodu pokarmowego, - nasilenie objawów dyspeptycznych po 1 mies., <u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane</p>

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - GERD

Punkt końcowy	Badanie						
	Labenz 2005b, 2005a	Bordhan 2007	Vcev 2006	Kahrillas 2000	Richter 2001	Schmitt 2006	Castell 2002
Czas do trwałego opanowania zgagi/ objawów choroby	≥7 następujących po sobie dni bez wystąpienia objawów zgagi	-	≥7 następujących po sobie dni bez wystąpienia objawów zgagi	Liczony do pierwszego dnia 7-dniowego okresu, w którym nasilenie zgagi ocenione było na „0” w 4-stopniowej skali	Liczony do pierwszego dnia 7-dniowego okresu, w którym nasilenie zgagi ocenione było na „0” w 4-stopniowej skali	-	≥7 następujących po sobie dni bez wystąpienia objawów zgagi
Opanowanie zgagi/ objawów choroby	-	-	-	Ocena na „0” nasilenia zgagi w 4-stopniowej skali	Ocena na „0” nasilenia zgagi w 4-stopniowej skali	Ocena na „0” nasilenia zgagi w 4-stopniowej skali	-
Ocena nasilenia zgagi	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	Uzyskanie mniejszego niż 1,73 wyniku w skali ReQuest-GI na 3 następujące po sobie dni przed wizytą kontrolną	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)
Całkowita remisja choroby	Potwierdzone endoskopowo całkowite wyleczenie stanu zapalnego przełyku oraz nasilenie objawów zgagi lub zarzucania treści żołądkowej, ocenionych jako stopień „2” lub „3”	Potwierdzone endoskopowo całkowite wyleczenie stanu zapalnego przełyku oraz zmniejszenie dolegliwości związanych z refluksowym zapaleniem przełyku, po ≤ 12 tyg. leczenia, ocenione przy użyciu formularza ReQuest.	-	Brak widocznych ubytków w błonie śluzowej wg skali LA	-	-	Brak widocznych ubytków w błonie śluzowej wg skali LA
Punkt końcowy	Badanie						
	Fennerty 2005	Glatzel 2007, Monnikes 2005	Goh 2007	Scholten 2007	Lauritsen 2003b	Armstrong 2004	
Czas do trwałego opanowania zgagi/ objawów choroby	Liczony do pierwszego dnia 7-dniowego okresu, w którym nasilenie zgagi ocenione było na „0” w 4-stopniowej skali	Czas do dnia, w którym wynik testu reQuest wyniósł < 5,04 i utrzymywał się na tym poziomie do końca badania	-	-	-	Pierwszy okres 7 następujących po sobie dni, podczas których nie wystąpiła zgaga	
Opanowanie zgagi/ objawów choroby	≥7 następujących po sobie dni, w których nasilenie zgagi ocenione było na „0” w 4-stopniowej skali	Uzyskanie wyniku <5,04 w skali ReQuest-GI	Nasilenie objawów zgagi oraz zarzucania treści żołądkowej ocenione jako „0” lub „1”	-	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	Okres czasu liczony do pierwszego dnia bez zgagi	
Ocena nasilenia zgagi	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	-	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	4-stopniowa skala: brak (0), łagodna (1), umiarkowana (2), ciężka postać (3)	-	

Całkowita remisja choroby	-	-	Brak widocznych ubytków w błonie śluzowej wg skali LA oraz ocena nasilenia objawów zgagi i zarzucania treści żołądkowej na „0” lub „1”	-	Czas remisji choroby liczony do dnia nawrotu objawów choroby; remisja potwierdzona endoskopowo i oceniona w skali LA i/lub 3 następujące po sobie dni z objawami zgagi i/lub zarzucania kwasu żołądkowego, ocenione <3	-
----------------------------------	---	---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla eradykacji *H. pylori*

Punkt końcowy	Badanie		
	Tulassay 2001	Veldhuyzen 2000	Subei 2007
Wygojenie się wrzodu	Definiowany jako całkowita reepitelializacja obszaru owrzodzenia po zakończeniu leczenia po eradykacji (po 4 tyg. terapii)	-	Definiowany jako całkowita reepitelializacja obszaru owrzodzenia po zakończeniu leczenia po eradykacji (po 4 tyg. terapii, a jeżeli nie stwierdzono wyleczenia ponowną ocenę przeprowadzono po kolejnych 4 tyg. – u chorych z Nigerii)
Eradykacja <i>H. Pylori</i>	Określana jako negatywny wynik zarówno testu ¹³ C-UBT jak i oceny histologicznej, wykonanych na ostatniej wizycie (po 8-10 tyg. od włączenia do badania, czyli 4-6 tyg. po zakończeniu całego cyklu leczenia).	Określana jako negatywny wynik obu testów UBT, wykonanych po 4 i 8 tyg. od zakończenia 1 tyg. trójlekowej terapii.	Określana jako negatywny wyn k testu ¹³ C-UBT po zakończeniu całego leczenia – po 8 tyg. od rozpoczęcia leczenia (w Nigerii wykonywano badanie histopatologiczne próbki pobranej w czasie endoskopii, chorzy z Wenezueli i Peru byli badani raczej testem ¹⁴ C-UBT)
Kontrola objawów żołądkowo-jelitowych	Intensywność i nasilenie objawów (ból w nadbrzuszu i zgagi) było oceniane w 4-stopniowej skali: brak, łagodne (świadomość objawów choroby wrzodowej, przy łatwej ich tolerancji), umiarkowane (dyskomfort wystarczająco silny, aby wpływać na wykonywanie codziennych aktywności), ciężkie (obezwładniające objawy, z niezdolnością do wykonywania normalnej działalności).	Intensywność i nasilenie objawów (ból w nadbrzuszu i zgagi) było oceniane w 4-stopniowej skali: brak, łagodne (świadomość objawów choroby wrzodowej, przy łatwej ich tolerancji), umiarkowane (dyskomfort wystarczająco silny, aby wpływać na wykonywanie codziennych aktywności), ciężkie (obezwładniające objawy, z niezdolnością do wykonywania normalnej działalności).	Wartość początkowa określana na 2 dni przed włączeniem do badania, a następnie na każdej wizycie. Ich nasilenie było oceniane w 4-stopniowej skali: brak, łagodne (świadomość objawów choroby wrzodowej, przy łatwej ich tolerancji), umiarkowane (dyskomfort wystarczająco silny, aby wpływać na wykonywanie codziennych aktywności), ciężkie (obezwładniające objawy, z niezdolnością do wykonywania normalnej działalności).

Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala Los Angeles (LA)	System klasyfikacji zmian zapalnych występujących w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, wyróżniający 4 stadia choroby: –Stopień A – ≥1 ubytek w błonie śluzowej o długości ≤ 5 mm, niezajmujący odległości pomiędzy dwoma sąsiednimi fałdami przełykowymi, –Stopień B – ≥1 ubytek w błonie śluzowej o długości > 5 mm, nienajmujący odległości pomiędzy dwoma sąsiednimi fałdami przełykowymi, –Stopień C – ≥1 ubytek w błonie śluzowej, zajmujący odległość pomiędzy dwoma (lub więcej) fałdami przełyku, ale nie przekraczający 75% obwodu przełyku, –Stopień D – ≥1 ubytek w błonie śluzowej, przekraczający co najmniej 75% obwodu przełyku;	Skala LA jest jedną z najbardziej znanych skal, służących do oceny zmian zapalnych przełyku. Źródło: Skrzypczak 2010

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala Likerta	5-cio stopniowa skala wykorzystywana w kwestionariuszach, dzięki której otrzymać można odpowiedź dotyczącą stopnia dotkliwości występujących objawów chorobowych. Skala szereguje dotkliwość objawów od ich braku do bardzo ciężkiej postaci: 0-brak, 1-lagodny, 2-umiarkowany, 3-ciężki, 4-bardzo ciężki;	
Kwestionariusz GSRS (ang. <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>)	Kwestionariusz ocenia stopień ciężkości, częstości objawów w ciągu ostatniego tygodnia oraz ich wpływ na codzienne funkcjonowanie. Składa się z 15 pytań, odnoszących się do 5 ogólnych objawów, występujących w chorobach przewodu pokarmowego. Pytania punktowane są za pomocą 7-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznacza brak kłopotliwych objawów, a 7 - obecność bardzo uciążliwych symptomów. Im większa liczba uzyskanej sumy punktów, tym znaczny stopień ciężkości objawów.	Źródło: Bąk 2013
Skala zaawansowania zapalenia przełyku stosowana w publikacji Howden 2002	5-stopniowa skala oceny zaawansowania zapalenia przełyku: 0-śluzówka o normalnym wyglądzie, 1-obrzęk, przekrwienie i/lub kruchość błony śluzowej, 2-≥1 uszkodzenie lub mniej niż 10% owrzodzenia obejmującego dalszych 5 cm przełyku, 3-uszkodzenia/ owrzodzenia obejmujące 10-50 % dalszych 5 cm przełyku lub wrzód o średnicy 3-5 mm, 4-wiele owrzodzeń/ uszkodzeń obejmujących >50% dalszych 5 cm przełyku lub pojedynczy wrzód o średnicy > 5mm, Wg autorów stopień 2 odpowiada stopniowi A i B w skali LA.	Skala zastosowana przez autorów nie jest powszechnie stosowana w ocenie tej jednostki chorobowej. Jej wykorzystanie znacząco utrudnia porównanie wyników pomiędzy publikacjami. Zaleca się stosowanie skali LA.
Kwestionariusz ReQuest	Wersja skrócona: kwestionariusz odnosi się do 7 zagadnień: ogólne samopoczucie, epizody nadkwasoty, bóle w nadbrzuszu, dolegliwości trawienne/ w podbrzuszu, nudności, zaburzenia snu, inne dolegliwości. Każde zagadnienie oceniane było pod kątem częstości występowania (w 7-stopniowej skali Likerta) i nasilenia (przy użyciu 100 mm wizualnej skali analogowej). Pełna wersja: kwestionariusz również zawiera 67 opisów objawów, przypisanych do 7 zagadnień. Zagadnienia podzielone są na dwie podskale: - ReQuest-GI, obejmującą zagadnienia dot. układu pokarmowego (epizody nadkwasoty, bóle w nadbrzuszu, nudności), - ReQuest-WSD- obejmującą zagadnienia wpływające na pozytywne samopoczucie (ogólne samopoczucie, zaburzenia snu, inne dolegliwości);	Źródło: Bardhan 2004
Kwestionariusz OTE (ang. <i>Overall Treatment Evaluation</i>)	Kwestionariusz jest 15-punktową skalą oceniającą zmianę w stanie zdrowia pacjenta. Skala obejmuje wartości od -7 do 7. Pacjent ocenia, czy jego stan uległ pogorszeniu (wartości od -7 do -1), nie uległ zmianie (wartość 0) czy uległ poprawie (wartości 1-7). W przypadku zmiany stanu zdrowia pacjent ocenia wiekość zmian w 7-stopniowych skalach.	Źródło: Armstrong 2005

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie 20 badań włączonych do AKL wnioskodawcy, dotyczących stosowania ezomeprazolu we wskazaniu: refluksowe zapalenie przełyku (GERD), było badaniami eksperymentalnymi. Na podstawie hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji wszystkie włączone badania należały do rodzaju IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Okres obserwacji wynosił od 4 tygodni do 6 miesięcy, w zależności od wskazania:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – 4 - 8 tyg.,
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku - 4 - 8 tyg.,
- leczenie objawowe GERD – do 6 miesięcy.

Również pozostałe z włączonych w ramach przeglądu systematycznego do AKL wnioskodawcy badań były badaniami RCT, wielośrodowymi, z podwójnym zaślepieniem (*Subei 2007, Tulassay 2001, Veldhuyzen 2000, Scheiman 2006- VENUS i PLUTO, Hawkey 2007- NASA 2 i SPACE 2, Hawkey 1998,*). Dodatkowo badanie *Subei 2007* zostało zaprojektowane jako badanie z podwójnym pozorowaniem (ang. *double dummy*). Wszystkie te badania klasyfikują się więc do typu IIA, zgodnie z klasyfikacją AOTMIT.

Okres obserwacji w badaniach dotyczących eradykacji zakażenia *H. Pylori* wynosił: 4 -8 tyg. (eradykacja była prowadzona przez 1 tydz.), natomiast we wskazaniu zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z długookresowym przyjmowaniem NLPZ był równy: 3 (jedynie dla badania OME vs PLC - *Ekstrom 1996*) lub 6 mies. (pozostałe badania włączone dla tego wskazania).

Ocena badań w skali Jadad pokazała, że jedynie 6 z nich (porównujących EZO vs IPP) było badaniami o wysokiej jakości (*Bardhan 2007, Kahrillas 2000, Richter 2001, Schmitt 2006, Fennerty 2005, Castell 2002*), które oceniono na 5/5 pkt. Pozostałe badania uzyskały średnią ocenę 3 pkt, przy czym ocenę obniżano ze względu na: brak opisu metody randomizacji (13 badań: EXPO- *Labenz 2005a i EXPO- Labenz 2005b, Gillissen 2004, Vcev 2006, Scholten 2003, Howden 2002, EMANCIPATE, METROPOLE, Monnikes 2005, Armstrong 2004, Subei 2007, Veldhuyzen 2000, Tulassay 2001*), brak zaślepienia (1 badanie: *Vcev 2006*), brak opisu metody zaślepienia (10 badań: *Glatzel 2006, Vcev 2006, EXPO- Labenz 2005a, EMANCIPATE, Scholten 2007, Devault 2006, Monnikes 2005, Armstrong 2004, Subei 2007, Veldhuyzen 2000*) oraz na brak opisu powodów utraty pacjentów z badania (11 badań: *Glatzel 2007, Gillissen 2004, Vcev 2006, Scholten 2003, EMANCIPATE, Scholten 2007, Monnikes 2005, Armstrong 2004, Subei 2007, Veldhuyzen 2000, Tulassay 2001*). Badania, które włączono do wykonania porównania pośredniego dla oceny zastosowania EZO z innymi IPP w zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z NLPZ oceniono także na 3 pkt w skali Jadad, a powody obniżenia punktacji były analogiczne jak dla powyższych badań. Jedynie badania porównujące EZO vs PLC w zapobieganiu choroby wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA zostały ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad.

We wszystkich badaniach analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). Bezpieczeństwo oceniano natomiast w większości w populacji chorych, którzy otrzymali chociaż jedną dawkę badanego leku (ang. *safety population*).

W większości badań nie określono hipotezy badawczej. Jedynie w przypadku badań *Gillissen 2004, Monnikes 2005, Bardhan 2007* oraz *Glatzel 2007* (włączonego jedynie do analizy bezpieczeństwa) podano, iż badanie zaprojektowane było względem hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do porównania pantoprazol vs ezomeprazol. W przypadku badania *Gillissen 2004* hipotezę *non-inferiority* określono względem współczynnika wyleczonych wrzodów, ustalając jednocześnie wartość δ (delta – ang. *non-inferiority margin*) na wartość równą 15%. Natomiast w publikacji *Monnikes 2005* hipoteza została określona względem czasu do pierwszego ustąpienia objawów, a wartość δ została określona jako 2 dni (*the clinically relevant margin*). W publikacji *Bardhan 2007*- hipoteza dotyczyła współczynnika całkowitej remisji choroby, a wartość δ była równa 15%, natomiast w publikacji *Glatzel 2007* hipotezę *non-inferiority* określono względem wyniku uzyskanego w kwestionariuszu ReQuest-GI, zaś wartość δ określono na 1,73.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tam gdzie było to możliwe, wnioskodawca w przedłożonej analizie klinicznej wykonał zarówno analizę jakościową jak i ilościową wyników. W części właściwej przedłożonej AKL zestawiał w tabelach w sposób szczegółowy wyniki badania randomizowanych porównujących ezomeprazol z jednym z wybranych komparatorów: omeprazolem, pantoprazolem lub lanzoprazolem. W przypadku, gdy w badaniu brakowało danych i możliwe było ich uzupełnienie na podstawie danych zawartych w badaniu, wnioskodawca dokonywał obliczeń własnych. Dla punktów końcowych, dla których było to możliwe (dostępne były wyniki z więcej niż jednego badania klinicznego oraz stwierdzono wystarczającą homogeniczność odnalezionych badań) wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową wyników badań (metaanalizę wyników). Metaanalizy

oraz wykresy wykonano przy użyciu programu Review Manager ver. 5.2.3. Przy wykonywaniu metaanaliz, wnioskodawca stosował głównie stały model danych (ang. *fixed effect model*), natomiast w przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$ oraz $p < 0,1$) – zmienny model danych (ang. *random effect model*). Dla p określonego w publikacji jako $< 0,05$, średnią różnicę wyliczono dla $p = 0,049$. Wyniki metaanaliz zobrazowano również na wykresach typu *forest plot*. Jak podaje wnioskodawca, ze względów technicznych na rysunkach zastosowano zmienny model danych dla wszystkich subgrup w momencie, kiedy dla części subgrup I^2 było poniżej 50%, a dla części- powyżej.

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla większości z ocenianych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki z więcej niż 1 badania klinicznego. Przeprowadzenie tych analiz było w większości zasadne, o ile nie wskazano inaczej (szczegóły dotyczące wątpliwości na temat stopnia heterogeniczności włączonych badań opisano poniżej). Dla wskazania: leczenie nadżerek w przebiegu refleksowego zapalenia przełyku, dla porównania EZO vs LAN, z metaanalizy wnioskodawcy dot. odsetka dni i nocy wolnych od zgagi wyłączono badanie *Howden 2002*, z powodu braku możliwości porównania danych (braku informacji na temat SD).

W przypadku badań *Kahrillas 2000*, *Howden 2002* oraz *Fennerty 2005*, zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji zaobserwowali pewne ograniczenia, które wpływają na heterogeniczność porównywanych badań. W badaniu *Howden 2002* autorzy zastosowali własną skalę oceny zaawansowania zmian zapalnych przełyku (5-stopniowa skala, gdzie stopień 0 lub 1 traktowane są jako całkowite wyleczenie). Wg autorów badania stopień 2 odpowiada stopniowi A i B w klasyfikacji wg skali LA. Wg opinii analityka Agencji ma to znaczący wpływ na heterogeniczność porównywanych badań pod względem definicji analizowanych punktów końcowych (m.in. definicja całkowitego wyleczenia). Natomiast w badaniu *Fennerty 2005* nasilenie zmian chorobowych u pacjentów wg klasyfikacji LA w chwili włączenia ich do badania oceniono na stopień C-D, co wpływa na heterogeniczność porównywanych badań w odniesieniu do charakterystyki pacjentów. W przypadku pozostałych badań, nasilenie zmian chorobowych oceniane było wg klasyfikacji LA na stopień A-D. Uzyskanie stopnia A podczas badania endoskopowego traktowane było jako całkowite wyleczenie choroby. Ocena wpływu zidentyfikowanych ograniczeń (wykonanie przez analityków AOTMIT metaanalizy z wyłączeniem jednego lub drugiego badania) wykazała, że nie mają one wpływu na wnioskowanie. Badanie *Kahrillas 2000* włączone zostało do porównania skuteczności EZO vs OME w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD. W badaniu tym wartość procentowa odsetka wyleczeń po 8 tyg., uzyskana dla grupy omeprazolu została odczytana z wykresu, co stanowi ograniczenie analizy. Jednakże, wg autorów badania wynik ten jest istotny statystycznie, co zgodne jest z wynikiem wnioskodawcy.

Ponadto w przedłożonej AKL wnioskodawca przeprowadził, na podstawie odnalezionych badań, analizę porównawczą badanych grup. Jej wykonanie nie było możliwe w kilku przypadkach ze względu na:

- niewystarczającą ilość danych/ sposób prezentacji wyniku w badaniu (podano jedynie wartość średnią, bez określenia wartości SD, SE, p, CI, które umożliwiłyby oszacowanie różnicy średnich z przedziałem ufności):
 - porównania EZO vs PAN dla odsetka dni wolnych od zgagi, porównania EZO vs OME dla odsetka dni i nocy wolnych od zgagi, liczby dni do pierwszego i trwałego opanowania zgagi oraz porównania EZO vs LAN dla liczby dni do trwałego i pierwszego opanowania zgagi w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku,
 - porównania EZO vs PAN dla odsetka dni lub nocy bez zgagi oraz liczby dni do trwałego opanowania zgagi w analizie skuteczności w leczeniu objawowym
- niedostateczne informacje dot. sposobu oceny remisji choroby:
 - porównania EZO vs PAN dla utrzymania remisji, stopnia nasilenia objawów oraz zużycia tabletek w analizie skuteczności przy długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom choroby (leczenie stałe i doraźne)

We wszystkich powyższych przypadkach, odstępianie od wykonywania analiz porównawczych było zasadne.

W przedłożonej AKL przeprowadzono również metaanalizę wyników 3 badań (*Subei 2007*, *Tulassay 2001* i *Veldhuyzen 2000*) dla eradykacji *H. pylori*, jednakże analizując metodykę tychże badań stwierdzono, że badania te charakteryzują się zbyt dużą heterogenicznością aby można było poddać ich wyniki syntezie ilościowej. Heterogeniczność tych badań wynikała z faktu, iż do badań *Subei 2007* i *Tulassay 2001* włączano chorych z aktywnym wrzodem dwunastnicy o średnicy minimum 5 mm, natomiast w badaniu *Veldhuyzen 2000* aktywny wrzód był jednym z kryteriów wykluczenia, natomiast jako kryterium włączenia określono co najmniej jeden incydent choroby wrzodowej dwunastnicy w wywiadzie. Ponadto różny był też schemat leczenia chorych w tych badaniach. Otóż w dwóch nowszych chorzy, oprócz tygodniowej terapii trójlekowej mającej na celu eradykację *H. pylori*, otrzymywali również przez kolejne 3 tyg. omeprazol w dawce 20 mg 1x/dobę w przypadku ramienia OAC, a w grupie EAC przez te 3 tyg. przyjmowali PLC.

Powyższe może potencjalnie wpływać na uzyskiwanie lepszych wyników leczenia u chorych otrzymujących OME względem tych przyjmujących EZO. Ponadto należy podkreślić, iż zgodnie z opisem przedstawionym w przedłożonej AKL w badaniu *Veldhuyzen 2000* wyniki dla eradykacji zakażenia *H. pylori* raportowano po 1 tyg., co nie jest zgodne z informacjami zawartymi w oryginalnej publikacji, zgodnie z którymi pozytywny wynik eradykacji stwierdzano jedynie, jeżeli testy UBT przeprowadzone zarówno w 4 i 8 tyg. od zakończenia tygodniowej terapii wykazały negatywny wynik, co oznacza że wyniki podane w tej publikacji odnoszą się również do dłuższego okresu obserwacji niż 1 tydz. Warto również podkreślić, iż w badaniu *Tulassay 2001* ostatnie badanie wykonywano pomiędzy 8 a 10 tyg. od randomizacji, natomiast w badaniu *Subei 2007* wykonywano je w 8 tyg. od włączenia do badania. W związku z powyższym w niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki metaanalizy wyników badań: *Subei 2007* i *Tulassay 2001*, oszacowany przez analityków AOTMIT.

Ponadto w analizie wnioskodawcy, w celu wykonania porównania pośredniego zastosowania EZO vs OME poprzez wspólną referencję kontrolną – PLC we wskazaniu: zapobieganie choroby wrzodowej, związanej ze stosowaniem NLPZ, wykonano metaanalizę badań porównujących OME vs PLC. W metaanalizie tej uwzględniono trzy badania, kontrolowane PLC, przy czym w dwóch z nich (*Hawkey 1998* i *Cullen 1998*) okres obserwacji wynosił 6 mies. natomiast w trzecim z nich jedynie 3 mies. – *Ekstrom 1996* i dla tych okresów były raportowane wyniki dla punktu końcowego *powstawanie wrzodów trawiennych*. Mając na uwadze fakt, iż w badaniach porównujących EZO vs PLC, ten punkt końcowy był określany po 6 mies. leczenie oraz fakt, iż Wnioskodawca nie odniósł się do powyższej różnicy w AWA zdecydowano się przedstawić również wyniki porównania pośredniego bez uwzględnienia badania *Ekstrom 1996*. Wyniki tegoż porównania nie różniły się znacząco od wyników uzyskanych przez Wnioskodawcę, w związku z czym można przypuszczać, iż uwzględnienie wyników tegoż badania nie ogranicza znacząco wiarygodności wykonanej analizy. Ponadto zgodnie z uwagą wnioskodawcy w badaniu *Hawkey 1998* nie zostało określone, czy chorzy, którzy byli włączani do tegoż badania mają wyłącznie wrzody żołądka lub też dwunastnicy, czy też mogą mieć jednocześnie wrzody w obrębie obu narządów. Wnioskodawca w swoich obliczeniach przyjął założenie o wykluczającym się wzajemnie umiejscowieniu wrzodów (aby otrzymać odsetek chorych z wrzodami żołądka lub dwunastnicy, zsumował liczbę chorych z wrzodami żołądka z liczbą pacjentów z wrzodami dwunastnicy), zaś niepewność powyższego założenia zweryfikował na podstawie oszacowania wyniku metaanalizy dla powstawania wrzodów żołądka lub dwunastnicy zarówno z jak i bez uwzględnienia wyników badania *Hawkey 1998*. Otrzymane wyniki metaanalizy były porównywalne w obu wariantach, jak również jednostkowy wynik dla tego badania był zbliżony do wyników otrzymanych dla pozostałych dwóch badań. Należy również zauważyć, iż sposób prezentacji wyniku w publikacji oryginalnej do badania *Cullen 1998*, umożliwiał jego wykorzystanie jedynie w metaanalizie wyniku dla liczby chorych, u których w trakcie terapii podtrzymującej IPP powstały wrzody żołądka lub dwunastnicy (wrzody ogółem), jak to zostało przedstawione w AKL wnioskodawcy.

Do ograniczeń, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa, Wnioskodawca zaliczył następujące punkty:

- Nie dla wszystkich wskazań zidentyfikowano badania porównujące ezomeprazol z każdym z analizowanych komparatorów. W przypadku długotrwałego stosowania w celu zapobiegania nawrotom GERD – brak zidentyfikowanych badań porównujących ezomeprazol z omeprazolem, w przypadku objawowego leczenia GERD – brak zidentyfikowanych porównań z lanzoprazolem, a w przypadku eradykacji zakażenia *H. Pylori* – brak zidentyfikowanych porównań z pantoprazolem i lanzoprazolem.
- Niektóre punkty końcowe dotyczące skuteczności raportowano jako wyniki analizy *life table estimates*. Ze względu na brak dokładnego opisu analizy w większości badań, danych tych nie uwzględniano w analizie skuteczności, ponieważ ich interpretacja na tle pozostałych badań byłaby utrudniona.
- Heterogeniczność badanej populacji w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku objawiająca się poprzez nierównomierny rozkład liczby pacjentów o poszczególnych stopniach nasilenia GERD wg klasyfikacji LA we włączonych do analizy badaniach. Do większości badań włączono pacjentów o nasileniu GERD od A do D, ale są również badania, gdzie pacjenci charakteryzowali się stopniem nasilenia B-C (*Gillesen 2004*), C-D (*Fennerty 2005*), czy też 2-4 (własna klasyfikacja autorów badania – *Howden 2002*).
- Niejednakowe kryterium definiujące ustąpienie objawów. W większości badań ustąpienie objawów rozumiane było jako brak danego objawu, natomiast w pojedynczych badaniach jako brak objawu lub jego łagodna postać (*Scholten 2003*, *EMANCIPATE*).
- Brak raportowanych parametrów zmienności (tj. przedziału ufności, odchylenia standardowego) dla danych ciągłych, co uniemożliwiało przeprowadzenie metaanalizy wyników w przypadku tych badań (np. *Vcev 2006*, *Labenz 2005b*, *Kahrillas 2000* – liczba dni wolnych lub nocy wolnych od zgagi).
- Brak dokładnej definicji punktów końcowych oraz miar wykorzystanych do ich raportowania, co uniemożliwiło w efekcie końcowym włączenie wyników badania do metaanalizy lub całkowicie wykluczało badanie z analizy skuteczności (np. *Labenz 2005a*, *Graham 2002*, *Holtmann 2011*).

-
- *Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego ezomeprazolu z aktywnymi komparatorami w przypadku wskazań dotyczących zapobiegania chorobie wrzodowej związanej z długotrwałym stosowaniem NLPZ lub ASA w niskich dawkach i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością.*
 - *Brak badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla populacji pediatrycznej oraz części wskazań w populacji dorosłych (leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem NLPZ, długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych, leczenie zespołu Zollingera-Ellisona).*
 - *W przypadku wskazania dotyczącego eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori* zidentyfikowano wyłącznie badania porównujące ezomeprazol z omeprazolem.*
 - *W przypadku dwóch z trzech badań (tj. Subei 2007, Tulassay 2001), w których oceniano eradykację zakażenia *Helicobacter Pylori*, mimo iż leczenie trwało tydzień, brak jest danych dla tego horyzontu czasowego. W treści udostępniono wyłącznie dane dla 4. tyg., co jest nie bez znaczenia, ponieważ od 2. tyg. w grupie ezomeprazolu pacjenci nie przyjmowali żadnej substancji czynnej, podczas gdy w grupie komparatora pacjenci stosowali omeprazol.*

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale wyniki przedstawiono w podziale na wskazania oraz komparatory. Wszystkie wyniki przedstawione w poniższym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków AOTMIT pod względem poprawności ich ekstrakcji z badań, jak również poprawności wykonanych przez wnioskodawcę obliczeń. Wyniki, dla których osiągnięto istotną statystycznie różnicę, wyróżniono czcionką **bold**.

Należy zauważyć, iż wnioskodawca przypadku wykonywania obliczeń własnych dot. liczby pacjentów, na podstawie podanego w badaniu odsetka chorych, w tabelach przedstawiano wartość procentową, która dawała całkowitą liczbę pacjentów.

Oprócz wyników przedłożonej AKL przedstawionych poniżej, AKL wnioskodawcy zawierała wyniki następujących badań, dla następujących punktów końcowych:

- liczba dni do pierwszego i trwałego opanowania zgagi (*Castell 2002* – porównanie EZO vs LAN w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku),
- liczba zużytych tabletek (*Scholten 2007*- porównanie EZO vs PAN w długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom choroby),
- liczba dni do pierwszego i trwałego opanowania objawów GERD (*Monnikes 2005* - porównanie EZO vs PAN w leczeniu objawowym GERD),
- odsetek dni lub nocy bez zgagi, liczba dni do trwałego opanowania zgagi (*Armstrong 2004* - porównanie EZO vs OME w leczeniu objawowym GERD).

Wyniki te nie zostały ujęte w powyższej analizie ze względu na: brak analizy porównawczej z powodu niedostatecznej ilości danych (dostępna jedynie opinia autorów badań), brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

3.3.2.1. Leczenie nadżerek w przebiegu GERD

3.3.2.1.1. Ezomeprazol vs pantoprazol

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo oceniano po 4 i 8 tyg. leczenia. Metaanaliza wyników 4 badań RCT wykazała istotną statystycznie większą skuteczność ezomeprazol w porównaniu z pantoprazolem, w przypadku wyleczenia zapalenia przełyku potwierdzonego endoskopowo po 4 tyg. leczenia [RR= 1,08 (95%CI: 1,04; 1,12), p<0,001]. Dla oceny po 8 tyg. nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, jednak wskazywał on na wyższą skuteczność ocenianej technologii. Analogiczny wynik, dla którego nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami uzyskano dla punktu końcowego: opanowanie objawów zgagi. Dla punktu końcowego: odsetek dni wolnych od zgagi, wykonanie metaanalizy wyników nie było możliwe, ze względu na sposób przedstawienia wyników w badaniu (szczegółowy opis jakości syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy w pkt. 3.3.1.5). W związku z powyższym, istotność różnic pomiędzy grupami w analizowanych badaniach jest opinią autorów badań. Wg autorów badania EXPO- *Labenz 2005b* uzyskano istotną statystycznie (p<0,01) wyższą skuteczność ezomeprazolu dla odsetka dni wolnych od zgagi, w porównaniu z pantoprazolem, natomiast w ocenie autorów badania *Vcev 2006* nie było znamienych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 1. Porównanie skuteczności EZO vs PAN w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	PAN				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone	4 tygodnie leczenia								
	<i>Bardhan 2007</i>	202/293 (68,5)**	199/288 (69)	0,99 (0,70; 1,41)	1,00 (0,89; 1,11)	0,968	1,33 (1,15; 1,52)	1,08 (1,04; 1,12)	<0,001
	<i>Gillessen 2004*</i>	68/114 (59,6)	55/113 (48,7)	1,56 (0,92; 2,64)	1,23 (0,96; 1,56)	0,098			
	<i>Labenz 2005b</i>	1231/1562 (78,8)	1157/1589 (72,8)	1,39 (1,18; 1,64)	1,08 (1,04; 1,13)	<0,0001			

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	PAN				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
endoskopowo	Vcev 2006#	70/90 (77,8)	65/90 (72,2)	1,35 (0,68; 2,65)	1,08 (0,91; 1,28)	0,390			
	8 tygodni leczenia								
	Bardhan 2007	243/293 (83,0)	248/288 (86,0)	0,78 (0,50; 1,23)	0,96 (0,90; 1,03)	0,291	1,17 (0,96; 1,42)	1,02 (1,00; 1,04)	0,12
	Gillessen 2004*	92/114 (80,7)	94/113 (83,2)	0,85 (0,43; 1,66)	0,97 (0,86; 1,10)	0,627			
	Labenz 2005b	1431/1562 (91,6) †	1413/1589 (88,9) †	1,36 (1,07; 1,73)	1,03 (1,01; 1,05)	0,011			
Vcev 2006#	83/90 (92,2)	82/90 (91,1)	1,16 (0,40; 3,34)	1,01 (0,93; 1,11)	0,788				
Opanowanie zgagi	Scholten 2003	103/105 (98,0)	111/112 (99,0)	0,46 (0,04; 5,19)	0,99 (0,96; 1,02)	0,53	-	-	-
Punkt końcowy	Badanie	EZO			PAN				
		N	Średnia %		N	Średnia %			
Odsetek dni wolnych od zgagi	Vcev 2006	90	70,2		90	69,8			
	Labenz 2005b ‡	1562	70,7		1589	67,3			

^ wartość obliczona przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych w publikacji danych procentowych;

‡ w opinii autorów badania wyniki są istotne statystycznie (p<0,01);

w publikacji pojawia się liczebność grupy wynosząca 130- najprawdopodobniej błędna;

* Komentarz analityka Agencji: punkt końcowy po 4 i 8 tyg. oceniano jedynie dla jednej z trzech badanych podgrup, które różniły się czasem oceny punktu końcowego, natomiast autorzy badania prezentują wyniki zbiorcze dla wszystkich 3 podgrup, pomimo, że w przypadku dwóch pozostałych punkt końcowy oceniany był po innym czasie; w związku z heterogenicznością metodyki wykonania pomiarów oraz populacji (nasilenie zmian wg skali LA: B-C), analitycy Agencji wykonali metaanalizę nieuwzględniającą badania Gillessen 2004: po 4 tyg. [RR= 1,07 (95%CI: 1,03; 1,11), p= 0,0003], po 8 tyg. [RR=1,02 (95%CI: 1,00; 1,04), p= 0,08]. Zmiany nie wpłynęły na wnioskowanie.

† Komentarz analityka Agencji: w AKL wnioskodawcy wartości procentowe obliczone zostały z populacji pacjentów poddanych randomizacji; w opinii analityka Agencji wartości te powinny być obliczane z populacji ITT i wartości liczone w ten sposób przedstawiono w tabeli.

3.3.2.1.2. Ezomeprazol vs omeprazol

Metaanaliza wyników 3 badań RCT (Tabela 2) wykazała istotną statystycznie większą skuteczność ezomeprazolu w porównaniu z omeprazolem, w przypadku odsetka pacjentów, u których po 8 tyg. leczenia stwierdzono wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo [RR=1,07 (95%CI: 1,01; 1,13), p=0,02]. Ocena tego punktu końcowego po 4 tyg. leczenia również wskazywała na wyższą skuteczność ocenianej technologii, jednak uzyskany wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W odniesieniu do opanowania zgagi (po 4 tyg.) na podstawie wykonanej metaanalizy stwierdzono istotną statystycznie przewagę wnioskowanego leku nad omeprazolem [RR= 1,12 (95%CI: 1,03; 1,21), p=0,007].

Tabela 2. Porównanie skuteczności EZO vs OME w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	OME				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	4 tygodnie leczenia								
	Richter 2001	956/1216 (78,6)	805/1209 (66,6)	1,85 (1,54; 2,21)	1,85 (1,54; 2,21)	<0,00001	1,43 (0,86; 2,39)	1,11 (0,97; 1,27)	0,17
	Schmitt 2006	393/576 (68,2)	379/572 (66,3)	1,09 (0,85; 1,4)	1,03 (0,95; 1,12)	0,477			
	8 tygodni leczenia								
	Kahrillas 2000	570/654 (87,2)	528/650 (81,2*)	1,57 (1,16; 2,12)	1,07 (1,02; 1,12)	0,004	1,56 (1,08; 2,25)	1,07 (1,01; 1,13)	0,02
Richter 2001	1093/1216 (89,9)	978/1209 (80,9)	2,10 (1,66; 2,66)	1,11 (1,07; 1,15)	<0,00001				

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	OME				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	Schmitt 2006	501/576 (87,0)	491/572 (85,8)	1,10 (0,79; 1,54)	1,01 (0,97; 1,06)	0,573			
Opanowanie zgagi (po 4 tyg.)	Kahrillas 2000	402/621 (64,7)	357/624 (57,2)	1,37 (1,09; 1,73)	1,13 (1,03; 1,24)	0,007	1,34 (1,09; 1,65)	1,12 (1,03; 1,21)	0,007
	Richter 2001	831/1216 (68,3)	702/1209 (58,1)	1,56 (1,32; 1,84)	1,18 (1,11; 1,25)	<0,00001			
	Schmitt 2006	374/576 (64,9)	361/572 (63,1)	1,34 (1,09; 1,65)	1,03 (0,94; 1,12)	0,521			

^ wartość obliczona przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych procentowych;

* Komentarz analityka Agencji: w opinii analityka, w badaniu Kahrillas 2000, wartość procentowa uzyskana dla grupy omeprazolu została odczytana z wykresu, co stanowi ograniczenie analizy. Jednakże, wg autorów badania wynik ten jest istotny statystycznie, co zgodne jest z wynikiem wnioskodawcy, a tym samym nie wpływa na poprawność wnioskowania;

Wyniki istotnie statystycznie (wg autorów badań) dla oceny odsetka dni i nocy wolnych od zgagi uzyskano w badaniach Kahrillas 2000 oraz Richter 2001 ($p < 0,05$) (Tabela 3). Wyniki te wskazywały na wyższą skuteczność ezomeprazolu w porównaniu z omeprazolem. Sposób prezentacji danych uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej dla ww. punktów oraz dla oceny liczby dni do pierwszego oraz trwałego opanowania zgagi (brak parametrów zmienności). Jednakże, w opinii autorów obu badań, skuteczność ezomeprazolu jest porównywalna z omeprazolem dla punktu końcowego: liczba dni do pierwszego opanowania zgagi i większa w odniesieniu do punktu: liczba dni do trwałego opanowania zgagi.

Tabela 3. Porównanie skuteczności EZO vs OME w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Punkt końcowy	Badanie	EZO		OME	
		N	średnia %	N	średnia %
Odsetek dni wolnych od zgagi (po 4 tyg.)	Kahrillas 2000	621	72,7 [^]	626	67,1 [^]
	Richter 2001	1216	74,9 [^]	1209	69,7 [^]
	Schmitt 2006	576	74,5	572	73
Odsetek nocy wolnych od zgagi (po 4 tyg.)	Kahrillas 2000	621	84,7 [^]	626	80,1 [^]
	Richter 2001	1216	90,8 [^]	1209	87,9 [^]
	Schmitt 2006	576	86,2	572	84,5
Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi (po 1 tyg.)	Kahrillas 2000	621	2 (mediana)	626	2 (mediana)
	Richter 2001	1216	2 (mediana)	1209	2 (mediana)
Liczba dni do trwałego opanowania zgagi (po 4 tyg.)	Kahrillas 2000	621	5 (mediana)	626	9 (mediana)
	Richter 2001	1216	5 (mediana)	1209	8 (mediana)

^ wg autorów badań, wyniki te są istotne statystycznie ($p < 0,05$)

*Komentarz analityka: w tabeli 24, str. 121 AKL Wnioskodawcy błędnie podano średni odsetek dni i nocy wolnych od zgagi (po 4 tyg.), dla badania Kahrillas 2000. Wartości podane w tabeli są zgodne z tymi przedstawionymi w badaniu.

3.3.2.1.3. Ezomeprazol vs lanzoprazol

W zakresie punktu końcowego dotyczącego odsetka pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku potwierdzonym endoskopowo, uzyskano istotne statystycznie wyniki metaanaliz zarówno dla punktu analizowanego po 4 i 8 tyg. leczenia (Tabela 4). W obu przypadkach wykazano wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z lanzoprazolem [dla 4 tyg.: RR=1,07 (95%CI: 1,03; 1,10), $p < 0,0001$; dla 8 tyg.: RR=1,04 (95%CI: 1,02; 1,06), $p = 0,0002$]. Dla pozostałych punktów końcowych nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami, jednakże w większości (oprócz ustąpienia dysfagii) wskazywały one na przewagę ezomeprazolu względem lanzoprazolu.

Tabela 17. Porównanie skuteczności EZO vs LAN w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	LAN				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
4 tygodnie leczenia									
Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	<i>Castell 2002</i>	1986/2624 (75,7)	1876/2617 (71,7)	1,23 [1,09; 1,39]	1,06 (1,02; 1,09)	0,001	1,25 (1,12; 1,40)*	1,07 (1,03; 1,10)*	<0,0001
	<i>Fennerty 2005</i>	278/498 (55,8)	238/501 (47,5)	1,40 [1,09; 1,79]	1,18 (1,04; 1,33)	0,009			
	<i>Howden 2002</i>	108/138 (78,3)	107/139 (77,0)	1,08 (0,61; 1,89)	1,02 (0,90; 1,15)	0,798			
8 tygodni leczenia									
Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	<i>Castell 2002</i>	2299/2624 (87,6)	2204/2617 (84,2)	1,33 (1,13; 1,55)	1,04 (1,02; 1,06)	0,0004	1,29 (1,13; 1,48)*	1,04 (1,02; 1,06)*	0,0002
	<i>Fennerty 2005</i>	386/498 (77,5)	367/501 (73,3)	1,26 (0,94; 1,68)	1,06 (0,99; 1,14)	0,119			
	<i>Howden 2002</i>	123/138 (89,1)	127/139 (91,4)	0,77 (0,35; 1,72)	0,98 (0,90; 1,05)	0,531			
Opanowanie zgagi (po 4 tyg.)	<i>Castell 2002</i>	1650/2624 (62,9)	1575/2617 (60,2)	1,12 (1,00; 1,25)	1,04 (1,00; 1,09)	0,04	1,25 (0,96; 1,62)*	1,08 (1,00; 1,16)*	0,1
	<i>Fennerty 2005</i>	344/478 (72,0)	307/483 (63,2)	1,47 (1,12; 1,93)	1,13 (1,04; 1,24)	0,005			
Ustąpienie objawów - zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej	<i>Fennerty 2005</i>	380/478 (79,5)	368/483 (76,2)	1,21 (0,89; 1,64)	1,21 (0,89; 1,64)	0,218	-	-	-
Ustąpienie objawów - dysfagia		445/478 (93,1)	453/483 (93,8)	0,89 (0,54; 1,49)	0,89 (0,54; 1,49)	0,665			
Ustąpienie objawów - ból w nadbrzuszu		397/478 (83,1)	399/483 (82,6)	1,03 (0,74; 1,44)	1,01 (0,95; 1,06)	0,85			

^ wartość obliczona przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych procentowych;

*Komentarz analityka Agencji: autorzy badania *Howden 2002* zastosowali własną skalę oceny zaawansowania zmian zapalnych przełyku (5-stopniowa skala, gdzie stopień 0 lub 1 traktowane są jako całkowite wyleczenie); wg autorów badania stopień 2 odpowiada stopniowi A i B w klasyfikacji wg skali LA; w opinii analityka AOTMIT, zastosowanie innej skali stanowi duże ograniczenie wiarygodności wyników metaanalizy, ze względu na heterogeniczność definicji przedmiotowego punktu końcowego. Natomiast w badaniu *Fennerty 2005* nasilenie zmian chorobowych u pacjentów wg klasyfikacji LA oceniono na stopień C-D, co wpływa na heterogeniczność porównywanych badań w odniesieniu do charakterystyki pacjentów. W związku z tym, analitycy AOTMIT ocenili wpływ powyższych ograniczeń na wyniki metaanalizy, wykluczając z niej w pierwszym przypadku badanie *Howden 2002*, a w drugim badanie *Fennerty 2005*. Wyniki uzyskane po wyłączeniu badania *Howden 2002* nie zmieniają wnioskowania, gdyż są analogiczne do tych uzyskanych przez wnioskodawcę [dla 4 tyg.: RR=1,07 (95%CI: 1,04; 1,10) p=<0,0001; dla 8 tyg.: RR= 1,04 (95%CI: 1,02; 1,07) p=0,0001]. Również po wyłączeniu badania *Fennerty 2005* z metaanalizy otrzymano wyniki, które nie zmieniają wnioskowania dla wyleczenia zapalenia przełyku potwierdzonego endoskopowo [dla 4 tyg.: RR= 1,05 (95%CI: 1,02; 1,09), p= 0,001; dla 8 tyg.: RR= 1,04 (1,02; 1,06), p= 0,0008]. W przypadku punktu końcowego: opanowanie zgagi po 4 tyg., wyłączenie badania *Fennerty 2005* powoduje, że metaanaliza nie jest możliwa, ponieważ do analizy tego punktu końcowego pozostaje tylko jedno badanie - *Castell 2002*, którego wynik jest istotny statystycznie.

Odsetek dni lub nocy wolnych od zgagi był wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wyniki metaanaliz wskazujące na wyższą skuteczność ezomeprazolu osiągnęły istotność statystyczną [odsetek dni: MD=1,65 (95%CI: 0,12; 3,17), p= 0,03; odsetek nocy: MD=1,30 (95%CI: 0,23; 2,37), p=0,02].

Tabela 18. Porównanie skuteczności EZO vs LAN w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) [%] / N		Wartość p	WMD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)	Wartość p
		EZO	LAN				
Odsetek dni wolnych od zgagi	<i>Castell 2002</i>	72,5 (30,5)/ 2624	70,9 [^] (30,8)/ 2617	0,059	1,60 (-0,06; 3,26)	1,65 (0,12; 3,17)	0,03
	<i>Fennerty 2005</i>	74,6 (30,0)/ 476*	72,7 (30,5)/ 474*	0,333	1,90 (-1,95; 5,75)		
	<i>Howden 2002**</i>	53,6 (b.d.)/ 139	60,3 (b.d.)/ 143	-	-		
Odsetek nocy wolnych od zgagi	<i>Castell 2002</i>	87,1 (21,2)/ 2624	85,8 (21,7)/ 2617	0,028	1,30 (0,14; 2,46)	1,30 (0,23; 2,37)	0,02
	<i>Fennerty 2005</i>	86,0 (21,5)/ 480	84,7 (21,8)/ 477	0,353	1,30 (-1,44; 4,04)		
	<i>Howden 2002**</i>	59,2 [^] (b.d.)/ 139	61,5 [^] (b.d.)/ 143	-	-		

* obejmuje tylko pacjentów, dla których możliwe było oszacowanie wyników na podstawie dostarczonych codziennych raportów;

**w badaniu wyniki podano wyłącznie dla tygodniowego horyzontu czasowego (4-krotnie krótszy niż w przypadku pozostałych badań), brak informacji na temat SD;

^ Komentarz analityka Agencji: w Tabeli 30, na str. 125 AKL Wnioskodawcy błędnie podano średnią ilość dni dla grupy lanzoprazolu z badania *Castell 2002* oraz średnią ilość nocy z badania *Howden 2002* dla obu badanych grup. W powyższej tabeli zamieszczono wyniki zgodne z tekstem tychże publikacji.

Wnioskodawca przedstawił również tabelę zbiorczą, w której zaprezentował wyniki metaanalizy EZO vs wszystkie PPI. Dla punktów końcowych: wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo po 4 i 8 tyg., uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść EZO [po 4 tyg.: OR=1,33 (95%CI: 1,16; 1,52), p<0,01; po 8 tyg.: OR=1,29 (95%CI: 1,08; 1,54) p<0,01]. Dla punktu końcowego: opanowanie zgagi po 4 tyg. leczenia, również uzyskano wynik wskazujący na wyższą skuteczność EZO, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie [OR= 1,29 (95%CI: 1,11; 1,51), p<0,01]. Wyniki te są analogiczne do wyników cząstkowych uzyskanych dla poszczególnych komparatorów.

3.3.2.2. Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refleksowego zapalenia przełyku

3.3.2.2.1. Ezomeprazol vs pantoprazol – leczenie stałe

Utrzymanie remisji choroby analizowano w dwóch badaniach, spośród których wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie dla jednego z nich (*EXPO- Labenz 2005a*) i wskazywał on na wyższą skuteczność ezomeprazolu w zakresie tego punktu końcowego [RR=1,19 (95%CI: 1,11; 1,28), p<0,00001]. Z powodu nieścisłości wynikających z metody oceny powyższego punktu końcowego (w badaniu *Goh 2007* utrzymanie remisji oceniano na podstawie endoskopii oraz ustąpienia objawów, natomiast na podstawie treści badania *EXPO- Labenz 2005a* nie można stwierdzić, czy brano pod uwagę ustąpienie objawów), analiza zbiorcza wyników nie była możliwa.

Tabela 19. Porównanie skuteczności EZO vs PAN przy długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
		EZO	PAN			
Utrzymanie remisji	<i>Goh 2007</i>	567*/667 (85,0)	534*/633 (84,0)	1,08 (0,80; 1,46)	1,08 (0,80; 1,46)	0,602
	<i>Labenz 2005a</i>	547/772 (70,9)	475/797 (59,6)	1,65 (1,34; 2,03)	1,19 (1,11; 1,28)	<0,00001
Ustąpienie objawów	<i>Goh 2007</i>	568/667 (85,1)	554/636 (87,1)	0,85 (0,62; 1,16)	0,98 (0,94; 1,02)	0,310

* wartość obliczona przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych procentowych.

3.3.2.2.2. Ezomeprazol vs lanzoprazol – leczenie stałe

Oceny odsetka pacjentów, u których utrzymano remisję, dokonywano dla dwóch horyzontów czasowych: 3-miesięcznego oraz 6-miesięcznego okresu prewencji. W obu przypadkach uzyskano istotnie statystyczne wyniki wskazujące na wyższą skuteczność ezomeprazolu w porównaniu do lanzoprazolu [dla 3 mies.: RR=1,96 (95%CI: 1,28; 3,01), p=0,002; dla 6 mies.: RR=1,11 (1,05; 1,18), p=0,0004]. Dla ustąpienia objawów, istotny statystycznie wynik metaanalizy na korzyść ezomeprazolu uzyskano jedynie dla zgagi [RR=1,7 (95%CI: 1,02; 1,12), p=0,006]. Dla pozostałych objawów wyniki nie uzyskały istotności statystycznej, jednak wskazywały one na wyższość ocenianej technologii.

Tabela 20. Porównanie skuteczności EZO vs LAN przy długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	LAN				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Utrzymanie remisji	<i>Devault</i>	3 miesiące prewencji			-	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza			
		EZO	LAN				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	
	2006	465/501 (92,8)	434/500 (86,8)	1,96 (1,28; 3,01)	1,96 (1,28; 3,01)	0,002				
		6 miesięcy prewencji								
		432/501 (86,2)	388/500 (77,6)	1,81 (1,30; 2,51)	1,11 (1,05; 1,18)	0,0004				
Ustąpienie objawów- zgaga	Devault 2006	383/501 (76,4)	369/500 (73,8)	1,15 (0,86; 1,54)	1,04 (0,96; 1,11)	0,333	1,31 (1,08; 1,59)	1,07 (1,02; 1,12)	0,006	
	Lauritsen 2003	480/615 (78,0)	432/609 (70,9)	1,46 (1,12; 1,89)	1,10 (1,03; 1,18)	0,004				
Ustąpienie objawów- zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej	Devault 2006	401/501 (80,0)	400/500 (80,0)	1,00 (0,74; 1,37)	1,00 (0,94; 1,06)	0,987	1,30 (0,79; 2,13)	1,06 (0,94; 1,19)	0,30	
	Lauritsen 2003	498/615 (81,0)	438/609 (71,9)	1,66 (1,27; 2,17)	1,13 (1,06; 1,20)	0,0002				
Ustąpienie objawów- ból w nadbrzuszu	Devault 2006	423/501 (84,4)	417/500 (83,4)	1,08 (0,77; 1,51)	1,08 (0,77; 1,51)	0,657	1,33 (1,02; 1,74)	1,07 (1,00; 1,13)	0,30	
	Lauritsen 2003	492/615 (80,0)	457/609 (75,0)	1,33 (1,02; 1,74)	1,07 (1,00; 1,13)	0,038				
Ustąpienie objawów- dysfagia	Devault 2006	451/501 (90,0)	449/500 (89,9)	1,02 (0,68; 1,55)	1,00 (0,96; 1,04)	0,908	-	-	-	

3.3.2.2.3. Ezomeprazol vs pantoprazol – leczenie doraźne

Ze względu na sposób prezentacji danych w badaniu *Scholten 2007*, nie było możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej (szczegóły w rozdziale dot. *Jakości syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy*) W opinii autorów badania istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano jedynie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: stopień nasilenia zgagi. Wskazywał on na mniejszą skuteczność ezomeprazolu ($p=0,012$), podczas gdy pozostałe wyniki, również wskazujące na mniejszą skuteczność wnioskowanej technologii, nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 21. Porównanie skuteczności EZO vs PAN przy długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Punkt końcowy	Badanie	EZO		PAN		
		N	śr. stopień nasilenia	N	śr. stopień nasilenia	
Stopień nasilenia objawów	<i>Scholten 2007</i>	zgaga*	100	1,32*	99	1,12*
		zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej	100	1,11	99	0,99
		ból przy przełykaniu	100	0,65	99	0,63
		wszystkie objawy	100	1,99	99	1,72

* wg autorów badania różnica istotna statystycznie ($p=0,012$)

3.3.2.3. Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

3.3.2.3.1. Ezomeprazol vs omeprazol

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy wskazały na istotną statystycznie różnicę między analizowanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych: kontrola innych objawów niż zgaga: zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej [RR=1,13 (95%CI: 0,04; 1,23), p=0,0032], dysfagia [RR=1,12 (95%CI: 1,05; 1,20), p=0,0032]. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, niemniej jednak wskazywały one na przewagę ocenianej technologii.

Tabela 22. Porównanie skuteczności EZO vs OME w leczeniu objawowym GERD. Po nazwie badania w nawiasie podano literę odpowiadającą jednemu z 3 badań opisanych w publikacji *Armstrong 2004*

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	Metaanaliza		
		EZO	OME				OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Opanowanie zgagi	<i>Armstrong 2004</i> (A)	256/423 (60,5)	252/434 (58,1)	1,11 (0,84; 1,45)	1,04 (0,93; 1,16)	0,465	1,11 (0,90; 1,36)	1,04 (0,96; 1,13)	0,34
	<i>Armstrong 2004</i> (C)	208/336 (61,9)	199/334 (59,6)	1,10 (0,81; 1,50)	1,04 (0,92; 1,17)	0,538			
Kontrola zgagi	<i>Armstrong 2004</i> (A)	279/423 (66,0)	274/434 (63,1)	1,13 (0,85; 1,50)	1,04 (0,95; 1,15)	0,388	1,13 (0,91; 1,39)	1,04 (0,97; 1,12)	0,26
	<i>Armstrong 2004</i> (C)	228/336 (67,9)	218/334 (65,3)	1,12 (0,81; 1,55)	1,04 (0,93; 1,16)	0,478			
Kontrola innych objawów niż zgaga – zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej	<i>Armstrong 2004</i> (A)	324*/423 (76,5)	293*/434 (67,4)	1,57 (1,16; 2,13)	1,13 (1,04; 1,23)	0,0032	-	-	-
Kontrola innych objawów niż zgaga – dysfagia	<i>Armstrong 2004</i> (A) [^]	360*/423 (85,0)	330*/434 (76,0)	1,80 (1,27; 2,55)	1,12 (1,05; 1,20)	0,0032	-	-	-

*wartość obliczona przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych procentowych;

[^] Komentarz analityka Agencji: w Tabeli 46, na str. 138 AKL Wnioskodawcy błędnie podano całkowitą liczbę pacjentów oraz liczbę pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie danego punktu końcowego (kontrola innych objawów niż zgaga- dysfagia), dla badania *Armstrong 2004*(A), zarówno dla technologii wnioskowanej jak i komparatora; błąd nie zmienia jednak wnioskowania w odniesieniu do wyniku otrzymanego przez wnioskodawcę

3.3.2.4. Eradykacja *H. pylori*

W analizie dotyczącej skuteczności zastosowania ezomeprazolu względem omeprazolu w trójlekowym schemacie eradykacji zakażenia *H. pylori* w przedłożonej AKL przedstawiono jedynie odsetek chorych, u których po zakończeniu leczenia stwierdzono eradykację zakażenia, przeprowadzono metaanalizę wyników trzech włączonych badań. Jednakże ze względu na znaczną heterogeniczność (opisaną w rozdz. 3.3.1.5.) jednego z uwzględnionych badań w niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy wyników jedynie dwóch badań *Subei 2007* oraz *Tulassay 2001*, do których włączano chorych z aktywną chorobą wrzodową. Wskazuje ona na brak różnic w skuteczności zastosowania wnioskowanej technologii względem omeprazolu w trójlekowej terapii eradykacji zakażenia *H. pylori*. [RR=0,97 (95%CI: 0,91; 1,03), p=0,30]. Również wyniki badania *Veldhuyzen 2000* wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności zastosowania jednego z badanych leków w eradykacji [RR=1,02 (95%CI: 0,95; 1,10), p=0,538]. Ponadto w badaniach podawano również wyniki dla dwóch innych punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione

w przedłożonej AKL, ze względu na przyjęte w niej kryteria włączenia. Jednakże ze względu na brzmienie wnioskowanego wskazania, zgodnie z którym należy rozważyć skuteczność EZO nie tylko w eradykacji zakażenia *H. pylori*, ale również w leczeniu choroby wrzodowej współistniejącej z tym zakażeniem, w AWA zdecydowano się również przedstawić wskaźnik wyleczenia wrzodów (określony po 8-10 tyg. od rozpoczęcia leczenia). Również w przypadku tego PK metaanaliza wyników dwóch nowszych badań nie wykazała IS różnic pomiędzy badanymi grupami [RR=0,98 (95%CI: 0,94; 1,03), p=0,51].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR [^] (95% CI)	RR [*] (95% CI)	Wartość p [*]	Metaanaliza
		EAC	OAC				RR (95%CI)
Eradykacja <i>H. pylori</i>							
Eradykacja <i>H. pylori</i>	<i>Chorzy z chorobą wrzodową współistniejącą z zakażeniem <i>H. pylori</i> (ITT)</i>						
	<i>Subei 2007</i>	139/186 (74,7)	148/188 (78,7)	0,80 (0,49; 1,29)	0,95 (0,85; 1,06)	0,361	0,97 (0,91; 1,03)# p=0,30
	<i>Tulassay 2001</i>	184/214 (86,0)	192/219 (87,7)	0,86 (0,49; 1,51)	0,98 (0,91; 1,06)	0,603	
	<i>Chorzy zakażeni <i>H. pylori</i>, u których stosuje się eradykację w celu profilaktyki nawrotów choroby wrzodowej (ITT)</i>						
<i>Veldhuyzen 2000</i>	183/204 (89,7)	172/196 (87,8)	1,22 (0,65; 2,26)	1,02 (0,95; 1,10)	0,538	nd	
Leczenie choroby wrzodowej współistniejącej z zakażeniem <i>H. pylori</i>§ (ITT)							
Wskaźnik wyleczenia wrzodów po 8-10 tyg.	<i>Subei 2007</i> ^{ss}	161/186 (86,6)	166/188 (88,3)	0,85 (0,46; 1,57)	0,98 (0,91; 1,06)	0,61	0,98 (0,94 1,03) p=0,51
	<i>Tulassay 2001</i>	195/214 (91,1)	202/219 (92,2)	0,86 (0,44; 1,71)	0,99 (0,93; 1,05)	0,67	

* Wartość RR została obliczona przez analityków AOTMIT, ze względu na ich nie przedstawienie w przedłożonej AKL

[^] Wartość obliczona przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Wartość obliczona przez analityków AOTMIT. W AKL wnioskodawcy wynik metaanalizy wyników 3 badań podano w postaci współczynnika OR. W AWA przedstawiono wynik metaanalizy w postaci RR (obliczenia własne Agencji), uwzględniającej tylko 2 badania, ze względu na stwierdzenie istotnej heterogeniczności uwzględnionych 2 badań a badaniem *Veldhuyzen 2000* m.in. pod względem charakterystyki populacji oraz interwencji (szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 3.3.1.5. *Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

§ Punkt końcowy nieuwzględniony przez wnioskodawcę w przedłożonej AKL – dane ekstrahowane i oszacowane przez analityków AOTMIT.

^{ss} W badaniu podano również wartość odsetka chorych, u których nastąpiło wyleczenie wrzodu po 4 tyg. terapii, jednakże ze względu na to, iż w przypadku niestwierdzenia wyleczenia po 4 tyg. terapii, badanie powtarzano po kolejnych 4 tyg. obserwacji oraz możliwość przeprowadzenia metaanalizy z wynikiem z badania *Tulassay 2001*, w powyższej tabeli przedstawiono wynik jedynie po 8 tyg.

Dodatkowo we włączonych powyższych 3 badaniach podawano również nasilenie objawów żołądkowo-jelitowych (ból w nadbrzuszu oraz zgagi). We wszystkich badaniach wykazano zmniejszenie się odsetka chorych odczuwających te objawy już po zakończeniu tygodniowej trójlekowej terapii eradykacyjnej.

3.3.2.5. Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

Ze względu na nie odnalezienie badań porównujących bezpośrednio zastosowanie EZO względem jednego z przyjętych komparatorów, dla tego wskazania wykonano porównanie pośrednie EZO vs OME, poprzez wspólną referencję kontrolną – PLC. Dla pozostałych dwóch komparatorów nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wyników dla punktów końcowych raportowanych w badaniach dla ezomeprazolu (w przypadku pantoprazolu – badanie *Holtmann 2011*)

oraz brak szczegółowego opisu punktu końcowego, który to uniemożliwił jednoznaczne zidentyfikowanie sposobu przedstawienia danego punktu końcowego (czy są to proste odsetki chorych czy też proporcje nieuwzględnianych w AKL wnioskodawcy *life tables estimates*).

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie wyniki metaanaliz wyników badań porównujących EZO vs PLC oraz OME vs PLC, dla poszczególnych punktów końcowych, oszacowanych przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effect model*) oraz wyniki porównania pośredniego EZO vs OME poprzez wspólną referencję kontrolną – PLC. Szczegółowe wyniki pochodzące z badań pierwotnych dla EZO i OME względem PLC, pochodzące z poszczególnych badań, znajdują w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy. Wyniki metaanaliz oraz porównania pośredniego dla zmiennych dychotomicznych zostały oszacowane przez analityków AOTMIT, przy zastosowaniu odpowiednio programów: Review Manager v 5 oraz Indirect Treatment Comparisons (ITC), udostępnionego przez CADTH, ze względu na fakt, iż w analizie wnioskodawcy przedstawiono je w postaci ilorazu szans (OR). Należy zauważyć, iż zastosowana zmiana miary zależności nie powoduje powstania różnic we wnioskowaniu, względem wyników otrzymanych przez wnioskodawcę.

Wykonane porównanie pośrednie EZO vs OME, poprzez PLC, nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami, zarówno w odniesieniu do odsetka chorych, u których powstały wrzody trawienne (żołądka i/lub dwunastnicy) oraz w odniesieniu do wyniku kwestionariusza GSRS w zakresie do refluksu i bólu brzucha. Ocena heterogeniczności włączonych do powyższego porównania pośredniego badań została przedstawiona w rozdziale 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki porównania pośredniego EZO vs OME, poprzez PLC.

Tabela 24 Wyniki skuteczności –porównania pośredniego EZO vs OME, poprzez PLC, dla wskazania: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim		EZO vs PLC	OME vs PLC	OME vs PLC*
		2 (VENUS I PLUTO – Scheiman 2006): EZO _{20mg} : 267 i 192 PLC: 267 i 185	2 lub 3 (Hawkey 1998, Estrom 1996, Cullen 1998 –tylko w MA dla wrzodów ogółem): OME 20mg: 274, 85, 83 PLC: 155, 90, 85	2 (Hawkey 1998, Cullen 1998): OME 20mg: 274, 83 PLC: 155, 85
Punkt końcowy		RR (95%CI), wartość p		
Powstawanie wrzodów ogółem w trakcie 6 mies. terapii		0,32 (0,20; 0,52), p<0,00001 Porównanie pośrednie	0,33 (0,24, 0,45)^, p<0,00001 0,97 (0,55; 1,72)	0,33 (0,24, 0,46)^, p<0,00001 0,97 (0,54; 1,73)
Powstawanie wrzodów dwunastnicy w trakcie 6 mies. terapii		0,22 (0,01; 5,00), p=0,34 Porównanie pośrednie	0,21 (0,10, 0,45), p<0,0001 1,05 (0,04; 25,62)	0,21 (0,09, 0,48), p=0,0003 1,05 (0,04; 26,17)
Powstawanie wrzodów żołądka w trakcie 6 mies. terapii		0,35 (0,21; 0,59), p<0,0001 Porównanie pośrednie	0,39 (0,27, 0,57), p<0,00001 0,90 (0,47; 1,70)	0,40 (0,27, 0,58) p<0,00001 0,88 (0,46; 1,67)
		WMD (95%CI), wartość p		
Wyniki kwestionariusza GSRS	Refluks	-0,43 (-0,45; -0,41), p<0,00001	-0,40 (-0,65, -0,15)** p=0,002	X
		Porównanie pośrednie	-0,03 (-0,28; 0,22)	

		EZO vs PLC	OME vs PLC	OME vs PLC*
Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim		2 (VENUS I PLUTO – Scheiman 2006): EZO _{20mg} : 267 i 192 PLC: 267 i 185	2 lub 3 (Hawkey 1998, Estrom 1996, Cullen 1998 –tylko w MA dla wrzodów ogółem): OME 20mg: 274, 85, 83 PLC: 155, 90, 85	2 (Hawkey 1998, Cullen 1998): OME 20mg: 274, 83 PLC: 155, 85
	Ból brzucha	-0,34 (-0,36; -0,32), p<0,00001	-0,27 (-0,47; -0,07)** p=0,007	
		Porównanie pośrednie	-0,07 (-0,27; 0,13)	

* **Komentarz analityka AOTMIT:** Ze względu na heterogeniczność definicji punktów końcowych – długości okresu obserwacji, a tym samym punktu czasowego, w którym określono pojawienie się wrzodów żołądka i/lub dwunastnicy w badaniach dla OME vs PLC (w badaniu *Ekstrom 1996* był on określany po 3 mies. terapii, natomiast w pozostałych dwóch badaniach po 6 mies.), zdecydowano się podać w AWA również wyniki porównania pośredniego EZO vs OME, poprzez PLC, bez uwzględnienia tegoż badania. W efekcie metaanalizę wyników badań dla OME vs PLC przeprowadzono jedynie dla częstości występowania wrzodów ogółem (zarówno wrzodów żołądka jak i dwunastnicy). Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, iż nie uwzględnienie badania *Ekstrom 1996* w powyższych oszacowaniach, nie wpływa znacząco na otrzymane wyniki metaanaliz oraz porównania pośredniego.

^ **Komentarz analityka AOTMIT:** Wynik metaanalizy z uwzględnieniem badania *Hawkey 1998* – szczegółowy komentarz znajduje się rozdz. 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.

**Wartość MD oraz 95%CI obliczona metodami statystycznymi przez wnioskodawcę na podstawie danych podanych w badaniu *Hawkey 1998* (wartości średniej i wartości p).

❖ **Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z długotrwałym przyjmowaniem ASA**

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dwóch badań (*Yeomans 2008* i OBERON – opisane w 2 publikacjach *Scheiman 2011* i *Scheiman 2013*), które porównywały zastosowanie EZO w dawce 20 mg 1x/dobę z PLC w celu profilaktyki choroby wrzodowej związanej z długookresowym przyjmowaniem niskich dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA). Ze względu na brak badań, które umożliwiałyby wykonanie porównania pośredniego poprzez PLC, EZO z jednym z komparatorów w AWA nie przedstawiono szczegółowego opisu tych badań oraz ich wyników (znajdują się one w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.1.6.). Poniżej ograniczono się jedynie do krótkiego podsumowania metodyki włączonych badań oraz otrzymanych przez wnioskodawcę wyników.

Wszystkie włączone badania (*Yeomans 2008* i OBERON) były randomizowanymi badaniami, podwójnie zaślepionymi, kontrolowanymi placebo, przeprowadzonymi w wielu ośrodkach (odpowiednio: 78 i 240). Pierwsze badanie było badaniem dwu ramiennym, natomiast badanie OBERON, było badaniem trzy ramiennym, przy czym analizie poddano wyniki otrzymane jedynie dla 2 ramion: EZO 20mg oraz PLC. Do badań tych włączano dorosłych chorych (w badaniu *Yeomans 2008* ≥ 60r.ż., w badaniu OBERON ≥ 18 r.ż., z niepowikłanym wrzodem trawiennym w wywiadzie lub ≥ 60 r.ż. z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka – stabilną chorobą wieńcową, stwierdzonymi w badaniu endoskopowym, przeprowadzonym w chwili włączenia do badania, min. 5 objawowymi nadżerkami w obrębie żołądka i/lub dwunastnicy, lub nie przyjmujących wcześniej niskich dawek ASA – wówczas podawanie ASA rozpoczynano w przeciągu 1 mies. od randomizacji; lub ≥65 r.ż), którzy musieli przyjmować ciągle ASA w dawce 75-325 mg/dobę przez cały czas trwania badania. Okres obserwacji wynosił w obu badaniach 26 tyg. W chwili włączenia do tychże badań pacjenci nie mogli być zakażeni *H. pylori*.

Do badania *Yeomans 2008* nie włączano chorych, którzy m.in. mieli wrzody żołądka czy dwunastnicy, przebyli eradykację *H. pylori* w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania oraz z wynikiem w skali LA od B do D, określonym w pierwszej endoskopii (ang. *baseline*), jak również przełykiem Barretta, zmianami dysplastycznymi przełyku lub innymi patologicznymi zmianami w obrębie przewodu pokarmowego i objawami ze strony przewodu pokarmowego (w tym zgagi). Do badania OBERON nie kwalifikowano natomiast pacjentów z: nadżerkowym (refluksowym) zapaleniem przełyku z wynikiem w skali LA: C-D, ciężkim zapaleniem przełyku w przeciągu 1 roku przed włączeniem do badania w wywiadzie, obecnością wrzodu trawiennego, historią komplikacji wrzodów (klinicznie znaczącym krwawieniem i/lub perforacją wrzodu)

oraz z wcześniejszą operacją w obrębie żołądka lub dwunastnicy. W obu badaniach wykluczano również chorych, którzy w przeciągu 14 dni przed włączeniem do badania przyjmowali PPI, analogi prostaglandyn, czy antagonistów receptora H2 oraz którzy stosowali równocześnie leki z grupy NLPZ.

W badaniu *Yeomans 2008* analiza ITT została przeprowadzona u 991 pacjentów (EZO_{20mg}: 493, PLC: 498), natomiast w badaniu OBERON na 2426 chorych (EZO_{20mg}: 804, PLC:805), oraz zgodnie z publikacją *Scheiman 2013* analiza objawów żołądkowo-jelitowych objęła 2303 chorych z badania OBERON (EZO_{20mg}: 758 i PLC: 763).

Wyniki:

- Powstanie wrzodów trawiennych w czasie profilaktycznego przyjmowania EZO w dawce 20 mg/dobę vs PLC: wyłącznie wrzody żołądka powstały u odpowiednio 1,2% oraz 3,8% leczonych chorych, wyłącznie wrzody dwunastnicy pojawiły się natomiast u kolejno 0,4% oraz 1,6% pacjentów, włączonych do badania *Yeomans 2008*. Znamiennej statystycznie różnicę wykazano jedynie dla pierwszego punktu końcowego ($p=0,013$). Odsetek chorych, u których powstały wrzody żołądka lub dwunastnicy był raportowany w dwóch badaniach. W badaniu *Yeomans 2008* ich powstanie stwierdzono u 1,6% pacjentów z grupy EZO oraz 5,4% z grupy PLC. Natomiast w badaniu *Scheiman 2011* u odpowiednio: 1,0 i 6,6% pacjentów. Wynik metaanalizy wyników tych dwóch badań wykazał IS różnicę pomiędzy badanymi grupami [OR=0,19 (95%CI: 0,11;0,33), $p<0,01$, RR= 0,20 (95%CI:0,12; 0,34)].
- Ustąpienie objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w wyniku stosowania EZO w dawce 20 mg/dobę vs PLC: w obu badaniach (*Yeomans 2008* i OBERON – publikacja *Scheiman 2013*) określono odsetek chorych, u których w wyniku zastosowanego leczenia nastąpiło ustąpienie objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (zgagi, bólu, pieczenia i dyskomfortu w nadbrzuszu, zarzucaniu kwaśnej treści żołądkowa, nudności i wzdęć). Wyniki metaanaliz wyników obu badań wskazały na występowanie znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla zgagi, bólu, pieczenia i dyskomfortu w nadbrzuszu, zarzucania treści pokarmowej oraz nudności, a uzyskane wyniki wskazywały na większą skuteczność EZO w dawce 20 mg względem PLC dla wszystkich z analizowanych objawów.

3.3.2.6. Wnioskowane wskazania, dla których w przebiegu przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji

W aneksie do swojej analizy klinicznej wnioskodawca zamieścił opis badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu we wskazaniach, dla których w toku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Są to badania, których metodyka była możliwie jak najbardziej do zbliżona do kryteriów włączenia do przeglądu. Poniżej przedstawiono opis tych badań, podzielonych ze względu na wskazanie.

❖ Leczenie wrzodów żołądka spowodowanych stosowaniem NLPZ

Goldstein 2005

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne z grupami równoległymi oraz podwójnie ślepą próbą z maskowaniem. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu w dawce 40 mg QD (niezgodne z ChPL), 20 mg QD oraz ranitydynę 150 mg BID. Pacjenci włączeni do badania przyjmowali nioselektywnie NLPZ lub inhibitory COX-2, a także mieli co najmniej 1 wrzód żołądka o średnicy >5 mm (wrzody żołądka lub dwunastnicy o średnicy >25mm były kryterium wykluczenia). Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których po 8 tyg. leczenia stwierdzono brak wrzodów żołądka. Po 8 tyg. leczenia u 88,4% pacjentów przyjmujących ezomeprazol 20 mg stwierdzono wyleczenie wrzodów żołądka, natomiast w przypadku ranitydyny było to 74,2%. Dla 4 tyg. leczenia odsetek pacjentów wyleczonych wynosił 79,0% dla ezomeprazolu 20mg i 66,7% dla grupy ranitydyny. Uzyskane różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie.

Goldstein 2007

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne z grupami równoległymi oraz podwójnie ślepą próbą z maskowaniem. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu w dawce 40 mg QD (niezgodna z ChPL), 20 mg QD oraz ranitydynę 150 mg BID. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania były takie same jak w badaniu *Goldstein 2005*, podobnie jak pierwszorzędowny punkt końcowy: odsetek pacjentów, u których po 8 tyg. leczenia stwierdzono brak wrzodów żołądka. Wyniki wykazały wyższą skuteczność ezomeprazolu 20 mg w porównaniu z ranitydyną 150 mg w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego (EZO 20 mg: 84,8%, ranitydyna: 76,3%), jednak nie była to różnica istotna statystycznie.

❖ Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotowi krwawienia z wrzodów trawiennych

Sung (Sung 2008 – opis metodyki badania; Sung 2009, Kuipers 2010 – wyniki badania)

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą porównujące ezomeprazol vs placebo. Pacjentom włączonym do badania, u których stwierdzono hemostazę endoskopową, podawano dożylnie w bolusie ezomeprazol 80 mg lub placebo przez 30 min, a następnie w sposób ciągły, nadal dożylnie ezomeprazol 8 mg/h lub placebo przez 71,5 godz. Po zakończeniu leczenia dożylnego, wszyscy pacjenci otrzymywali ezomeprazol 40 mg QD przez 27 dni. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w tym badaniu był odsetek pacjentów, u których zaobserwowano istotny klinicznie nawrót krwawienia w przeciągu 72 godz. od endoskopii. Nawrót krwawienia występował istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie EZO.: w ciągu 72 h u 10,3% vs 5,9% pacjentów, po 7 dniach u 12,9% vs 7,2% pacjentów, a po 30 dniach u 13,6% vs 7,7% pacjentów (wartości odpowiednio dla PLC i EZO).

❖ Zespół Zollingera – Ellisona

Metz 2007

Wieloośrodkowe 12-miesięczne badanie kliniczne, bez zaślepienia, oceniające ilość kwasu żołądkowego wydzielanego przez pacjenta. Pacjenci włączeni do badania poddawani byli leczeniu ezomeprazolem 40 mg lub 80 mg BID w początkowej fazie badania. Jeżeli po 10 dniach nie osiągnięto kontroli nad wydzielaniem kwasu, dawkę zwiększano (maksymalnie do 240 mg/ dzień), aż do momentu opanowania wydzielania kwasu żołądkowego. W przypadku osiągnięcia kontroli pod koniec pierwszej fazy- dawka pozostawała bez zmian. Pierwszorzędownym punktem końcowym był status (opanowane lub nieopanowane) wydzielania kwasu żołądkowego uzyskany w trakcie badania w 12 mies. leczenia i w jego zakresie uzyskano następujące wyniki: u wszystkich pacjentów (n=4) przyjmujących dawkę EZO 80 mg dwa razy dziennie, 1 pacjenta przyjmującego dawkę EZO 80 mg trzy razy dziennie oraz większości (87,5%) przyjmującej dawkę EZO 40 mg dwa razy dziennie (n=16) stwierdzono kontrolę wydzielania kwasu.

❖ Wskazania w populacji pediatrycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował 16 badań pierwotnych, które dotyczą populacji pediatrycznej. Jednakże, większość z nich nie może być włączona do przeglądu ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia (m.in.: pacjenci młodsi niż 12 lat, brak randomizacji, przyjmowanie dodatkowo innych leków). Pomimo, że badanie *Gold 2007* dotyczy porównania ezomeprazolu w dwóch różnych dawkach, to pozwala ono na ocenę skuteczności analizowanej interwencji w populacji pediatrycznej.

Gold 2007

Wieloośrodkowe, 8-tygodniowe, randomizowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem, do którego włączeni byli pacjenci w wieku 12 - 17 lat z potwierdzonym klinicznie GERD. W badaniu oceniano bezpieczeństwo (pierwszorzędowy cel badania) i skuteczność ezomeprazolu w dwóch dawkach: 20 mg i 40 mg QD. Podczas trwania badania u 75% pacjentów przyjmujących EZO 20 mg zaobserwowano zdarzenia niepożądane, a u 16% zostały one określone jako związane z leczeniem (najczęściej: ból głowy, ból brzucha, nudności, biegunka). Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Helides (data ostatniej aktualizacji: 04.06.2014 r.)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ezomeprazolu należą: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka, złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę obejmowała porównanie z innymi refundowanymi w Polsce inhibitorami pompy protonowej (pantoprazol, omeprazol, lanzoprazol) oraz na tle placebo (gdy brak było danych umożliwiających porównanie z aktywnym komparatorem), dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*, AE),
- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych.

Tam gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy danych, których wyniki przedstawiono w tabelach poniżej. W przypadku, gdy w porównaniu analizowano tylko jedno badanie zaprezentowany w tabeli (w kolumnie *Metaanaliza/Wynik*) wynik dotyczy tylko tego badania. Analiza bezpieczeństwa wykonana została w podziale na wskazania. Wyniki, dla których osiągnięto IS różnicę pomiędzy grupami oznaczono **pogrubioną czcionką**.

Podsumowując, przedstawione poniżej wyniki, IS różnicę pomiędzy grupami na korzyść ezomeprazolu osiągnięto jedynie dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia we wskazaniu: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ, dla porównania EZO vs PLC [RR=0,61 (95%CI: 0,45; 0,84), p=0,002]. Dla pozostałych wyników nie osiągnięto istotności statystycznej, jednak biorąc pod uwagę wszystkie wskazania, wskazują one na:

- większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie EZO w porównaniu z innymi komparatorami,
- większą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych dla EZO w porównaniu z PAN, LAN oraz PPI ogólnie, natomiast mniejszą częstość w porównaniu z OME,
- większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi dla tego punktu końcowego komparatorami (OME, LAN, PLC),
- większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia w grupie EZO w porównaniu z PAN, OME oraz wszystkie PPI ogólnie, natomiast mniejszą częstość w porównaniu z LAN.

Tabela 25. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – analiza bezpieczeństwa

Badanie	n/N (%)		Metaanaliza/Wynik z badania		
	EZO	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem					
EZO vs PAN					
Bardhan 2007	56/293 (19,1)	49/289 (17,0)	1,00 (0,77; 1,31)	1,00 (0,80;1,25)	0,99
Gillessen 2004	20/114 (17,5)	23/113 (20,4)			
Glatzel 2006	44/277 (15,9)	49/284 (17,3)			
Vcev 2006	11/90 (12,2)	10/90 (11,1)			
EZO vs OME					
Richter 2001	388/1205 (32,2)	411/1200 (34,3)	1,02 (0,80; 1,32)	1,01 (0,87; 1,17)	0,85
Schmitt 2006	283/576 (49,1)	257/571 (45,0)			
EZO vs LAN					
Castell 2002	830/2620 (31,7)	805/2608 (30,9)	1,02 (0,92; 1,13)	1,01 (0,94; 1,08)	0,75
Fennerty 2005	158/478 (33,1)	178/483 (36,9)			
Howden 2002	74/141 (52,5)	66/143 (46,2)			
Poważne zdarzenia niepożądane					
EZO vs PAN					
Gillessen 2004	0/114 (0)	1/113 (0,9)	1,24 (0,72; 2,15)	1,24 (0,72; 2,13)	0,44
Glatzel 2006	2/277 (0,7)	1/284 (0,4)			
Labenz 2005b	24/1562 (1,5)	20/1589 (1,3)			
Scholten 2003	2/105 (1,9)	1/112 (0,9)			
EZO vs OME					
Schmitt 2006	7/576 (1,2)	8/571 (1,4)	0,87 (0,31; 2,40)	0,87 (0,32; 2,38)	0,782
EZO vs LAN					
Castell 2002	18/2620 (0,7)	14/2608 (0,5)	1,28 (0,64; 2,58)	1,28 (0,64; 2,57)	0,487
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
EZO vs OME					
Richter 2001	184/1205 (15,3)	181/1200 (15,1)	1,01 (0,81; 1,26)	1,03 (0,91; 1,16)	0,94
Schmitt 2006	0/576 (0)	1/571 (0,2)			
EZO vs LAN					
Castell 2002	280/2620 (10,7)	266/2608 (10,2)	1,05 (0,88; 1,26)	1,05 (0,89; 1,23)	0,564
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
EZO vs PAN					
Bardhan 2007	13/293 (4,4)	4/289 (1,4)	1,42 (0,92; 2,18)	1,41 (0,92; 2,15)	0,12
Glatzel 2006	4/277 (1,4)	3/284 (1,1)			
Labenz 2005b	33/1562 (2,1)	29/1589 (1,8)			
EZO vs OME					
Kahrillas 2000	13/653 (2,0)	13/649 (2,0)	1,23 (0,78; 1,92)	1,22 (0,78; 1,90)	0,38
Richter 2001	12/1205 (1,0)	12/1200 (1,0)			
Schmitt 2006	18/576 (3,1)	10/571 (1,8)			
EZO vs LAN					
Castell 2002	46/2620 (1,8)	49/2608 (1,9)	0,93 (0,64; 1,34)	0,93 (0,65; 1,34)	0,70
Fennerty 2005	5/498 (1,0)	9/501 (1,8)			
Howden 2002	5/141 (3,5)	2/143 (1,4)			

Tabela 26. Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku – analiza bezpieczeństwa

Badanie	n/N (%)		Metaanaliza/Wynik z badania		
	EZO	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem					
EZO vs PAN					
Goh 2007	154/667 (23,1)	140/636 (22,0)	1,07 (0,84; 1,37)	1,05 (0,87; 1,27)	0,58
Scholten 2007	23/100 (23,0)	21/100 (21,0)			
EZO vs LAN					
Devault 2006	253/510 (49,6)	234/514 (45,5)	1,18 (0,92; 1,51)	1,08 (0,96; 1,20)	0,19
Poważne zdarzenia niepożądane					
EZO vs PAN					
Goh 2007	17/667 (2,5)	9/636 (1,4)	1,32 (0,90; 1,94)	1,31 (0,90; 1,91)	0,15
Labenz 2005a	45/1377 (3,3)	38/1389 (2,7)			
EZO vs LAN					
Devault 2006	10/510 (2,00)	5/514 (1,0)	0,77 (0,06; 10,04)	1,24 (0,51; 3,05)	0,84
Lauritsen 2003	0/617 (0)	3/614 (0,5)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
EZO vs LAN					
Devault 2006	41/510 (8,0)	30/514 (5,8)	1,41 (0,87; 2,30)	1,38 (0,87; 2,17)	0,167
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
EZO vs PAN					
Goh 2007	2/667 (0,3)	5/636 (0,8)	0,91 (0,50; 1,65)	0,91 (0,51; 1,64)	0,76

Labenz 2005a	19/1377 (1,4)	18/1389 (1,3)			
EZO vs LAN					
Lauritsen 2003	29/617 (4,7)	32/614 (5,2)	0,86 (0,57; 1,29)	0,86 (0,58; 1,27)	0,46
Devault 2006	16/501 (3,2)	20/500 (4,0)			

Tabela 27. Eradykacja zakażeń *Helicobacter Pylori* – analiza bezpieczeństwa

Badanie	n/N (%)		Metaanaliza		
	EZO	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem					
EZO vs OME					
Tulassay 2001	73/222 (32,9)	66/224 (29,5)	1,17 (0,89; 1,54)	1,09 (0,94; 1,26)	0,25
Veldhuyzen 2000	131/224 (58,5)	121/222 (54,5)			
Poważne zdarzenia niepożądane					
EZO vs OME					
Subei 2007	1/189 (0,5)	1/193 (0,5)	0,50 (0,09; 2,75)	0,50 (0,09; 2,74)	0,43
Tulassay 2001	0/222 (0)	1/224 (0,4)			
Veldhuyzen 2000	0/224 (0)	1/222 (0,5)			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
EZO vs OME					
Subei 2007	2/189 (1,1)	2/193 (1,0)	0,70 (0,26; 1,85)	0,70 (0,27; 1,83)	0,47
Tulassay 2001	1/222 (0,5)	4/224 (1,8)			
Veldhuyzen 2000	4/224 (1,8)	4/222 (1,8)			

Tabela 28. Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – analiza bezpieczeństwa

Badanie	n/N (%)		Metaanaliza/Wynik z badania		
	EZO	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem					
EZO vs PLC					
Hawkey 2007	113/202 (55,9)	100/211 (47,4)	1,41 (0,96; 2,08)	1,18 (0,98; 1,42)	0,083
Poważne zdarzenia niepożądane					
EZO vs PLC					
Hawkey 2007	10/202 (5,0)	11/211 (5,2)	0,97 (0,62; 1,51)	0,97 (0,64; 1,47)	0,89
NASA 1	4/194 (2,1)	1/207 (0,5)			
PLUTO	16/192 (8,3)	21/185 (11,4)			
VENUS	11/272 (4,0)	9/269 (3,3)			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
EZO vs PLC					
Hawkey 2005	10/381 (2,6)	8/405 (2,0)	0,58 (0,42; 0,82)	0,61 (0,45; 0,84)	0,002
Hawkey 2007	15/202 (7,4)	18/211 (8,5)			
PLUTO	11/192 (5,7)	24/185 (13,0)			
VENUS	22/272 (8,1)	45/269 (16,)			

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania EZO vs PLC we wskazaniu: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z długookresowym przyjmowaniem niskich dawek ASA. Wyniki pochodziły z badania *Scheiman 2011* i wykazano w niej, iż brak jest IS różnic pomiędzy EZO a PLC w odniesieniu do AE ogółem, SAE, AE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. Szczegółowe wyniki znajdują się AKL wnioskodawcy.

Ponadto w przedłożonej AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego – EZO vs PAN, EZO vs OME oraz EZO vs LAN w zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z długookresowym stosowaniem NLPZ, poprzez wspólną referencję porównawczą (PLC). Wyniki dla EZO vs PLC pochodziły z publikacji *Scheiman 2006*, *Hawkey 2007* i badania NASA 1 (opisanego w publikacji *Hawkey 2005*), dla PAN vs PLC z badania *Holtmann 2011*, a dla OME vs PLC z badań: *Ekstrom 1996* i *Cullen 1998*, zaś dla LAN vs PLC z badania *Graham 2002*. Wykonana analiza pośrednia nie wykazała IS różnic pomiędzy EZO a tymi IPP w zakresie częstości występowania AE ogółem, SAE oraz AE prowadzących do przerwania terapii.

W analizie wnioskodawcy znajduje się również analiza bezpieczeństwa wykonana dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, zaburzenia krwi i układu chłonnego). Dla porównania EZO z żadnym z aktywnych komparatorów nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotną statystycznie różnicę dla porównania EZO vs PLC zaobserwowano jedynie w odniesieniu do dyspepsji we wskazaniu: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z długotrwałym stosowaniem ASA, która występowała statystycznie rzadziej w grupie EZO [RR=0,25 (95%CI: 0,07; 0,88) p=0,031]. Szczegóły tej analizy znajdują się w AKL wnioskodawcy.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Helides, w analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). Wyszukiwanie aktualne jest na dzień złożenia wniosku – wnioskodawca nie podał konkretnej daty. W dniu 12.01.2014 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. Na stronach internetowych EMA, FDA i URPL, nie odnaleziono innych niż zamieszczone w analizie wnioskodawcy dodatkowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ezomeprazolu.

Komunikaty bezpieczeństwa, odnalezione na stronie FDA:

Październik 2012

- Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania ezomeprazolu/omeprazolu 40 mg z kłopidogrelem – uwzględnione w aktualnym ChPL *Helides* (data aktualizacji: 06.04.2014 r.)..

Źródło: Komunikat FDA 2012a,

Sierpień 2012

- U pacjentów leczonych PPI, z biegunką która nie ulega poprawie, należy rozważyć rozpoznanie CDAC (biegunka związana z *Clostridium difficile*), które może być spowodowane stosowaniem PPI – uwzględnione w aktualnym ChPL *Helides* (data aktualizacji: 06.04.2014 r.)..

Źródło: Komunikat FDA 2012b, 2012c

Czerwiec 2011

- Ostrzeżenie przed ryzykiem hipomagnezarii – uwzględnione w aktualnym ChPL *Helides* (data aktualizacji: 06.04.2014 r.)..

Źródło: Komunikat FDA 2011a, 2011b

Wrzesień 2010

- U pacjentów, którzy otrzymali wysoką dawkę inhibitorów pompy protonowej, obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa – uwzględnione w aktualnym ChPL *Helides* (data aktualizacji: 06.04.2014 r.)..

Źródło: Komunikat FDA 2010a

Marzec 2010

- Z powodu możliwości zwiększenia stężenia cilostazolu i jego aktywnego metabolitu, 3,4- dihydrocilostazolu, przy jednoczesnym podawaniu cilostazolu z ezomeprazolem – uwzględnione w aktualnym ChPL *Helides* (data aktualizacji: 06.04.2014 r.)..

Źródło: Komunikat FDA 2010b

Komunikaty bezpieczeństwa, odnalezione na stronie URPL:

Informacje przedstawione przez Wnioskodawcę, jako komunikaty odnalezione na stronie URPL uwzględnione są w aktualnym ChPL *Helides* (data aktualizacji: 06.04.2014 r.)..

Komunikaty odnalezione na stronie EMA

- Ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności są jednymi z najczęstszych skutków ubocznych stosowania ezomeprazolu (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów).

- Nie powinno stosować się ezomeprazolu razem z lekiem o nazwie nelfinawir (stosowanym w leczeniu zakażenia wirusem HIV).

Źródło: Komunikat EMA

Poniżej przedstawiono odnalezione przez Agencję dodatkowe informacje uzupełniające, na temat bezpieczeństwa ezomeprazolu, pochodzące z francuskojęzycznego czasopisma *La Revue Prescrire* oraz jego angielskojęzycznej wersji – *Prescrire International*.

Artykuł: Prescrire 2013

Oprócz wzrostu częstotliwości występowania bakteryjnego zapalenia płuc, pośród działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem IPP wyróżnia się również infekcje jelitowe spowodowane zakażeniem

Clostridium difficile. Infekcje takie prowadzić mogą do zapalenia jelita grubego, obfitej biegunki oraz tworzenia błon wewnątrz jelita. Rzekomobłoniaste zapalenie jelit, spowodowane działaniem toksyny wytwarzanej przez bakterie *C. difficile*, wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań, takich jak rozszerzenie okrężnicy i perforacja jelita grubego. Metaanalizy wyników badań epidemiologicznych wykazały, statystycznie istotny wzrost liczby zakażeń *C. difficile* w grupie pacjentów przyjmujących PPI, poddawanych hospitalizacji [infekcje pierwotne: RR= 1,7; 95% CI (1,5; 2,1); infekcje nawracające: RR=2,5; 95% CI (1,2; 5,4)]. W przypadku stosowania PPI w połączeniu z antybiotykoterapią ryzyko infekcji wzrasta [RR= 2,0; 95% CI (1,0; 3,7)]. Autorzy wskazują również na zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji w przypadku stosowania antagonistów receptora H₂, który wpływa na zmniejszenie kwasowości soku żołądkowego. Skutki uboczne związane ze stosowaniem PPI powinny zostać szczególnie wzięte pod uwagę, w przypadku pacjentów hospitalizowanych, lub gdy istnieje ryzyko wystąpienia infekcji *C difficile*. Zaleca się informowanie pacjentów o wszystkich możliwych negatywnych skutkach przyjmowania PPI.

Artykuł: Prescrire 2012

Autorzy artykułu podkreślają, że pomimo iż krótkoterminowe efekty uboczne stosowania PPI są znane, to wciąż odnotowuje się przypadki występowania długoterminowych działań niepożądanych. Badania epidemiologiczne pokazują, że u pacjentów przyjmujących PPI występuje zwiększone ryzyko wystąpienia złamań oraz bakteryjnego zapalenia płuc.

Zapalenie płuc jest częstą chorobą układu oddechowego, która może być wywołana przez bakterie, wirusy lub grzyby. W badaniu wtórnym *Eom 2011* oceniano ryzyko wystąpienia pozaszpitalnego i szpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc, związanego ze stosowaniem PPI. Autorzy badania wykonali przegląd systematyczny oraz metaanalizę, której wyniki wykazały statystycznie istotny wzrost ryzyka wystąpienia bakteryjnego zapalenia płuc związany z PPI [RR= 1,27; 95% CI (1,11; 1,46)]. Analiza dla podgrup wykazała statystycznie istotnie wyższe ryzyko występowania zakażeń pozaszpitalnych, niż szpitalnych [RR= 1,34; 95% CI (1,14; 1,57)], co zgodne jest również z wynikami badania *Johnstone 2010* [RR= 1,36; 95% CI (1,12; 1,65)]. Wyniki badania *Eom 2011* pokazały, że istotnie statystycznie ryzyko zachorowania jest najwyższe podczas 1 tyg. leczenia PPI [RR= 3,95; 95% CI (2,86; 5,45)] i maleje z czasem [dla 6 mies. leczenia: RR=1,36; 95% CI (1,05; 1,78)]. Analogiczne wnioski wyciągnięto na podstawie wyników uzyskanych w badaniu *Johnstone 2010* [początek leczenia PPI: RR= 1,92; 95% CI (1,40; 2,63); długotrwałe leczenie: RR= 1,11; 95% CI (0,90; 1,38)]. W obu badaniach nie wykazano istotnego statystycznie wpływu dawki PPI na częstość występowania zakażenia. Autorzy badania wskazują na istnienie innych analiz, których wyniki są rozbieżne, jednakże są to badania o niskiej jakości m.in. ze względu na małe grupy badane oraz inne ograniczenia.

Artykuł: Prescrire 2013a

Autorzy wskazują na związek przyjmowania PPI ze zwiększonym ryzykiem złamań kości. W 6 badaniach wykazano wzrost ryzyka wystąpienia złamań u pacjentów przyjmujących PPI, rosnącego wraz z ich wiekiem, dawką oraz czas trwania terapii [ogólne RR= 1,45; 95% CI (1,28; 1,65), po min. 7 latach terapii: RR= 4,55; 95% CI (1,68; 12,29)].

Artykuł: Prescrire 2011

Bakteryjne zapalenie otrzewnej jest poważnym powikłaniem u pacjentów z marskością wątroby. Metaanaliza 7 badań kliniczno-kontrolnych pokazała, że ryzyko wystąpienia zapalenia otrzewnej u pacjentów przyjmujących PPI jest istotnie statystycznie podwyższone [OR= 3,2; 95% CI (2,1; 4,7)]. W 4 z 8 badań, PPI przyjmowane były w połączeniu z antagonistami receptora H₂. Wyniki pokazały, że leki te również wpływają na podwyższenie ryzyka wystąpienia zapalenia bakteryjnego [OR=1,7; 95% CI(1,0; 3,0)]. Przed podjęciem terapii PPI należy rozważyć zarówno korzyści jak i ryzyko z tym związane.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania opublikowanych analiz ekonomicznych (data wyszukiwania: 23.09.2014 r.) odnaleziono 6 prac oceniających opłacalność stosowania EZO w leczeniu choroby refluksowej przełyku (GERD), opublikowanych w latach 2002-2010. Większość zidentyfikowanych przez wnioskodawcę publikacji wskazuje na to, iż ezomeprazol jest technologią skuteczną oraz opłacalną w terapii ostrej postaci choroby refluksowej jak i w przypadku leczenia podtrzymującego. Wyjątkiem jest analiza *Remak 2005*, wskazująca niższą skuteczność i wyższy koszt stosowania ezomeprazolu względem pantoprazolu oraz generycznych preparatów omeprazolu i rabeprazolu w leczeniu GERD. W poniższej tabeli przedstawiono opis oraz wyniki 3 analiz, które ściśle nawiązywały do

ocenianego problemu decyzyjnego, a także zostały oparte o najbardziej aktualne dostępne dane kosztowe oraz kliniczne.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego Agencji przeprowadzonego 30.12.2014 r. nie odnaleziono analiz odpowiadających problemowi decyzyjnemu nieuwzględnionych przez wnioskodawcę.

Tabela 29. Wybrane opublikowane analizy ekonomiczne oceniające kosztową efektywność zastosowania EZO w GERD

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Moayyedi 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Astra Zeneca	Kanada	Ezomeprazol vs inne PPI (rabeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, omeprazol) lub ranitydyna	Populacja: chorzy w ostrej fazie leczenia refluksowego zapalenia przełyku u których nie uzyskano odpowiedzi na dotychczasowe leczenie (ezomeprazol jako II linia leczenia) Typ analizy: analiza efektywności- kosztów Horyzont: 4 tygodnie Perspektywa: bd	EZO był terapią efektywną kosztowo w leczeniu GERD, a średnia wartość ICUR wyniosła 763 \$ kanadyjskich za QALM (miesiące życia skorygowane o jakość).
Lucioni 2005 <u>Źródła finansowania:</u> Astra Zeneca	Włochy	Ezomeprazol vs omeprazol	Populacja: chorzy z ostrym refluksowym zapaleniem przełyku Typ analizy: analiza efektywności- kosztów Horyzont: 8 tygodni Perspektywa: płatnika publicznego	EZO w dawce 40 mg jest terapią dominującą względem OME 20 mg (odpowiednio: 88,8% pacjentów wyleczonych vs 82,2%; koszt terapii ezomeprazolem wyniósł 164,85 € vs 169,56 € dla OME).
Remak 2005 <u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag	Wielka Brytania	Ezomeprazol vs omeprazol (preparaty oryginalne i generyczne), lanzoprazol (w tym postać tabletek rozpuszczalnych), pantoprazol, rabeprazol.	Populacja: chorzy z refluksowym zapaleniem przełyku (nie potwierdzonym badaniem endoskopowym) Typ analizy: analiza efektywności- kosztów Horyzont: leczenie objawowe 4-8 tygodni; leczenie w celu podtrzymania remisji 6 miesięcy Perspektywa: bd	ICUR oszacowany dla EZO (364,4 £/QALY) jest wyższy niż ten oszacowany dla: generycznych preparatów OME (290,8), rabeprazolu (299,6), PAN (335,8) oraz LAN w postaci tabl. rozpuszczających się w ustach (342,9). Jest za to niższy niż ICUR oszacowany dla LAN (366,6) i oryginalnego leku OME (406,9).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było oszacowanie efektywności kosztowej ezomeprazolu (lek Helides) stosowanego we wskazaniach rejestracyjnych (wskazania zgodne z wnioskiem) tj.:

- ✓ leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD) u dorosłych pacjentów oraz młodzieży powyżej 12 r.ż.:
 - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
 - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
- ✓ w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*:
 - w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori*;
 - w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem *H. pylori*;
- ✓ młodzież w wieku od 12 r.ż. w skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *H. pylori*;
- ✓ w terapii dorosłych pacjentów wymagających leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ):
 - leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem NLPZ;
- ✓ zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka; długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych;
- ✓ zespół Zollingera–Ellisona.

Technika analityczna

Z uwagi na uzyskane wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla każdego z wnioskowanych wskazań przeprowadzono oddzielne modelowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla wskazań, dla których, w ramach AKL, wykazano przewagę ezomeprazolu nad daną technologią opcjonalną, tj. dla: leczenia nadżerek przełyku w przebiegu

GERD (IS różnica pomiędzy grupami wykazano dla porównania EZO vs pantoprazol, omeprazol i lanzoprazol) oraz dla wskazania: zapobieganie nawrotom nadżerek przełyku w przebiegu GERD w porównaniu do lanzoprazolu.

Dla pozostałych wskazań przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Autorzy analizy wnioskodawcy tłumaczyli to brakiem zidentyfikowanych różnic w skuteczności klinicznej. Należy zauważyć jednak, iż istnieją istotne statystycznie różnice kliniczne w porównaniu z pantoprazolem w odniesieniu do wskazania: zapobieganie nawrotom GERD, stwierdzone dla punktu końcowego *utrzymanie remisji* w badaniu *Labenz 2005a* oraz w porównaniu z omeprazolem w odniesieniu do wskazania leczenie objawowe GERD – punkt końcowy: *kontrola innych objawów niż zgaga* z badania *Armstrong 2004*. Powyższa rozbieżność została wskazana w piśmie o niespełnianiu minimalnych wymagań (Pismo znak AOTMIT-OT-4350-43(9)/MS_MDa/2014 z dnia 9 grudnia 2014 r.). W nadesłanych uzupełnieniach autorzy AE wnioskodawcy tłumaczyli swoje podejście zakładające równą skuteczność EZO i PAN wątpliwościami interpretacyjnymi wyników badania *Labenz 2005a* oraz brakiem istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego stwierdzonym w innym badaniu *Goh 2007*. Nieuwzględnienie różnicy skuteczności klinicznej pomiędzy EZO a OME w leczeniu objawowym GERD wytłumaczono faktem, że ten punkt końcowy dotyczy innych objawów niż zgaga, która jest natomiast podstawowym objawem GERD. Uznano, że konserwatywne założenie równej skuteczności jest podejściem bardziej wiarygodnym niż tworzenie dla wskazania: *leczenia objawowego GERD*, AE na podstawie wyniku dla tego punktu końcowego. Analitycy AOTMIT uważają przedstawioną argumentację za wystarczającą.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono również dla wskazań, dla których nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących ezomeprazol z przyjętymi komparatorami, tj. dla Zespołu Zollingera-Ellisona, leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ oraz dla przedłużonego leczenia po terapii dożyłnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych, jak również dla populacji pediatrycznej. Z uwagi na brak wiarygodnych danych porównujących skuteczność rozpatrywanych terapii uznano, że przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w tych wskazaniach jest zasadne, szczególnie w świetle otrzymanych stanowisk ekspertów, którzy wskazują na porównywalną skuteczność wszystkich PPI.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowany rodzaj odpłatności dla pacjenta - 50% analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące horyzontu analizy, porównywanych interwencji oraz uwzględnionych kategorii kosztów

Tabela 30. Założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Typ analizy	Wskazanie	Długość horyzontu czasowego	Ezomeprazol vs. komparator	Uwzględnione koszty
Analiza użyteczności kosztów	Leczenie dorosłych pacjentów z potwierdzoną endoskopowo nadżerkową postacią refluksowego zapalenia przełyku	8 tygodni	lanzoprazol pantoprazol omeprazol	- Koszt zakupu leków z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej; - Koszty związane z monitorowaniem leczenia (endoskopia, wizyta ambulatoryjna,) - diagnostyka - endoskopia (dla drugiego ze wskazań)
	Długotrwale stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	dożywotni (50 lat)	lanzoprazol*	
Analiza minimalizacji kosztów		1 rok (365 dni)	omeprazol* pantoprazol	Koszty leków z perspektyw płatnika publicznego oraz wspólnej
	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)	28 dni	omeprazol pantoprazol lanzoprazol	
	Eradykacja zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> /leczenie choroby wrzodowej związanej z <i>H. pylori</i>	7 dni		
	Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	182 dni		
	Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	28 dni		

Typ analizy	Wskazanie	Długość horyzontu czasowego	Ezomeprazol vs. komparator	Uwzględnione koszty
	Zespół Zollingera-Ellisona	1 rok (365 dni)		
	Przedłużone leczenie po terapii dożyłnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	28		

* z uwagi na brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ezomeprazolem a pozostałymi PPI – pantoprazolem i omeprazolem wnioskodawca w ramach CUA jako komparator uwzględnił jedynie lanzoprazol, w przypadku pozostałych PPI pantoprazolu i omeprazolu wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów (5%) oraz efektów zdrowotnych (3,5%) z uwagi na horyzont nie dłuższy niż rok dla większości analiz z poszczególnych wskazań, zastosowano jedynie w przypadku analizy kosztów-żyteczności dla wskazania *Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku*.

Koszty i opis modelu

Założenia wspólne dla CUA oraz CMA przyjęte przez wnioskodawcę:

- ✓ Koszty oraz efekty zdrowotne modelowano dla jednego wzorcowego pacjenta, ze średnią wieku 50 lat ustaloną na podstawie średniego wieku chorych włączonych do badań klinicznych, uwzględnionych w przedłożonej AKL;
- ✓ Koszty dobowej dawki ezomeprazolu oszacowano uwzględniając proponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto, marżę hurtową (5%), detaliczną oraz wnioskowaną poziom odpłatności dla pacjenta: 50%. Limit finansowania z perspektyw płatnika publicznego, zgodnie z wnioskowaną grupą limitową stanowi koszt preparatu wyznaczającego limit w grupie 2.0 tj. opakowania preparatu Helicid 20 w dawce 20 mg x 90 kaps., który wynosi 50,92 zł¹. Dobowy koszt terapii pozostałymi PPI ustalono na podstawie średniej ceny ważonej udziałem sprzedaży DDD wg danych NFZ za okres styczeń-lipiec 2014 r. Odpłatność dla wszystkich preparatów PPI wynosi 50% limitu.

Tabela 31. Koszty terapii dobowej PPI

Lek	Dawka dobową [mg]	Koszt dawki dobowej [zł]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Ezomeprazol (Helides 20 mg 28 kaps.)	40		
	20		
Ezomeprazol (Helides 40 mg 28 kaps.)	40		
Lanzoprazol	15	0,14	0,41
	30	0,28	0,79
Omeprazol	10	0,14	0,14
	20	0,27	0,75
Pantoprazol	40	0,28	0,28
	20	0,14	0,14

Dla wskazania leczenie nadżerek przełyku w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku uwzględniono także koszty diagnostyki endoskopowej (12 pkt x 8,85 zł² = 106,2 zł) W ramach kosztów związanych z wizytami lekarskimi uwzględniono koszty wizyt ambulatoryjnych (kod W11, wycena = 31,5 zł), RTG przełyku z kontrastem (kod świadczenia W12, wycena: 7 pkt x 9³ zł=63 zł). Wycenę punktową każdego ze świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne). Nie wprowadzono kosztu wizyty u lekarza POZ (podstawowej opieki zdrowotnej), ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitaacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu.

Założenia specyficzne dla poszczególnych modeli:

¹ Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. – wykaz leków stanowiących limit finansowania w swojej grupie limitowej – leki dostępne w aptece na receptę.

² 1 pkt. = 8,85 zł Średnia cena za punkt dla świadczenia kosztochłonnego - gastroscopia. Średnią cenę punktu obliczono jako medianę średnich cen za punkt z 16 różnych województw. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Aneksie II załączonym do analizy wnioskodawcy.

³ 1 pkt. = 9 zł Średnia cena za punkt w świadczeniach w zakresie gastroenterologii. Średnią cenę punktu obliczono jako medianę średnich cen za punkt w poradni gastroenterologicznej u świadczeniodawców z 16 różnych województw. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Aneksie I załączonym do analizy wnioskodawcy.

1. W modelu ekonomicznym dla wskazania leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku zastosowano metodę drzewa decyzyjnego. W strukturze drzewa decyzyjnego uwzględniono 4 tyg. intensywną farmakoterapię po której pacjenci z odpowiedzią kliniczną (potwierdzona endoskopowo remisja nadżerek) przechodzą na leczenie podtrzymujące, a ci, u których terapia zakończyła się niepowodzeniem, kontynuują przyjmowanie PPI przez kolejne 4 tyg. Łącznie po okresie 8 tyg. następuje ostateczna ocena skuteczności terapii w badaniu endoskopowym. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą na leczenie podtrzymujące, w ramach, którego dalej przyjmują PPI, przy którym wystąpiła odpowiedź, w zmniejszonej o połowę dawce.

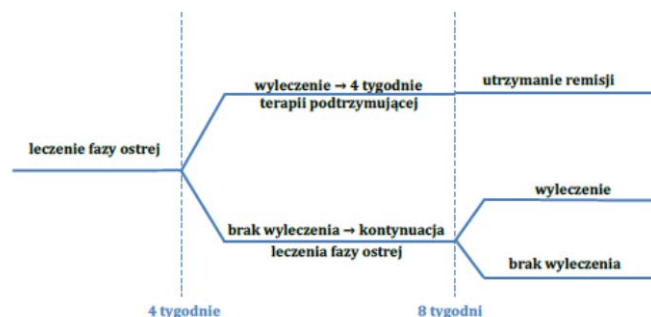
Wartości dla prawdopodobieństw wyleczenia nadżerek po 4 tyg. kuracji dla poszczególnych PPI oraz prawdopodobieństwo braku odpowiedzi po pierwszej kuracji wyznaczono na podstawie wartości OR uzyskanych dla punktu końcowego wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo po 4 i 8 tyg. Prawdopodobieństwa przejść między ramionami modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek za pomocą terapii PPI

Wartość prawdopodobieństwa	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Pantoprazol	Omeprazol	Źródło
Wyleczenie nadżerek po 4 tyg.	0,74	0,70 (0,68; 0,72)	0,69 (0,66; 0,72)	0,67 (0,55; 0,77)	Badania włączone do AKL dla poszczególnych porównań ezomeprazol vs komparator
Wyleczenie nadżerek po 8 tyg.*	0,53	0,50 (0,45; 0,54)	0,55 (0,49; 0,61)	0,46 (0,40; 0,52)	

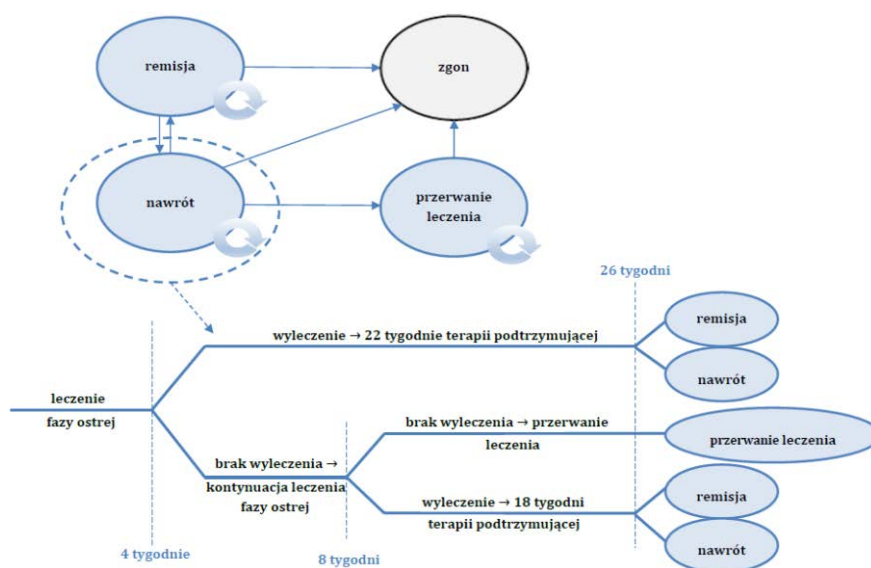
* w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4 tygodniowej terapii.

Wartość spadku użyteczność w stanie zdrowia związanym z wystąpieniem GERD zastosowana w modelu (\downarrow o 6,5% w stosunku do użyteczności przypisanej pacjentom w pełnym zdrowiu) ustalono na podstawie wyników przeglądu systematycznego, natomiast wartość użyteczność w pełnym zdrowiu pochodzi z badania *Golicki 2010* (przyjęta wartość: 0,9). Ostatecznie przyjęto, że wartość wyjściowa użyteczności pacjentów jest równa 0,842.



Rysunek 2. Schemat modelu drzewa decyzyjnego użytego w analizie kosztów-użyteczności dla wskazania: leczenie nadżerek przełyku w przebiegu leczenia GERD.

2. Dla wskazania: długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa z długością cyklu wynoszącą 6 mies. Przedstawiono koszty i efekty zdrowotne dla wzorcowego pacjenta, u którego uzyskano wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku po 4 lub 8 tyg. terapii PPI, który rozpoczyna długotrwałe leczenie podtrzymujące ezomeprazolem lub lanzoprazolem. W modelu zdefiniowano 4 stany. Stan remisji oznacza brak zmian zapalnych w ocenie endoskopowej oraz brak objawów refluksowych prowadzących do przerwania leczenia (definicja przyjęta zgodnie z publikacją *Devault 2006*). Pacjent może pozostać w stanie remisji lub może wystąpić u niego nawrót choroby, wówczas jest on leczony przez 4 lub 8 tyg. tym samym PPI co w remisji, tylko w podwojonej dawce. W przypadku braku efektów terapeutycznych po 8 tyg. terapii PPI pacjent przerywa leczenie i przez kolejne 18 tyg. nie otrzymuje żadnej terapii lekowej. W każdym z powyższych stanów może umrzeć z przyczyn niepowiązanych z leczeniem (wejściowe ryzyko zgonu określono na podstawie tablic przeżycia).



Rysunek 3. Struktura modelu ekonomicznego dla wskazania zapobieganie GERD

Prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu oraz wartości użyteczności stanu zdrowia przypisane dla GERD przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Prawdopodobieństwo utrzymania remisji po terapii PPI oraz wartości użyteczności zastosowane w modelu

Wartość prawdopodobieństwa	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Źródło
Utrzymanie remisji GERD	0,86	0,78 (95%CI: 0,71;0,83)	Devault 2006
Nawrót po remisji	0,14	0,22 (95%CI: 0,17;0,29)	Szacunki własne wnioskodawcy na podstawie prawdopodobieństwa wyleczenia nadżerek przełyku po 4 i 8 tygodniach
Wyleczenie nadżerek po 4 tyg.	0,74	0,70 (95%CI: 0,68; 0,72)	Badania włączone do AKL dla poszczególnych porównań ezomeprazol vs komparator
Wyleczenie nadżerek po 8 tyg.	0,53	0,50 (95%CI: 0,45; 0,54)	
Przerwanie leczenia u chorych, u których po 4 tyg. terapii nie uzyskano odpowiedzi	0,47	0,50 (95%CI: 0,46; 0,55)	Oszacowana na podstawie równania: $P_p = 1 - P_s$, gdzie P_s to p-stwo wyleczenia nadżerek po 8 tyg. terapii (wiersz powyżej)
Zgon	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w ciągu roku – aneks 13 do AE Wnioskodawcy.		Tablice prawdopodobieństwa zgonu, na podstawie tablic trwania życia z 2013 opublikowanych przez GUS
Wartość użyteczności	PPI		Źródło
Ubytek spowodowany GERD	6,5 %		abstrakt Ethiopia 1998, Golicki 2010
Pacjenci z objawami GERD	wiek 45-54 lat : 0,842 wiek 55-64 lat: 0,836 wiek ≥65 lat: 0,746		

3. Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona dla wskazań i, o ile nie wskazano inaczej, porównań ze wszystkimi komparatorami:

- ✓ długotrwałe leczenie stosowane w celu zapobiegania nawrotom GERD (porównanie EZO vs OME i PAN);
- ✓ leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD);
- ✓ eradykacja zakażenia *H.pylori*;
- ✓ leczenie choroby wrzodowej związanej z zakażeniem *H.pylori*;
- ✓ zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem *H. pylori*;
- ✓ zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka;
- ✓ leczenie wrzodów żołądka, związanych ze stosowaniem NLPZ;
- ✓ zespół Zollingera–Ellisona (w dwóch wariantach dawkowania – minimalnym i maksymalnym)
- ✓ przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.
- ✓ populacja pediatryczna (młodzież od 12 r.ż.): chorobą refluksową przełyku (GERD): leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku oraz długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku i leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Ze względu na zalecane dawkowanie (brak różnic pomiędzy dawkowaniem EZO w populacji osób dorosłych i pediatrycznej) wnioskodawca przeprowadził CMA dla następujących podgrup wskazań:

- ✓ długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- ✓ leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD,
- ✓ eradykacja zakażenia *H. Pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. Pylori*,
- ✓ zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ,
- ✓ leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ,
- ✓ zespół Zollingera-Ellisona (w dwóch wariantach dawkowania – minimalnym i maksymalnym),
- ✓ przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Na użytek analizy minimalizacji kosztów przyjęto założenie, że średnia wieku populacji wynosiła 50 lat. Brak wyszczególnienia populacji pediatrycznej wytłumaczony został w analizie wnioskodawcy brakiem zidentyfikowanych dowodów klinicznych dla tej populacji pacjentów. Uznano, że przy braku różnic w dawkowaniu koszty leczenia pacjenta z populacji pediatrycznej będą tożsame z kosztami leczenia pacjenta dorosłego, dlatego osobne rozpatrywanie populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych nie wpłynęłyby na wyniki analizy.

Poniższa tabela przedstawia przyjęte w analizie minimalizacji kosztów wartości użyteczności.

Tabela 34. Wartości użyteczności dla jednostek chorobowych rozpatrywanych w CMA

Grupa wskazań	Wartość użyteczności	Źródło
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	0,8949	<i>Ethiopia 1998, Golicki 2010</i>
Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku	0,87284	<i>Ethiopia 1998, Golicki 2010</i>
Eradykacja zakażenia <i>H. pylori</i> / leczenie choroby wrzodowej związanej z <i>H. pylori</i>	0,84691	<i>Song 2012</i>
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	0,90110	<i>Song 2012</i>
Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	0,84273	<i>Song 2012</i>
Zespół Zollingera-Ellisona	0,89815	<i>Song 2012</i>
Przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	0,89924	<i>Erstad 2004 i Song 2012</i>

Komentarz analityka AOTMIT: Przedstawione powyżej wartości użyteczności różnią się od wartości zamieszczonych w analizie wnioskodawcy, gdyż przedstawiono je tam jako wartości wyliczone dla konkretnych horyzontów czasowych, np. dla 7-dniowego horyzontu czasowego przedstawiono użyteczność jako wartość równą 7/365 wartości przedstawionej w powyższej tabeli. Biorąc po uwagę wykorzystanie tych wartości i sposób odwołań w modelu wnioskodawcy, podejście takie nie miało wpływu na uzyskane w CMA wartości QALY.

Należy podkreślić, że analiza minimalizacji kosztów zakłada ten sam efekt zdrowotny – obliczone na podstawie użyteczności wartości QALY będą identyczne dla pacjenta leczonego ezomeprazolem jak i leczonego przyjętymi komparatorami.

4. Analiza wrażliwości

CUA – wskazanie: leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:

Wnioskodawca przeprowadził jednoczynnikową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano:

- ✓ alternatywne wartości prawdopodobieństw wyleczenia nadżerek po 4 oraz 8 tyg. (ustalone na podstawie górnych oraz dolnych granic przedziału ufności);
- ✓ alternatywne wartości dekrementu użyteczności, związanego z nadżerkową postacią GERD (przyjęto odpowiednio wartości: 3% oraz 10%).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) w celu oszacowania możliwych warunków niepewności wpływających na wartość ICUR przeprowadzono 10 000 tysięcy iteracji, w którym przyjęto alternatywne rozkłady prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń, np. wyleczenia nadżerek w przebiegu GERD dla wszystkich PPI tj. omeprazolu oraz technologii opcjonalnych.

Szczegółowe zakresy testowanych zmiennych przedstawiono w Tabelach 38 i 39 raportu wnioskodawcy (przedłożona AE str.35-36).

CUA – wskazanie: zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:

Wnioskodawca przeprowadził jednoczynnikową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano:

- ✓ zmianę stopy dyskontowej dla kosztów i efektów (5% dla kosztów oraz efektów zdrowotnych; 5% dla kosztów 0% dla efektów; brak dyskontowania – zgodnie z wytycznymi AOTMIT)
- ✓ alternatywne wartości prawdopodobieństw utrzymania remisji dla technologii opcjonalnej (lanzoprazol) – przyjęcie dla wszystkich prawdopodobieństw dolnych i górnych granic przedziału ufności;
- ✓ alternatywne wartości dekrementu użyteczności. związanego z nadżerkową postacią GERD (przyjęto odpowiednio wartości -3% oraz -10%)

Szczegółowe zakresy testowanych zmiennych przedstawiono w Tabelach 63 i 64 AE wnioskodawcy (przedłożona AE str.74-76).

Dla CMA dla pozostałych wskazań i porównań:

- ✓ Jedyną zmienną analizy minimalizacji kosztów testowaną w analizie wrażliwości były koszty terapii opcjonalnych. Testowano w niej bowiem: alternatywny dobowy koszt terapii lanzoprazolem, omeprazolem i pantoprazolem (przyjęto założenie, że koszty jednostkowe poszczególnych substancji odpowiadają odpowiednio 25 oraz 75 percentylowi cen komparatorów).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczeniem wymienionym w analizie wnioskodawcy, które dotyczyło obu analiz kosztów-użyteczności, tj. stosowania leku Helides w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD oraz w leczeniu podtrzymującym zapobiegającym nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, było analizowanie wyłącznie pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. wyleczenie oraz utrzymanie remisji.

Inne ograniczenie wskazane w analizie wnioskodawcy dotyczyło modelu opisującego długotrwałe stosowanie ezomeprazolu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku. Wskazane ograniczenie dotyczyło braku możliwości uwzględnienia dalszej drogi leczenia pacjentów po niepowodzeniu 8-tygodniowej terapii.

Ograniczenia wg Agencji

W analizie nie zidentyfikowano poważnych błędów metodologicznych, które w istotny sposób mogłyby wpłynąć na wyniki analizy.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK/?	Nie odnaleziono wyczerpującej informacji dotyczącej dawkowania porównywanych terapii w długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK/?	8-tygodniowy horyzont czasowy dla leczenia nadżerek w przebiegu GERD wydaje się być okresem zbyt krótkim do wiarygodnego oszacowania wyników analizy, ale taki sam horyzont analizy uwzględniono w innych publikacjach farmakoekonomicznych dotyczących tego zagadnienia, (Lucioni 2005; Wahlqvist 2002). Dożywotni horyzont zastosowano jedynie w części analizy dotyczącej

		długotrwałego stosowania w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku. W pozostałych wskazaniach horyzont jest krótszy, dochodzący nawet do 7 dni, ale przyjęcie takiego horyzontu w analizie minimalizacji kosztów jest zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności przyjęto na podstawie publikacji, które nie zostały dostarczone Agencji
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, walidacja modelu ekonomicznego dla wskazania leczenie nadżerek przełyku w przebiegu GERD oraz modelu dla leczenia podtrzymującego w GERD, polegała na: „walidacji wewnętrznej spójności modelu, podstawiając zerowe wartości dla kluczowych zmiennych analizowanych w modelu”. W podobny sposób wnioskodawca przeprowadził walidację modelu analizy minimalizacji kosztów wykonaną dla pozostałych wskazań.

W Agencji przeprowadzono walidację kontrolną polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych, sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze MS Excel z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Sprawdzone też czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami oraz czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem finansowania na dzień złożenia wniosku.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję formuł MS Excel użytych w obliczeniach, testowanie wartości zerowych dla ceny zbytu netto zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń.

Analiza użyteczności kosztów dla wskazania: leczenie nadżerek w przebiegu GERD

Zdaniem Agencji pewnym ograniczeniem może być przyjęcie 8-tygodniowego horyzontu czasowego. Okres ten wydaje się być zbyt krótki by możliwe było uwzględnienie w modelu wszystkich istotnych danych, takich jak np. kosztów związanych z leczeniem podtrzymującym po wyleczeniu zaobserwowanym w 8 tygodniu, tj. po drugiej fazie leczenia. Model wydaje się być zbyt prosty, by możliwe było w nim uwzględnienie terapii pacjentów, którzy nie zostali wyleczeni po 8 tygodniach. Wątpliwe jest również założenie utrzymania się remisji u wszystkich wyleczonych pacjentów. Należy jednak podkreślić, że ten sam horyzont czasowy oraz podobne założenia modelu wykorzystano w innych publikacjach dotyczących opłacalności stosowania ezomeprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD, takich jak *Lucioni 2005* i *Wahlqvist 2002*. Obie wspomniane publikacje były jednak finansowane przez Astra-Zeneca.

Analiza użyteczności kosztów dla wskazania: zapobieganie nawrotom GERD

Model wydaje się być skonstruowany prawidłowo i opisuje najważniejsze stany rozpatrywanego stanu klinicznego. Nie odnaleziono istotnych błędów metodologicznych ani przykładów wykorzystania niewłaściwych danych.

Analiza minimalizacji kosztów

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic skuteczności ezomeprazolu i jego komparatorów, zasadnym wydaje się być wybór analizy minimalizacji kosztów dla porównania ezomeprazolu z innymi refundowanymi IPP w pozostałych wskazaniach, tj. w:

- długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku (porównanie z omeprazolem i pantoprazolem);
- leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku;
- eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. pylori*;
- zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z NLPZ;
- leczeniu choroby wrzodowej związanej z NLPZ;
- zespolu Zollingera-Ellisona;

- przedłużonym leczeniu po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej oszacowane przez wnioskodawcę.

4.5.1.2 Leczenie nadżerek w przebiegu GERD – analiza użyteczności kosztów

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania EZO z PAN, OME i LAN w 8-tyg. horyzoncie czasowym.

Efekty zdrowotne	esomeprazol	pantoprazol	omeprazol	lanzoprazol
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,1328	0,1325	0,1325	0,1326

Tabela 37. Zestawienie kosztów [zł] dla porównania ezomeprazolu z pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Kategoria kosztów	EZO (20 mg)	EZO (40mg +20mg)	PAN	OME	LAN
Perspektywa NFZ					
Koszty leków			13,11	13,05	13,07
Koszty diagnostyki			139,52	141,2	138,12
Koszty wizyt			45,8	47,47	45,73
Koszty łączne			198,43	201,72	196,92
Perspektywa wspólna (NFZ +pacjent)					
Koszty leków			35,53	41,16	37,14
Koszty diagnostyki			139,52	141,2	138,12
Koszty wizyt			45,8	47,47	45,73
Koszty łączne			220,85	229,83	220,99

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla ezomeprazolu

Parametr	vs PAN		vs OME		vs LAN	
Różnica wyników zdrowotnych EZO vs IPP [QALYG]	0,0003		0,0003		0,0002	
Perspektywa NFZ						
Różnica kosztów [zł]						
ICUR [zł/QALYG]	-14 998,67* (dominująca)		-25 962,89* (dominująca)		-14 952,40* (dominująca)	
Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)						
Porównanie z EZO	20mg	40mg + 20mg	20mg	40mg + 20mg	20mg	40mg + 20mg
Różnica kosztów [zł]						
ICUR [zł/QALYG]	23 886,95	18 612,58	-6 023,98* (dominująca)	-11 298,34* (dominująca)	35 133,18	27 221,64

*Obliczenia własne analityków Agencji

Według modelu wnioskodawcy w perspektywie NFZ stosowanie EZO w porównaniu do wszystkich przyjętych komparatorów (PAN, OME, LAN) wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,0003 QALY (vs PAN i OME) oraz 0,0002 QALY (vs LAN), przy koszcie niższym o kolejno: [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wskazuje, że EZO w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD jest terapią dominującą (ICUR wynosił kolejno: -14 998,67, -25 962,89 oraz -14 952,40 zł/QALY). Natomiast ICUR oszacowany w perspektywie wspólnej wyniósł dla kolejnych porównań (odpowiednio dla uwzględnienia jedynie dawki 20 mg lub dwóch dostępnych dawek: 40 i 20 mg): EZO vs PAN: 23 886,95 i 18 12,58 zł/QALYG, EZO vs OME -6 023,98 i -11 298,34 zł/QALYG (EZO jest terapią dominującą nad OME) oraz EZO vs LAN: 35 133,18 i 27 221,64 zł/QALYG.

4.5.1.3 Zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – analiza użyteczności kosztów

Tabela 39. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ezomeprazolu z lanzoprazolem w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Efekty zdrowotne	ezomeprazol	lanzoprazol
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	15,17	15,09

Tabela 40. Zestawienie kosztów [zł] dla porównania ezomeprazolu z lanzoprazolem w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Kategoria kosztów	EZO		LAN
Perspektywa NFZ			
Koszty leków			438,82
Koszty łączne			1 442,12
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta			
Prezentacja ezomeprazolu	20mg	40mg + 20mg	-
Koszty leków			1 270,33
Koszty łączne			2 273,62

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla ezomeprazolu w porównaniu z lanzoprazolem

	EZO vs LAN	
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,08	
Perspektywa NFZ		
Różnica kosztów [zł]		
ICUR [zł/QALYG]	5 367,83	
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta		
Prezentacja ezomeprazolu	20mg	40mg + 20mg
Różnica kosztów [zł]		
ICUR [zł/QALYG]	13 695,60	13 639,42

Według modelu wnioskodawcy w perspektywie NFZ stosowanie EZO w porównaniu do wszystkich LAN we wskazaniu *zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku* wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,08, przy koszcie wyższym o ok. [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosi: 5 367,83 zł/QALYG. Natomiast ICUR oszacowany w perspektywie wspólnej wyniósł przy uwzględnieniu jedynie dawki 20 mg EZO: 13 695,60 zł/QALYG, a przy uwzględnieniu obu dawek (40 i 20 mg): 13 639,42 zł/QALY

4.5.1.4. Analiza minimalizacji kosztów

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono dla porównania ezomeprazolu i rozpatrywanych komparatorów stosowanych we wskazaniach, dla których nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na istotne statystycznie różnice skuteczności i bezpieczeństwa.

Ponadto w związku z nieprzedstawieniem w przedłożonej AKL badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskodawczej technologii nad przyjętymi komparatorami, dla tych wskazań, dla których wykonano CMA (tj. badań zaprojektowanych w celu wykazania wyższości EZO nad komparatorami – hipoteza badawcza *superiority*) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Z uwagi na fakt, że w analizie minimalizacji jedynymi zmiennymi różniącymi porównywane terapie są zmienne kosztowe (brak różnic w wynikach zdrowotnych), w przedstawionych poniżej wynikach pominięto wartości QALYG, prezentując jedynie dane dotyczące kosztów.

4.5.2.4.1 Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Tabela 42. Zestawienie kosztów całkowitych oraz inkrementalnych dla porównania EZO z PAN i OME w 1-letnim horyzoncie czasowym

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]		Koszt inkrementalny [zł]	
			NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	ezomeprazol	20	[redacted]	[redacted]	nd	nd
	pantoprazol	20	51,56	126,84	[redacted]	[redacted]
	omeprazol	10	51,62	253,41	[redacted]	[redacted]

Leczenie ezomeprazolem wiąże się ze wzrostem wydatków NFZ względem obu porównywanych leków. W perspektywie wspólnej oszacowano wzrost wydatków względem stosowania pantoprazolu () oraz spadek wydatków względem omeprazolu ().

4.5.2.4.2 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD

Tabela 43. Zestawienie kosztów całkowitych oraz inkrementalnych dla porównania EZO vs PAN, OME i LAN w 28-dniowym horyzoncie czasowym

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]		Koszt inkrementalny [zł]	
			NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	ezomeprazol	20			nd	nd
	pantoprazol	20	3,95	9,73		
	omeprazol	20	7,82	21,15		
	omeprazol	10	3,96	19,44		
	lanzoprazol	15	3,96	11,49		

Leczenie ezomeprazolem spowoduje wzrost kosztów terapii w porównaniu do leczenia pantoprazolem oraz lanzoprazolem dla perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej. W porównaniu do leczenia omeprazolem 20mg przewiduje się spadek wydatków (perspektywa NFZ oraz wspólna), a w porównaniu do omeprazolu w dawce 10mg terapia ezomeprazolem jest mniej kosztowna jedynie z perspektywy wspólnej.

4.5.2.4.3 Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* / leczenie choroby wrzodowej związanej z *H.pylori*

Tabela 44. Zestawienie kosztów całkowitych oraz inkrementalnych dla porównania EZO vs PAN, OME i LAN w 7-dniowym horyzoncie czasowym

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]		Koszt inkrementalny [zł]	
			NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
eradykacja zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> /leczenie choroby wrzodowej związanej z <i>H.pylori</i>	ezomeprazol 40	40			nd	nd
	ezomeprazol 20	40			nd	nd
	pantoprazol	80	3,96	10,68		
	omeprazol	40	3,91	10,44		
	lanzoprazol	60	3,96	11,19		

Ezomeprazol w obu rozpatrywanych dawkach okazał się terapią tańszą od wszystkich porównywanych leków.

4.5.2.4.4 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

Tabela 45. Zestawienie kosztów całkowitych oraz inkrementalnych dla porównania EZO z PAN, OME i LAN w 182-dniowym horyzoncie czasowym

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]		Koszt inkrementalny [zł]	
			NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	ezomeprazol	20			nd	nd
	pantoprazol	20	25,71	63,24		
	omeprazol	20	50,81	137,49		
	lanzoprazol	15	25,74	74,66		

Powyższe wyniki wskazują, że leczenie ezomeprazolem jest terapią tańszą od leczenia omeprazolem, ale droższą od terapii pantoprazolem i lanzoprazolem.

4.5.2.4.5 Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ

Tabela 46. Zestawienie kosztów całkowitych oraz inkrementalnych dla porównania EZO z PAN, OME i LAN w 28-dniowym horyzoncie czasowym

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]		Koszt inkrementalny [zł]	
			NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	esomeprazol	20			nd	nd
	pantoprazol	40	7,91	21,36		
	omeprazol	20	7,82	21,15		
	lanzoprazol	30	7,92	22,38		

Terapia ezomeprazolem okazała się tańszą terapią od terapii pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem w każdej z rozpatrywanych perspektyw.

4.5.2.4.6 Zespół Zollingera - Ellisona

Porównanie ezomeprazolu z innymi IPP we wskazaniu Zespół Zollingera-Ellisona przedstawiono w dwóch wariantach dawkowania porównywanych leków: maksymalnym i minimalnym.

Tabela 47. Zestawienie kosztów dla porównania ezomeprazolu z pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem w 365-dniowym horyzoncie czasowym.

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]	
			NFZ	NFZ + pacjent
zespół Zollingera - Ellisona min	esomeprazol 40	80		
	esomeprazol 20	80		
	pantoprazol	80	206,23	556,78
	omeprazol	60	306,11	816,43
	lanzoprazol	60	206,49	583,51
zespół Zollingera - Ellisona max	esomeprazol 40	160		
	esomeprazol 20	160		
	pantoprazol	160	412,47	1 113,55
	omeprazol	120	612,21	1 632,86
	lanzoprazol	180	619,46	1 750,53

Tabela 48. Koszt inkrementalny [zł] stosowania ezomeprazolu dla porównania z pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem

Komparator	Ezomeprazol 20 mg		Ezomeprazol 40 mg	
Wariant minimalny dawkowania				
Perspektywa	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
pantoprazol				
omeprazol				
lanzoprazol				
Wariant maksymalny dawkowania				
Perspektywa	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
pantoprazol				
omeprazol				
lanzoprazol				

W scenariuszu zakładającym minimalne dawkowanie leków ezomeprazol 40 mg wydaje się być terapią tańszą od omeprazolu w obu rozpatrywanych perspektywach, a ezomeprazol 20 mg tańszą od omeprazolu jedynie w perspektywie NFZ. W porównaniu do pozostałych komparatorów jest terapią droższą.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w scenariuszu zakładającym maksymalne dawkowanie ezomeprazolu (zarówno 20mg jak i 40 mg) jest terapią tańszą od lanzoprazolu i droższą od pantoprazolu. W porównaniu do omeprazolu sytuacja przedstawia się analogicznie, tj. ezomeprazol 40 mg wydaje się być terapią mniej kosztowną od omeprazolu w obu rozpatrywanych perspektywach, a ezomeprazol 20 mg mniej kosztowny od omeprazolu jedynie w perspektywie NFZ.

4.5.2.4.7 Przedłużone leczenie po terapii dożyłnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Tabela 49. Zestawienie kosztów całkowitych i inkrementalnych dla porównania ezomeprazolu z pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem w 28-dniowym horyzoncie czasowym.

Wskazanie	PPI	dawka dobową [mg]	Koszt terapii [zł]		Koszt inkrementalny [zł]	
			NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
przedłużone leczenie po terapii dożyłnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	ezomeprazol 40	40			nd	nd
	ezomeprazol 20	40			nd	nd
	pantoprazol	80	15,82	42,71		
	omeprazol	40	15,65	41,75		
	lanzoprazol	60	15,84	44,76		

Przedstawione powyżej wyniki pokazują, że terapia ezomeprazolem (zarówno 20 mg jak i 40 mg) wiąże się z mniejszymi wydatkami niż terapie porównywanymi lekami – w obu perspektywach.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

❖ Analiza użyteczności kosztów

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto ezomeprazolu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji wynoszącego 3-krotną wartość produktu krajowego brutto per capita, tj.: 119 577 zł/QALYG. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki zarówno analizy podstawowej jak i analiz wrażliwości.

Tabela 50. Cena progowa zbytu netto [zł] dla ezomeprazolu vs komparatory w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Prezentacja ezomeprazolu	vs pantoprazol		vs omeprazol		vs lanzoprazol	
	(20mg x28)	(40mgx28 +20mgx28)	(20mg x28)	(40mgx28 +20mgx28)	(20mg x28)	(40mgx28 +20mgx28)
Analiza podstawowa	18,91	Ezo 20: 19,60 Ezo 40: 38,51	21,34	Ezo 20: 22,11 Ezo 40: 43,32	15,71	Ezo 20: 16,29 Ezo 40: 32,17
Analiza wrażliwości - A	23,62	Ezo 20: 22,46 Ezo 40: 47,84	46,15	Ezo 20: 47,71 Ezo 40: 92,48	20,15	Ezo 20: 20,88 Ezo 40: 40,98
Analiza wrażliwości - B	10,95	Ezo 20: 11,39 Ezo 40: 22,75	3,97	Ezo 20: 4,18 Ezo 40: 8,92	11,35	Ezo 20: 11,80 Ezo 40: 23,54
Analiza wrażliwości - C	15,67	Ezo 20: 16,26 Ezo 40: 32,09	18,10	Ezo 20: 18,76 Ezo 40: 36,91	12,47	Ezo 20: 12,95 Ezo 40: 25,75
Analiza wrażliwości - D	22,15	Ezo 20: 22,94 Ezo 40: 44,93	27,82	Ezo 20: 28,79 Ezo 40: 56,16	18,95	Ezo 20: 19,64 Ezo 40: 38,58

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN EZO wynoszącą dla porównania z kolejno PAN, OME i LAN: na 18,91 zł, 21,34 zł, 15,71 zł dla dawki 20 mg, oraz przy stosowaniu obu dawek przez chorych: 19,60 zł, 22,11 zł, 16,29 zł dla dawki 20 mg i 38,51 zł, 43,32 zł, 32,17 zł dla dawki 40 mg.

Tabela 51. Cena progowa zbytu netto [zł] dla ezomeprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD dla porównania z lanzoprazolem w zapobieganiu nawrotom GERD

Prezentacja ezomeprazolu	(20mg x28)	(40mgx28 +20mgx28)
Analiza podstawowa	63,53	Ezo 20: 63,66 Ezo 40: 123,12

Prezentacja ezomeprazolu	(20mg x28)	(40mgx28 +20mgx28)
Dyskontowanie efektów: 5%	54,82	Ezo 20: 54,93 Ezo 40: 106,36
Dyskontowanie efektów: 0%	97,77	Ezo 20: 97,97 Ezo 40: 188,98
Dyskontowanie kosztów i efektów: 0%	54,96	Ezo 20: 55,08 Ezo 40: 106,63
Dolna granica CI parametrów efektywności klinicznej dla lanzoprazolu	95,51	Ezo 20: 95,71 Ezo 40: 184,64
Górna granica CI parametrów efektywności klinicznej dla lanzoprazolu	29,52	Ezo 20: 29,58 Ezo 40: 57,68
Dekrement użyteczności: 3%	31,67	Ezo 20: 31,74 Ezo 40: 61,82
Dekrement użyteczności: 10%	95,40	Ezo 20: 95,59 Ezo 40: 184,42

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania EZO vs LAN i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN EZO równą: 63,53 zł, dla dawki 20 mg oraz przy stosowaniu obu dawek przez chorych: 63,66 zł dla dawki 20 mg i 123,12 zł dla dawki 40 mg.

❖ Analiza minimalizacji kosztów

Należy zauważyć, iż zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Helides) a kosztem stosowania technologii opcjonalnych (PAN, OME i LAN), jest równa zero. Zgodnie z zapisami ww. Rozporządzenia wspomniane oszacowania przedstawiono zamiast oszacowań wskazanych w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia tj. zamiast oszacowania ceny zbytu netto w odniesieniu do proggu efektywności kosztowej.

Należy podkreślić, iż w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż z uwagi na przyjętą technologię analityczną – analizę minimalizacji kosztów, w AE wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (lek Humira) jak i dla technologii opcjonalnych (PAN, OME i LAN), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań są tożsame.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach

Tabela 52. Cena progowa [zł] ezomeprazolu – wariant podstawowy CMA

Wskazanie	IPP	Analiza podstawowa	
		NFZ	NFZ+pacjent
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	pantoprazol		
	omeprazol		
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	pantoprazol		
	omeprazol		
	omeprazol		
	lanzoprazol		
eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H.pylori	pantoprazol	-	
	omeprazol	-	

Wskazanie	IPP	Analiza podstawowa	
		NFZ	NFZ+pacjent
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	lantoprazol	-	
	pantoprazol		
	omeprazol	-	
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	lantoprazol		
	pantoprazol	-	
	omeprazol	-	
zespół Zollingera - Ellisona min	lantoprazol		
	pantoprazol		
	omeprazol	-	
zespół Zollingera - Ellisona max	lantoprazol		
	pantoprazol		
	omeprazol	-	
przedłużone leczenie po terapii dożyłnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	lantoprazol		
	pantoprazol	-	
	omeprazol	-	

Tabela 53. Cena progowa [zł] ezomeprazolu – analiza wrażliwości CMA

Wskazanie	IPP	Wariant A – minimalny koszt komparatorów (25 percentyl)				Wariant B – maksymalny koszt komparatorów (75 percentyl)			
		ezomeprazol 20 mg		ezomeprazol 40 mg		ezomeprazol 20 mg		ezomeprazol 40 mg	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	pantoprazol			-	-			-	-
	omeprazol			-	-			-	-
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	pantoprazol			-	-			-	-
	omeprazol			-	-			-	-
	lantoprazol			-	-			-	-
eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H.pylori	pantoprazol			-		-		-	
	omeprazol	-		-		-		-	
	lantoprazol	-		-		-		-	
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	pantoprazol			-	-			-	-
	omeprazol	-		-	-	-		-	-
	lantoprazol			-	-			-	-

Wskazanie	IPP	Wariant A – minimalny koszt komparatorów (25 percentyl)				Wariant B – maksymalny koszt komparatorów (75 percentyl)			
		esomeprazol 20 mg		esomeprazol 40 mg		esomeprazol 20 mg		esomeprazol 40 mg	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	pantoprazol	-	■	-	-	-	■	-	-
	omeprazol	-	■	-	-	-	■	-	-
	lansoprazol	-	■	-	-	-	■	-	-
zespół Zollingera - Ellisona min	pantoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	omeprazol	-	■	-	■	-	■	-	■
	lansoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
zespół Zollingera - Ellisona max	pantoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	omeprazol	-	■	-	■	-	■	-	■
	lansoprazol	-	■	-	■	-	■	-	■
przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	pantoprazol	-	■	-	■	-	■	-	■
	omeprazol	-	■	-	■	-	■	-	■
	lansoprazol	-	■	-	■	-	■	-	■

Analiza progowa wskazuje na ceny [zł] EZO 20 w zakresie 4 ■ w zapobieganiu nawrotom GERD, ■ w leczeniu objawowym GERD; ■ w eradykacji H.pylori; 4 ■ w zapobieganiu choroby wrzodowej związanej z NLPZ; ■ w leczeniu choroby wrzodowej związanej z NLPZ; ■ w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona oraz ■ w przedłużonym leczeniu po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych. Dla EZO 40 ceny wahają się w zakresie ■ w eradykacji zakażenia H.pylori; ■ w zespole Zollingera-Ellisona i ■ w leczeniu zapobiegawczym przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Wariant A analizy wrażliwości (minimalny koszt komparatorów) wskazuje na ceny [zł] EZO 20 w zakresie ■, a EZO 40 w zakresie ■. Wariant B analizy wrażliwości (maksymalny koszt komparatorów) wskazuje na ceny [zł] EZO 20 w zakresie ■, a EZO 40 w zakresie ■.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.3.1 Leczenie nadżerek w przebiegu GERD

Tabela 54. Jednoczynnikowa AW dla porównania ezomeprazolu z pantoprazolem w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Testowany czynnik	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna					
	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Ezomeprazol 20mg			Ezomeprazol 40mg		
				Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]
Sc. A - Dolna granica CI parametrów ef. klinicznej dla PAN	■	0,0001	dominująca	■	0,0004	4 345,38	■	0,0004	389,60
Sc. B - Górna granica CI parametrów ef. klinicznej dla PAN	■	0,0001	7606,84	■	0,0001	126 244,01	■	0,0001	110 420,91
Sc. C – 3% dekrement użyteczności	■	0,0002	dominująca	■	0,0002	35 830,42	■	0,0002	27 918,87
Sc. D – 10% dekrement użyteczności	■	0,0004	dominująca	■	0,0004	17 915,21	■	0,0004	13959,44

W perspektywie NFZ przyjęcie górnej granicy CI parametrów efektywności klinicznej sprawiło, że terapia ezomeprazolem przestała być dominująca, a wartość ICUR określono na poziomie 7 607 zł/QALY. Parametr ten sprawił, że w perspektywie wspólnej cena ezomeprazolu przekroczyła próg opłacalności, osiągając wartość 126 244 zł/QALY.

Wyniki probabilistycznej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, iż ezomeprazol w porównaniu z pantoprazolem jest kosztowo efektywny w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku, przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALYG, wynosi 74% (perspektywa NFZ) oraz 66-67% (perspektywa wspólna) w zależności od rozważanych prezentacji ezomeprazolu.

Tabela 55 Jednoczynnikowa AW dla porównania ezomeprazolu z omeprazolem w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Testowany czynnik	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna					
	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Ezomeprazol 20mg			Ezomeprazol 40mg		
				Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]
Sc. A - Dolna granica CI parametrów ef. klinicznej dla OME	■	0,0009	dominująca	■	-0,0009	dominująca	■	0,0009	dominująca
Sc. B - Górna granica CI parametrów ef. klinicznej dla OME	■	-0,0001	droższa i mniej efektywna	■	-0,0001	droższa mniej efektywna	■	-0,0001	droższa mniej efektywna
Sc. C - 3% dekrement użyteczności	■	0,0002	dominująca	■	0,0002	dominująca	■	0,0002	dominująca
Sc. D - 10% dekrement użyteczności	■	0,0005	dominująca	■	0,0005	dominująca	■	0,0005	dominująca

Przyjęcie górnej granicy CI parametrów efektywności klinicznej sprawiło, że terapia EZO przestała stała się droższa i mniej efektywna od OME. Zmiana pozostałych parametrów nie wpłynęła w istotny sposób na wyniki.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, iż ezomeprazol w porównaniu z omeprazolem jest kosztowo efektywny w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku, przy WTP wynoszącej 119 577 PLN, wynosi 64% (perspektywa NFZ) oraz 62-63% (perspektywa wspólna) w zależności od rozważanych prezentacji ezomeprazolu.

Tabela 56. Jednoczynnikowa AW dla porównania ezomeprazolu z lanzoprazolem w leczeniu nadżerek w przebiegu GERD

Testowany czynnik	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna					
	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Ezomeprazol 20mg			Ezomeprazol 40mg		
				Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]
Sc. A - Dolna granica CI parametrów ef. klinicznej dla LAN	■	0,0003	dominująca	■	0,0003	8571,19	■	0,0003	3 296,82
Sc. B - Górna granica CI parametrów ef. klinicznej dla LAN	■	0,0001	9 689,33	■	0,0001	111 425,23	■	0,0001	95 602,14
Sc. C - 3% dekrement użyteczności	■	0,0001	dominująca	■	0,0001	70 266,37	■	0,0001	54 443,28
Sc. D - 10% dekrement użyteczności	■	0,0003	dominująca	■	0,0003	23 422,12	■	0,0003	18 147,76

Podobnie jak w przypadku porównań z OME i PAN, zmiana polegająca na przyjęciu górnej granicy efektywności klinicznej dla LAN spowodowała największą zmianę. Jednakże, uzyskane wartości ICUR nie przekraczają progu opłacalności.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, iż ezomeprazol w porównaniu z lanzoprazolem jest kosztowo efektywny w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku, przy WTP wynoszącej 119 577 PLN, wynosi 72% (perspektywa NFZ) oraz 63-65% (perspektywa wspólna) w zależności od rozważanych prezentacji ezomeprazolu.

4.5.3.2 Zapobieganie nawrotom GERD

Tabela 57. Jednoczynnikowa AW dla porównania ezomeprazolu z lanzoprazolem w zapobieganiu GERD

Testowany czynnik	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna					
				Prezentacja ezomeprazolu 20mg			Prezentacja ezomeprazolu 20mg i 40mg		
	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]
Dyskontowanie efektów: 5%	■	0,07	6 294,67	■	0,07	16 060,38	■	0,07	15 994,49
Dyskontowanie efektów: 0%	■	0,13	3 400,52	■	0,13	8 676,18	■	0,13	8 640,59
Dyskontowanie kosztów i efektów: 0%	■	0,13	15 856,33	■	0,13	25 890,08	■	0,13	25 829,51
Dolna granica CI parametrów ef. klinicznej dla lanzopr.	■	0,13	4 280,18	■	0,13	10 826,06	■	0,13	10 790,22
Górna granica CI parametrów ef. klinicznej dla lanzopr	■	0,03	11 337,08	■	0,03	27 120,37	■	0,03	26 980,52
Dekrement użyteczności: 3%	■	0,04	11 630,29	■	0,04	29 673,81	■	0,04	29 552,07
Dekrement użyteczności: 10%	■	0,12	3 489,09	■	0,12	8 902,14	■	0,12	8865,62

Żadna z testowanych zmian nie spowodowała zmiany wartości ICUR do poziomu większego niż próg opłacalności.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, iż ezomeprazol w porównaniu z lanzoprazolem jest kosztowo efektywny w leczeniu podtrzymującym zapobiegającym nawrotom GERD, przy WTP wynoszącej 119 577 PLN, wynosi 100% zarówno dla perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

4.5.3.3 Analiza wrażliwości zastosowana w analizie minimalizacji kosztów

Poniższa tabela zestawia wyniki kosztowe analizy wrażliwości, w której testowanym parametrem były ceny alternatywnych do ezomeprazolu terapii.

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości w CMA

Wskazanie	IPP	Wariant A – minimalny koszt komparatorów (25 percentyl)				Wariant B – maksymalny koszt komparatorów (75 percentyl)			
		Koszt inkrementalny [zł] vs ezomeprazol 20 mg		Koszt inkrementalny [zł] vs ezomeprazol 40 mg		Koszt inkrementalny [zł] vs ezomeprazol 20 mg		Koszt inkrementalny [zł] vs ezomeprazol 40 mg	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	pantoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	omeprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	pantoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	omeprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	omeprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	lanzoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
eradykacja	pantoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■

zakażenia Helicobacter Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H.pylori	omeprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	lanzoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	pantoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	omeprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	lanzoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	pantoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	omeprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
	lanzoprazol	■	■	-	-	■	■	-	-
zespół Zollingera - Ellisona min	pantoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	omeprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	lanzoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
zespół Zollingera - Ellisona max	pantoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	omeprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	lanzoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	pantoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	omeprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
	lanzoprazol	■	■	■	■	■	■	■	■

Największe zmiany wyników zaobserwowano dla takich wskazań jak Zespół Zollingera-Ellisona i przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych. Największe różnice obserwowano dla porównania z omeprazolem w perspektywie wspólnej. Przykładem jest np. stosowanie EZO w tzw. minimalnym wariancie w zespole Zollingera-Ellisona, gdzie w analizie podstawowej wiązało się z wydatkami na poziomie ■ zł, a w Wariancie A analizy wrażliwości prognozowany jest wzrost wydatków o ■ zł.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na stwierdzenie znaczących błędów w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych preparatu Helides (esomeprazol) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach dla tego produktu leczniczego.

Dodatkowym celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wpływu refundacji leku Helides na wydatki pacjentów stosujących leczenie refundowanymi inhibitorami pompy protonowej stosowanymi doustnie, tj. omeprazolem, lanzoprazolem i pantoprazolem.

Komentarz analityka AOTMiT: W analizie wnioskodawcy oszacowano wpływ wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego produktu leczniczego na wydatki nie tylko pacjentów stosujących obecnie refundowane IPP, ale również tych leczonych obecnie nierefundowanym esomeprazolem.

Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą obliczeń analizy wnioskodawcy były założenia dotyczące sprzedaży analizowanych leków, przyjęte na podstawie:

- danych dotyczących wielkości sprzedaży refundowanych leków IPP, tj. omeprazolu, lanzoprazolu i pantoprazolu opublikowanych przez NFZ (Komunikat DGL, dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do lipca 2014);
- dostarczonych przez wnioskodawcę danych IMS, dotyczących sprzedaży nierefundowanych leków zawierających ezomeprazol;
- prognoz wnioskodawcy dotyczącej przyszłej sprzedaży leku Helides.

Oszacowania wielkości populacji docelowej zostały przedstawione jedynie w wersji papierowej analizy wnioskodawcy, jednakże nie zostały one wykorzystane do oszacowania łącznych kosztów w każdym ze scenariuszy przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB), dlatego też w AWA nie przedstawiono ich szczegółowego opisu, a jedynie ograniczono się do krótkiego komentarza.

Populacja wskazana we wniosku

W AWB wnioskodawcy przedstawiono oszacowania dotyczące liczebności populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana (tożsamej z populacją docelową, gdyż wniosek rejestracyjny dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań) w podziale na poszczególne wskazania, bez określenia całkowitej wielkości populacji, tj. bez sumowania populacji dla poszczególnych wskazań i określenia w jakim stopniu populacje te się na siebie nakładają. Powyższe zostało wskazane w piśmie o niezgodnościach przedłożonych analiz z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych (pismo znak AOTMIT-OT-4350-43(9)/MS_MDa/2014 z dnia 9 grudnia 2014 r.). Wnioskodawca wytłumaczył to szerokim zakresem wskazań wnioskowanej technologii, współwystępowaniem jednostek chorobowych oraz słabo opisaną i skomplikowaną w interpretacji epidemiologią. W świetle powyższego oparcie AWB na danych sprzedażowych zamiast na danych epidemiologicznych uznano za właściwe.

Populacja, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Określając populację pacjentów, u których rozpatrywana technologia jest obecnie stosowana, tj. liczbę osób które przyjmują lek Helides pomimo braku jego refundacji, wykorzystano dane sprzedażowe dostarczone autorom przedłożonej analizy przez podmiot odpowiedzialny. Liczbę pacjentów, wynoszącą średnio miesięcznie 28 765 osób (zakres: 24 226 – 40 253) obliczono przyjmując założenie, że jedna osoba zużywa średnio jedno opakowanie leku w miesiącu.

Populacja, która będzie stosować Helides przy założeniu, że zostanie wydana decyzja o objęciu go refundacją

Liczbę osób, które będą stosować Helides, przy założeniu, że zostanie objęty refundacją na wnioskowanych warunkach określono na podstawie dostarczonej przez wnioskodawcę prognozy sprzedażowej poszczególnych opakowań wnioskowanego leku. Założenia tej prognozy nie zostały przedstawione w przedłożonej AWB.

W celu określenia wielkości populacji na podstawie liczby sprzedanych opakowań założono, że lek Helides dawkowany jest zgodnie z DDD (30 mg/dobę), w sposób nieprzerwany (365 dni) oraz że zastosowanie się do zaleceń lekarza będzie na poziomie 100%. Jak podaje autor analizy wnioskodawcy, *wszystkie przedstawione założenia mają charakter całkowicie teoretyczny* i mogą się znacznie różnić z rzeczywistą sytuacją, m.in., dlatego, że w wielu wskazaniach Helides stosowany jest przez okres znacznie krótszy niż rok (np. 7 dni w eradykacji *H.pylori*). Jednakże, z uwagi na brak danych literaturowych umożliwiających precyzyjne określenie częstości stosowania leku Helides w poszczególnych wskazaniach oraz fakt, że uzyskane liczby populacji nie zostały wykorzystane w analizie do obliczenia wpływu na budżet, przyjęcie powyższych założeń wydaje się być zasadne.

Na podstawie prognozy wnioskodawcy oraz ww. założeń przyjęto, że w przypadku refundacji leku Helides w pierwszym roku rozpatrywanego horyzontu czasowego z terapii skorzysta 46 027 osób (300 000 sprzedanych opakowań 28x40mg i 300 000 opakowań 28x20mg), a w kolejnym 62 137 (po 405 000 sprzedanych opakowań każdego rodzaju).

Wielkość sprzedaży

Przedłożoną AWB oparto na:

- zaczerpniętych z NFZ danych dotyczących wielkości sprzedaży refundowanych komparatorów z grupy limitowej 2.0 (Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie, tj. omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol) w okresie 01.2012-07.2014 i ekstrapolowanie tych danych na kolejne miesiące rozpatrywanego horyzontu czasowego;
- dostarczonych przez wnioskodawcę danych IMS, dotyczących sprzedaży nierefundowanych leków ezomeprazolu w okresie 01-08.2014 r.;

- dostarczonej autorom przedłożonej AWB przez wnioskodawcę prognozy sprzedażowej dotyczącej liczby sprzedanych opakowań leku Helides po wydaniu decyzji o objęciu tego leku refundacją.

Komentarz analityków AOTMiT: Wyniki tej prognozy sprzedażowej zostały jedynie przedstawione w przedłożonej AWB. Brak opisu założeń tej analizy, co uniemożliwia jej weryfikację, został wskazany w piśmie o niezgodnościach przedłożonych analiz z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. W nadesłanych odpowiedziach wnioskodawca nie przedstawił jednak założeń tejże analizy. Z uwagi na powyższe wyniki AWB wnioskodawcy cechują się ograniczoną wiarygodnością wyników AWB.

W pierwotnie przedłożonej wraz z wnioskiem wersji AWB uwzględniono jedynie sprzedaż aktualnie refundowanych leków z grupy IPP, natomiast nie uwzględniono w niej – zarówno w scenariuszu istniejącym jak i przyszłym – sprzedaży leku Helides, który nabywany jest przez pacjentów pomimo braku refundacji. Powyższe również zostało wskazane ww. piśmie. W nadesłanych uzupełnieniach ten istotny błąd metodologiczny został skorygowany.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. NFZ. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęto, że analiza obejmuje lata 2015-2016.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz obecny, w którym lek Helides nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych,

oraz

- scenariusz nowy (w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym), w którym Helides został objęty refundacją w ramach grupy limitowej 2.0 - *Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie* i zakwalifikowany do 50% poziomu odpłatności.

W scenariuszu obecnym przedstawiono koszty NFZ i pacjenta związane ze stosowaniem obecnie refundowanych inhibitorów pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol) oraz nierefundowanych leków zawierających ezomeprazol, w tym leku Helides.

W najbardziej prawdopodobnym wariacie scenariusza nowego przyjęto założenie, że wnioskowane preparaty Helides zwiększają ogólną sprzedaż DDD leków refundowanych w grupie limitowej 2.0 o liczbę DDD leku Helides, która jest obecnie sprzedawana bez refundacji tj. o 10 550 960 DDD rocznie. Prognoza wnioskodawcy wskazuje na sprzedaż leku Helides na poziomie 16 800 000 DDD oraz 22 680 000 DDD w kolejnych latach refundacji. W analizie wnioskodawcy przyjęto, że większa sprzedaż (tj. różnica pomiędzy prognozą a obecną sprzedażą) nie wynika ze zwiększenia ogólnej sprzedaży leków refundowanych, ale z przejęcia udziałów w grupie limitowej 2.0 proporcjonalnie do obecnego udziału tych leków w rynku. Z uwagi na dużą złożoność rynku leków IPP oraz stabilność udziałów poszczególnych leków w tym rynku nie rozpatrywano zmian udziałów poszczególnych leków, ale przyjęto, że udziały w rynku poszczególnych leków dla całego rozpatrywanego horyzontu czasowego są stałe – takie same jak średnie udziały w okresie styczeń-lipiec 2014 r. tj. w ostatnim miesiącu, dla którego dostępne były dane NFZ w momencie składania wniosku o refundację.

W wariacie minimalnym scenariusza nowego (pokazującym minimalny wpływ na budżet NFZ) założono, że całkowita populacja osób przyjmujących refundowane leki z grupy limitowej 2.0 nie zwiększy się z powodu refundacji wnioskowanego leku, ale wraz ze zwiększeniem sprzedaży leku Helides, maleć będzie sprzedaż wszystkich pozostałych refundowanych leków: omeprazolu, lanzoprazolu i pantoprazolu – proporcjonalnie do ich udziału w rynku.

W wariacie maksymalnym scenariusza nowego (pokazującym maksymalny wpływ na budżet NFZ) przyjęto założenie, że wnioskowane preparaty Helides zwiększają ogólną sprzedaż DDD leków refundowanych w grupie limitowej 2.0 i w ogóle nie przejmują części tego rynku, tym samym nie wypierają innych leków z tej grupy. Przejmują za to udziały innych nierefundowanych leków zawierających ezomeprazol.

Wnioskowane warunki refundacji

Wnioskowanymi warunkami refundacji dla obu rozpatrywanych opakowań leku Helides jest refundacja na poziomie 50% w ramach grupy limitowej 2.0 – *Inhibitory pompy protonowej stosowane doustnie*. Mimo, że preparat Helides (esomeprazol) posiada inną nazwą międzynarodową niż inhibitory pomp protonowych refundowane w ramach tej grupy limitowej (omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol), to działanie terapeutyczne, jak również mechanizm działania wszystkich tych leków są do siebie zbliżone. Mimo drobnych różnic można uznać, że wnioskowane wskazania refundacyjne dla preparatu Helides odpowiadają

wskazaniom refundacyjnym innych IPP refundowanych w ramach grupy limitowej 2.0, dlatego zasadnym jest zakwalifikowanie leku Helides do wnioskowanej grupy limitowej, co zostało wyczerpująco opisane w analizie wnioskodawcy.

Wnioskowany poziom odpłatności (50%) dotyczy leków, które stosowane są nie dłużej niż 30 dni, podczas gdy czas leczenia w niektórych wskazaniach wnioskowanego leku jest dłuższy, np. w leczeniu wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ, jak również w leczeniu nadżerek GERD czas ten wynosi do 8 tyg. Jednakże, z uwagi na dużą liczbę wskazań oraz fakt, że wszystkie pozostałe refundowane leki z wnioskowanej grupy limitowej objęte są 50% refundacją, wnioskowany poziom odpłatności wydaje się być zasadny.

Koszty

Jedynymi kosztami uwzględnionymi w analizie były koszty leków. Twórcy analizy tłumaczą to brakiem kosztów podania leczenia (leki podawane doustnie) oraz takim samym kosztem monitorowania leczenia dla wszystkich porównywanych terapii. Brak uwzględnienia również kosztów leczenia działań niepożądanych tłumaczony jest brakiem dowodów pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących różnic w bezpieczeństwie ocenianych technologii.

Opierając się na informacji o cenie zbytu netto, która jest zgodna z wnioskiem dostarczonym przez wnioskodawcę, oraz na założeniu, że Helides będzie refundowany w ramach grupy limitowej 2.0 (Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie) obliczono koszt obu rozpatrywanych w analizie preparatów Helides.

Tabela 59. Koszty jednostkowe [zł] leku Helides

Helides (dawka)	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	Limit	Odpłatność	Koszt dla NFZ	Koszt dla pacjenta
40 mg	28 kaps..				50%		
20 mg	28 kaps..				50%		

Koszty refundowanych w ramach grupy limitowej 2.0 inhibitorów pompy protonowej oszacowano w oparciu o średnią sprzedaż DDD poszczególnych preparatów w okresie styczeń-lipiec 2014 roku (Komunikaty NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do lipca 2014 r.), ważoną średnimi udziałami poszczególnych leków w okresie styczeń-lipiec 2014 r. W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane aktualne na dzień złożenia wniosku. W AWA w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* zaktualizowano obliczenia poprzez uwzględnienie nowych danych dotyczących wielkości sprzedaży w okresie styczeń-wrzesień 2014 oraz cen zgodnych z wykazem leków refundowanych obowiązującym od 1 stycznia 2015 r. Na podstawie wskazanych powyżej danych przyjęto średni koszt za DDD leków z grupy IPP, która wynosi 0,2812 zł dla NFZ i 0,4490 zł dla pacjenta.

Komentarz AOTMIT: Wyliczony w ten sposób średni koszt DDD leków z grupy limitowej 2.0 jest niższy niż koszt DDD wnioskowanego leku, co przedstawia poniższa tabela.

Tabela 60. Średni koszt [zł] za DDD

Lek	Koszt dla pacjenta	Koszt dla NFZ
Helides (uśredniony koszt)		
Helides 20mg x 28		
Helides 40mg x 28		
Refundowane obecnie IPP – dane do lipca 2014 r.	0,4490	0,2812
Refundowane obecnie IPP – dane do września 2014 r.*	0,4724	0,2808

* obliczenia własne AOTMIT

Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy analizy jako ograniczenie wskazują brak możliwości precyzyjnego zdefiniowania liczebności populacji docelowej i wynikający z tego brak możliwości różnicowania dawkowania EZO w zależności od wnioskowanego wskazania. W analizie wykorzystano dawkowanie zgodne z DDD co na pewno stanowi pewne przybliżenie, ale autorzy analizy uważają, że jest to podejście konserwatywne i wystarczająco wiarygodne, szczególnie w świetle braku danych dotyczących szczegółowego rozkładu dawkowanie w populacji docelowej oraz znacznego zróżnicowania tej populacji.

Ograniczenia według AOTMIT

Według analityków AOTMIT największym ograniczeniem pierwotnej wersji analizy wnioskodawcy było założenie, że osobami które będą kupowały Helides po jego refundacji będą jedynie pacjenci obecnie leczeni innymi refundowanymi lekami z grupy IPP – pominięto osoby, które leczą się obecnie ezomeprazolom pomimo braku jego refundacji. Powyższe założenie prowadziło do znacznego

niedoszacowania wydatków NFZ, ale zostało ono poprawione w przedstawionej przez wnioskodawcę nowej wersji analizy wpływu na budżet, która została dostarczona Agencji wraz z uzupełnieniem analiz względem Rozporządzenia ws. niespełnienia minimalnych wymagań. Pierwotne założenie zostało wykorzystane w wariancie minimalnym nowego scenariusza analizy.

Obecnym ograniczeniem analizy jest oparcie jej wyników na prognozie wnioskodawcy i wykorzystanie jej we wszystkich trzech wariantach bez podania uzasadnienia prognozowanych wielkości sprzedaży. Z uwagi na fakt, że analiza bazuje na prognozach sprzedaży, a nie na wielkości populacji, wykorzystanie niepopartej dowodami prognozy może być istotnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy, szczególnie ze względu na niemożność zweryfikowania samej prognozy sprzedażowej wnioskodawcy (tj. jej założeń).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Nie podano liczebności populacji docelowej, a oszacowania populacyjne dla poszczególnych wskazań charakteryzują się bardzo dużym zakresem zmienności (np. dla dorosłych z GERD: 0,185-11 mln). Wielkość populacji w której lek będzie stosowany oparto na niepopartej żadnymi wyjaśnieniami prognozie sprzedażowej wnioskodawcy i wątpliwemu założeniu, że statystyczny pacjent będzie spożywał 365 DDD leku rocznie – co nawet autorzy analizy uważają za mało wiarygodne pisząc, że "należy przypuszczać, że w rzeczywistości szacowana roczna liczebność populacji (...) będzie kilkukrotnie wyższa", gdyż w niektórych wskazaniach lek ten stosowany jest znacznie krócej, jak np. w eradykacji <i>H.pylori</i> - 7 dni. Scenariusz istniejący oparto na wielkości sprzedaży leków z grupy IPP. Z uwagi na dużą liczbę wskazań i wynikające z tego trudności w oszacowaniu populacji docelowej, oparcie analizy na prognozie sprzedaży nie wydaje się być błędne, aczkolwiek konieczne wydaje się wytłumaczenie przyjęcia danych liczbowych wykorzystanych w prognozie.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Obliczenia zostały przeprowadzone na podstawie aktualnego w dniu złożenia wniosku wykazu leków refundowanych, opublikowanego 22 października 2014 r. [WRL 1/11/2014]. Analitycy AOTMIT zaktualizowali obliczenia wykorzystując w AWA dane zamieszczone na wykazie leków refundowanych opublikowanym 19 grudnia 2014 r. [WRL 1/1/2015] – patrz. <i>Obliczenia własne Agencji</i>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Zmiany w rynku leków zostały oszacowane na podstawie prognozy wnioskodawcy, która nie została w raporcie opisana. Nie wyjaśniono dlaczego w wariancie najbardziej prawdopodobnym oraz minimalnym Helides przejmuje część rynku refundowanych leków IPP.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB, podobnie jak w pozostałych przedłożonych analizach HTA przyjęto, że komparatorami są refundowane leki z grupy doustnie stosowanych IPP.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane dotyczące zużycia porównywanych leków opracowane zostały na podstawie danych opublikowanych przez NFZ (Komunikaty NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych (...)) do lipca 2014 r – aktualnych na dzień złożenia wniosku. Analitycy AOTMIT zaktualizowali AWA wykorzystując dane dotyczące okresu do września 2014 r.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/?	Wnioskowany poziom odpłatności (50%) dotyczy leków, które stosowane są nie dłużej niż 30 dni, podczas gdy czas leczenia w niektórych wskazaniach wnioskowanego leku jest dłuższy (np. leczenie nadżerek w przebiegu GERD trwa 8 tygodni). Jednakże, z uwagi na dużą liczbę wskazań oraz fakt, że wszystkie pozostałe refundowane leki z wnioskowanej grupy limitowej objęte są 50% refundacją, wnioskowany poziom odpłatności wydaje się zasadny.

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wyjaśnienie zostało przedstawione w rozdziale <i>Wnioskowane warunki refundacji</i>
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Uwzględniono jedynie koszty leków, które wydają się być jedynym różniącym kosztem.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Brak danych – z uwagi na dużą liczbę wskazań niemożliwe było precyzyjne oszacowanie populacji
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	j.w. – ponieważ wniosek o refundację dotyczy wszystkich wskazań refundacyjnych, populacja docelowa jest tożsama z populacją pacjentów u których wnioskowany lek może być stosowany.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	28 765
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	28 765
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 46 027 Rok 2: 62 137

Jak to podkreślono w rozdziale dotyczącym wielkości sprzedaży, AWB wnioskodawcy nie została oparta na szacunkach dotyczących populacji, ale na danych i prognozach sprzedaży (**Populacja i wielkość sprzedaży**).

Poniższa tabela podaje oszacowania własne ekspertów klinicznych, [REDAKTOR] oraz dr hab. E. Poniewieki, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTMIT dot. przesłania opinii w sprawie ocenianego leku.

Tabela 63. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta

Ekspert	Wskazanie	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
[REDAKTOR]	Choroba refluksowa przełyku	Zwiększająca się zapadalność, chorobowość na poziomie 10-20% populacji, obecnie niski odsetek osób stosujących Helides
	W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w celu eradykacji zakażenia <i>H.pylori</i>	Chorobowość na poziomie 50%, obecnie niski odsetek osób stosujących Helides
	Pacjenci wymagający leczenia NLPZ	W praktyce lekarza rodzinnego jest to 41% chorych, obecnie niski odsetek osób stosujących Helides
	Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	Liczba nieznaną
	Zespół Zollingera-Ellisona	Mała zapadalność, nieznaną liczbą osób stosujących Helides
	Choroba refluksowa przełyku – młodzież od 12 r.ż.	Sugestia, by te pytania kierowane były do pediatrów
	W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w celu eradykacji zakażenia <i>H.pylori</i> – młodzież od 12 r.ż.	
Dr hab. E. Poniewieka	Choroba refluksowa przełyku	Zapadalność na poziomie 20%, a chorobowość 30% populacji. Odsetek osób z GERD stosujących Helides na poziomie 20%.
	W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w celu eradykacji zakażenia <i>H.pylori</i>	Zapadalność dotyczy 60%, a chorobowość 80% osób. 1/100 przyjmuje Helides.
	Pacjenci wymagający leczenia NLPZ	Brak danych
	Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	Brak danych

Ekspert	Wskazanie	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
	Zespół Zollingera-Ellisona	Zapadalność i chorobowość na poziomie 1%. Trudna do określenia liczba osób stosujących Helides.
	Choroba refluksowa przełyku – młodzież od 12 r.ż.	Nie dotyczy
	W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w celu eradykacji zakażenia H.pylori – młodzież od 12 r.ż.	Nie dotyczy

Komentarz analityka AOTMIT: Dane wskazane przez Ekspertów klinicznych nie są wystarczająco precyzyjne, by można było na ich podstawie wskazać wiarygodną populację docelową, na której można by oprzeć obliczenia AWB. Potwierdza to słuszność oparcia analizy wnioskodawcy nadanych sprzedażowych.

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz obecny [zł]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa NFZ		
Helides	0	0
Inne ezomeprazole	0	0
Refundowane IPP	137 272 743	143 944 064
ŁĄCZNIE	137 272 743	143 944 064
Perspektywa pacjenta		
Helides	8 664 319	8 664 319
Inne ezomeprazole	39 237 271	39 237 271
Refundowane IPP	219 183 948	229 836 073
ŁĄCZNIE	267 085 538	277 737 663

Powyższa tabela przedstawia wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów dla scenariusza aktualnego. Zgodnie z tym scenariuszem jedynym kosztem leczenia rozpatrywanej populacji dla NFZ pacjentów będą koszty refundacji ezomeprazolu, pantoprazolu i lanzoprazolu, osiągające wartość 137-144 mln zł rocznie. Łączne koszty pacjentów, w których skład wchodzi koszty leczenia ezomeprazolem (w tym lekiem Helides) oraz koszty refundowanych IPP wynoszą kształtują się na poziomie 267-278 mln zł rocznie, z czego największą część (ponad 80%) stanowi dopłata pacjenta do refundowanych IPP.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy oraz koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [zł]

Analiza	Sc. nowy		Zmiana względem sc. nowego	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Kategoria kosztów				
Perspektywa NFZ				
Helides				
Inne ezomeprazole				
Refundowane IPP	135 515 500	149 533 352	-1 757 243	-3 410 712
ŁĄCZNIE	140 267 500	146 948 552	2 994 757	3 004 488
Perspektywa pacjenta				
Helides				
Inne ezomeprazole				
Refundowane IPP	216 378 150	224 390 176	-2 805 797	-5 445 897
ŁĄCZNIE	264 660 421	275 838 197	-2 425 117	-1 899 467

W wyniku refundacji leku Helides szacunkowe koszty NFZ ukształtują się na poziomie 140-147 mln zł, z czego koszt refundacji leku Helides będzie na poziomie [] zł rocznie. Szacowane wydatki pacjenta wyniosą 264-275 mln zł.

Prognozowanym efektem refundacji będzie wzrost wydatków NFZ o ok. 3,0 mln zł w pierwszym i w drugim roku rozpatrywanego horyzontu czasowego. Jednocześnie zanotowany zostanie spadek wydatków z perspektywy pacjenta o 2,4 ml zł w pierwszym roku refundacji i 1,9 mln zł w kolejnym. Zmniejszająca się korzyść finansowa leku z perspektywy pacjenta wynika z większej sprzedaży leku Helides powodującej większe koszty pacjentów w drugim roku refundacji.

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
-------------------	-------	-------

WARIANT MINIMALNY	NFZ		
	Helides		
	Inne ezomeprazole		
	Refundowane IPP	-4 724 195	-6 377 664
	ŁĄCZNIE	27 805	37 536
Perspektywa pacjenta			
	Helides		
	Inne ezomeprazole		
	Refundowane IPP	-7 543 142	-10 183 242
	ŁĄCZNIE	4 461 241	4 986 892
WARIANT MAKSYMALNY	NFZ		
	Helides		
	Inne ezomeprazole		
	Refundowane IPP	0	0
	ŁĄCZNIE	4 752 000	6 415 200
Perspektywa pacjenta			
	Helides		
	Inne ezomeprazole		
	Refundowane IPP	0	0
	ŁĄCZNIE	-6 503 715	-9 815 800

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizie wnioskodawcy nie odnaleziono istotnych błędów, których obecność wymagałaby przeprowadzenia własnych obliczeń przez AOTMIT. Wszystkie dane zawarte w analizie były aktualne na dzień złożenia wniosku i pomimo pewnych zastrzeżeń, przedstawionych w rozdziale *Ograniczenia analizy według AOTMIT* wyniki przedłożonej AWB wydają się być wiarygodne. W niniejszym rozdziale zdecydowano się jedynie przeprowadzić obliczenia własne uwzględniające aktualne wartości cen i limitów leków refundowanych zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80). Uwzględniono również Komunikat DGL z 19.12.2014 r. przedstawiający liczbę sprzedanych opakowań leków refundowanych i wykorzystano te dane do obliczenia średniej ceny refundowanych leków z grupy IPP. Zaktualizowana cena wyniosła dla NFZ 0,4724 zł, a dla pacjenta 0,2808 za DDD leku, należącego do grupy limitowej 2.0.

Biorąc pod uwagę najbardziej aktualne dane obliczono szacunkowy wpływ na budżet płatnika i NFZ. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet wg AOTMIT: sc. obecny, nowy oraz koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalnych [zł]

Analiza	Sc. obecny		Sc. nowy		Zmiana względem sc. nowego	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perspektywa NFZ						
ŁĄCZNIE	137 059 416	143 720 369	140 056 903	146 730 158	2 997 488	3 009 789
Perspektywa pacjenta						
ŁĄCZNIE	278 502 519	289 709 499	275 931 253	287 526 363	-2 571 267	-2 183 136

Wyniki dodatkowej, przeprowadzonej przez AOTMIT analizy wskazują na niewielką zmianę w porównaniu do analizy wnioskodawcy. Objęcie refundacją ocenianego leku na wnioskowanych warunkach spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 3,0 mln zł w pierwszym i w drugim roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta, spowoduje powstanie oszczędności inkrementalnych wynoszących ok. 2,6 mln zł w pierwszym i ok. 2,2 mln zł w drugim roku od objęcia refundacją.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy – wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez Wnioskodawcę było odnalezienie mechanizmów, których zastosowanie spowoduje uwolnienie środków publicznych o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Helides finansowanego w ramach refundacji aptecznej.

W analizie racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca wskazał jako źródło oszczędności wykorzystanie rozwiązania opartego na mechanizmie związanym z zasadami refundacji leków złożonych. Zgodnie z Art. 5. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w przypadku refundacji produktu złożonego, limit refundacyjny ustalany jest podstawie substancji czynnej o najwyższym koszcie DDD zawartej w tym leku.

W przedłożonej AR zaproponowano **wygenerowanie oszczędności w wyniku refundacji leków złożonych**: Caramlo (amlodypina + kandesartan) i Alortia (losartan + amlodypina) których pojedyncze składniki są już refundowane w ramach odrębnych grup limitowych (amlodypina - 41.0 *Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny*, kandesartan i losartan - 45.0, *Antagoniści angiotensyny II* – produkty jednoskładnikowe i złożone). Leki złożone Caramlo i Alortia nie są obecnie refundowane. W przypadku refundacji tych leków w ramach grupy 45.0 limit refundacyjny nie obejmowałby amlodypiny i w związku z tym koszty refundacji amlodypiny w ramach grupy 41.0 uległyby redukcji proporcjonalnej do liczby zrefundowanych DDD amlodypiny w preparacie złożonym. Ilość DDD odniesiono do populacji pacjentów stosujących jednocześnie amlodypinę i kandesartan.

W analizie racjonalizacyjnej uwzględniono wyniki BIA dla scenariusza maksymalnego (wszystkie inne powodowały niższy wzrost wydatków płatnika, szczegóły w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) Przyjęto, podobnie jak w BIA, 2 letni horyzont czasowy. Wielkość generowanych w wyniku zaproponowanego rozwiązania oszczędności zależy od przyjętego odsetka pacjentów stosujących terapię dwuskładnikową (amlodypina + kandesartan/ losartan) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i wahają się od 3 483 tys. zł (dla odsetka 25%) do 9 752 tys. zł (dla odsetka 70%) – średnio 6 617 tys. zł. Zgodnie z wynikami scenariusza maksymalnego analizy BIA wnioskodawcy, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Helides wzrosną w I roku analizy o 4 752 tys. zł, natomiast w II roku o 6 415 tys. zł. Zaproponowane rozwiązanie pokryje wzrost wydatków płatnika publicznego tylko w przypadku wystąpienia maksymalnego scenariusza AR (4 999 tys. zł w I roku, 3 337 tys. zł w II roku). Wnioskodawca przyjął wartość średnią generowanych oszczędności jako podstawę twierdzenia, iż przekroczą one prawdopodobnie wzrost kosztów związanych z refundacją terapii preparatem Helides (1 865 tys. zł w I roku, 202 tys. zł w II roku). Nie odniesiono się do scenariusza minimalnego AR w którym generowane oszczędności nie pokrywają wzrostu wydatków (- 1 269 tys. zł w I roku, -2 932 tys. zł w II roku).

Tabela 68. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość środków (w okresie)	
	2015	2016
Dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z BIA		
Wariant maksymalny	4 752 000 zł	6 415 200 zł
Wynik analizy racjonalizacyjnej		
Interwencja oszczędnościowa – refundacja produktów złożonych Caramlo (amlodypina + kandesartan) i Alortia (losartan + amlodypina) w ramach grupy limitowej C45.0	~3 483 000 zł (dla odsetka 25%) ~9 752 000 zł (dla odsetka 70%)	~3 483 000 zł (dla odsetka 25%) ~9 752 000 zł (dla odsetka 70%)
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na budżet		
Wariant minimalny (25%)	~-1 269 000 zł	~-2 932 000 zł
Wariant maksymalny (70%)	~4 999 000 zł	~3 337 000 zł

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W większości odnalezionych rekomendacji klinicznych nie ma odniesień bezpośrednio do esomeprazolu, lecz opisywana jest cała grupa leków do której on należy: inhibitory pompy protonowej (PPI).

W rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia choroby refluksowej przełyku PPI (do których należy wnioskowane technologia medyczna) są wymieniane jako leczenie z wyboru. Leki z tej grupy wykazują większą skuteczność niż H₂RA. PPI mogą być bezpiecznie przyjmowane przez kobiety w ciąży. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zaleca się ponowną ocenę pacjenta. W wytycznych PTG 2009 esomeprazol jest wymieniony jako jedna z możliwych opcji leczenia empirycznego choroby refluksowej przełyku – dawka 40 mg. W przypadku eradykacji zakażenia *H.pyroli* leki z grupy PPI znajdują się we wszystkich zalecanych schematach leczenia. Na terenie Polski, gdzie powszechnie występuje szczep odporny na klarytromycynę jako pierwszorzędowe leczenie empiryczne rekomenduje się początkową terapię z bizmutem trwająca 10-14 dni (PPI, cytrynian bizmutu, tetracyklina, metronidazol). PPI wchodzi również w skład schematów leczenia stosowanych w populacji pediatrycznej. Zalecenia europejskie „Maastricht IV/ Florence Consensus Report” wspominają o opublikowanej subanalizie sugerującej, że ezomeprazol i rabeprazol jako PPI drugiej generacji mogą być skuteczniejsze od leków pierwszej generacji, zwłaszcza w przypadku stosowania wysokich dawek. U pacjentów przyjmujących długotrwale NLPZ produktu leczniczego z grupy PPI są zalecane w ramach leczenia gastroprotekcynowego. Ich przyjmowanie powinno się rozpocząć przed rozpoczęciem terapii NLPZ i kontynuowane w trakcie. Wykazano skuteczność PPI w zwalczaniu objawów ze strony górnego odcinka układu pokarmowego wywołanych przez długotrwałą terapię NLPZ. Wytyczne wskazują również iż w trakcie terapii NLPZ w połączeniu PPI występuje mniej zdarzeń niepożądanych ze strony górnego odcinka układu pokarmowego. W wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu Zollingera-Ellisona nie odnosi się do zastosowania leków z grupy PPI. Szczegółowe informacje dotyczące zastosowania PPI w leczeniu wnioskowanych wskazań są zawarte w tabeli w rozdz. 3.1.1.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTMIT, zidentyfikowano 10 rekomendacji (8 pozytywnych, 2 negatywne) zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, dotyczących zastosowania esomeprazolu we wskazaniach związanych z leczeniem i zapobieganiem wrzodom górnego odcinka układu pokarmowego: AWMSG 2012, ELMMB 2010, IQWIG 2006, PBAC 2005, HAS 2012, HAS 2009, 2x SMC 2006, 2x SMC 2007. Rekomendacje pozytywne odnosiły się do finansowania leku w następujących wskazaniach: choroba refluksowa przełyku (GERD) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, Zespołu Zollingera-Ellisona, zapalenie przełyku (AWMSG 2012, ELMMB 2010, HAS 2009, HAS 2012, SMC 2007). We wskazaniu eradykacja *H.pyroli* część rekomendacji jest pozytywna (HAS 2009, HAS 2012) natomiast część negatywna (ELMMB 2010). We wskazaniu leczenie i zapobieganie wrzodom trawiennym związanym z leczeniem NLPZ również część rekomendacji było pozytywnych (HAS 2009, HAS 2012, PBAC 2005) a część negatywnych (2x SMC 2006). Rekomendacja IQWIG 2005 wskazuje iż stosowanie niskich dawek ASA w połączeniu z PPI (esomeprazolem) daje więcej korzyści klinicznych niż podawanie kłopidogrelu w monoterapii u pacjentów przyjmujących ASA z historią krwawień z przewodu pokarmowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG (Walia) rok 2012	Esomeprazol (Nexium IV) w leczeniu zaburzeń gastryczno-wydzielniczych.	<u>Zalecenia:</u> Esomeprazol (preparat Nexium IV) jest rekomendowany we wskazaniach obejmujących zaburzenia wydzielania gastrycznego obejmujących: chorobę refluksową przełyku oraz poważne objawy refluksu u dzieci i młodzieży w wieku 1-18 lat. Preparat powinien przepisywany tylko przez specjalistów. Rekomendacje wydano na podstawie wewnętrznego raportu AWMSG, wcześniejszych rekomendacji oraz opinii ekspertów.
ELMMB (Anglia) rok 2010	Esomeprazol (Nexium) w leczeniu: wrzodów dwunastnicy związanych z zakażeniem <i>H.pyroli</i> , wrzodami powstałymi w następstwie stosowania NLPZ i choroby refluksowej przełyku	<u>Zalecenia:</u> Esomeprazol powinien być przepisywany przez specjalistę u pacjentów z opornym i zaawansowanym GERD potwierdzonym endoskopowo, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie omeprazolem i/lub lanzoprazolem. NICE nie wskazuje na wyższość któregośkolwiek leku z grupy PPI nad innymi w leczeniu GERD. Ezomeprazol jest droższy od pozostałych PPI. Esomeprazol nie powinien być przepisywany w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, ani być stosowany w leczeniu niestrawności, eradykacji <i>H.pyroli</i> i jakichkolwiek innych wskazaniach. Po 8 tygodniach terapii esomeprazolem pacjenci powinni zostać poddani ocenie i jeżeli to możliwe powinni kontynuować leczenie generycznymi PPI.
HAS (Francja), rok	Rekomendacja w sprawie przedłużenia refundacji	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja zaleca utrzymanie refundacji esomeprazolu w leczeniu: GERD,

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
2012	esomeprazolu we wskazaniach: GERD, Zespołu Zollingera-Ellisona, eradykacji <i>H.pyroli</i> i w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów leczonych NLPZ.	Zespołu Zollingera-Ellisona, eradykacji <i>H.pyroli</i> , oraz jako leczenia podtrzymującego u pacjentów leczonych długi czas NLPZ. Może być stosowanych w ramach I linii leczenia. Esomeprazol wykazuje rzeczywistą skuteczność kliniczną. Istnieje wiele technologii alternatywnych, wśród nich inne leki z grupy PPI. Proponowany poziom refundacji wynosi 65%.
HAS (Francja), rok 2009	Rekomendacja w sprawie refundacji esomeprazolu we wskazaniach: GERD, Zespołu Zollingera-Ellisona, eradykacji <i>H.pyroli</i> i w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów leczonych NLPZ.	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja zaleca refundowanie esomeprazolu (INEXIUM) we wskazaniach: GERD, Zespołu Zollingera-Ellisona, eradykacji <i>H.pyroli</i> oraz w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów leczonych NLPZ. Lek powinien być dostępny na receptę. Proponowany poziom refundacji wynosi 65%. Lek wykazuje taka samą skuteczność jak pozostałe preparaty z grupy PPI.
IQWIG (Niemcy) rok 2006	Stosowanie IPP w połączeniu z ASA u pacjentów z historią krwawień z przewodu pokarmowego	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja zawiera informacje iż stosowanie niskich dawek ASA w połączeniu z PPI (esomeprazolem) daje więcej korzyści klinicznych niż podawanie klopidogrelu w monoterapii u pacjentów przyjmujących ASA z historią krwawień z przewodu pokarmowego.
PBAC (Australia) rok 2005	Rekomendacja w sprawie refundacji esomeprazolu w leczeniu wrzodów trawiennych związanych z stosowaniem NLPZ	<u>Zalecenia:</u> Rekomendację wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów. Zaleca ona finansowanie esomeprazolu we wskazaniu leczenie wrzodów trawiennych powstałych w następstwie stosowania NLPZ. Badania kliniczne wskazują na nie mniejszą skuteczność esomeprazolu w porównaniu do omeprazolu w leczeniu wrzodów trawiennych.
SMC (Szkocja) rok 2007	Rekomendacja w sprawie refundacji esomeprazolu w leczeniu Zespołu Zollingera-Ellisona	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja zaleca refundowanie esomeprazolu (INEXIUM) we wskazaniu Zespół Zollingera-Ellisona. Pozostałe dostępne leki z grupy PPI są tańsze.
SMC (Szkocja) rok 2007	Rekomendacja w sprawie refundacji esomeprazolu we wskazaniach: erozyjny refluks przełyku, zapobieganie nawrotom zapalenia przełyku, refluksu żołądkowo-przełykowy, w populacji w wieku 12-17 lat	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja zaleca ograniczoną refundowanie esomeprazolu (INEXIUM) we wskazaniach: erozyjny refluks przełyku, zapobieganie nawrotom zapalenia przełyku, refluksu żołądkowo-przełykowy, w populacji w wieku 12-17 lat. Lek powinien być stosowany u pacjentów u których wcześniej wyczerpano możliwość leczenia generycznymi preparatami PPI. Wykazano iż farmakokinetyka preparatu u młodzieży jest taka sama jak u dorosłych, nie ma natomiast dowodów naukowych takiej samej skuteczności leku w powyższych wskazaniach u młodzieży.
SMC (Szkocja) rok 2006	Rekomendacja w sprawie refundacji esomeprazolu we wskazaniu wrzody żołądka związane z leczeniem NLPZ	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja nie zaleca finansowania esomeprazolu w leczeniu wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ. Esomeprazol wykazuje wyższą skuteczność kliniczną niż leki z grupy H ₂ RA, jednak nie ma badań porównujących go z innymi PPI w tym wskazaniu.
SMC (Szkocja) rok 2006	Rekomendacja w sprawie refundacji esomeprazolu w ramach profilaktyki wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych z leczeniem NLPZ	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja nie zaleca finansowania esomeprazolu w ramach prewencji wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka. W porównaniu do placebo, esomeprazol zmniejsza ilość wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka. Nie ma porównań skuteczności esomeprazolu z innymi PPI w tym wskazaniu.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 70. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące zastosowania PPI- w tym esomeprazolu w ocenianym wskazaniu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Choroba refluksowa przełyku					
	Polska	PTG 2009	X			-

	USA	AGC 2013	X			-	
	USA	AGA 2008	X			-	
	Międzynarodowe	NASPGHAN /ESPGHAN 2009	X			Dotyczy populacji pediatrycznej	
	Wielka Brytania	NICE 2014	X			-	
	Wielka Brytania	NICE 2014	X			Dotyczy populacji pediatrycznej	
	Eradykacja <i>H.pyroli</i>						
	Polska	PTG 2014	X				Odniesienie bezpośrednio do EZO
	USA	ACG 2007	X				-
	Międzynarodowe	Maastricht IV/Florence Consensus 2013	X				Odniesienie bezpośrednio do EZO
	Międzynarodowe	NASPGHAN /ESPGHAN 2011	X				-
	Wielka Brytania	NICE 2014	X				-
	Leczenie pacjentów wymagających terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)						
	Polska	PTG 2009	X				-
	USA	ACG 2009	X				-
	Wielka Brytania	NICE 2014	X				-
	USA	ACCF/ACG/AHA 2008	X				-
	Kanada	CAG 2008	X				-
	Międzynarodowe	FIWP 2008	X				-
	Zespół Zollingera-Ellisona						
	Międzynarodowe	ENETS 2008	-	-	-		W rekomendacjach nie odniesiono się do zastosowania PPI w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona
Wielka Brytania	UKINETS 2011	-	-	-			
Rekomendacje refundacyjne	Walia	AWMSG 2012	X			Wskazania: GERD oraz poważne objawy refluksu u dzieci i młodzieży w wieku 1-18	
	Anglia	ELMMB 2010		X		Wskazania (+): u pacjentów z opornym i zaawansowanym GERD potwierdzonym endoskopowo, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie omeprazolem i/lub lanzoprazolem (-) eradykacja <i>H.pyroli</i> , leczenie niestrawności, inne wskazania.	
	Francja	HAS 2009	X				Wskazania: GERD, Zespół Zollingera-Ellisona, eradykacja <i>H.pyroli</i> oraz leczenie podtrzymujące u pacjentów leczonych NLPZ. Poziom refundacji 65%
		HAS 2012	X				
	Niemcy	IQWIG 2005	-	-	-		Rekomendacja wskazuje na korzyść z stosowania PPI z ASA u pacjentów z historią krwawień z przewodu pokarmowego w porównaniu do monoterapii klopidogrelem.
	Australia	PBAC 2006	X				Wskazanie: leczenie wrzodów trawiennych powstałych w następstwie stosowania NLPZ.
	Szkocja	SMC 2007	X				Wskazanie: Zespół Zollingera-Ellisona
		SMC 2007			X		Wskazania: erozyjny refluks przełyku, zapobieganie nawrotom zapalenia przełyku, refluksu żołądkowo-przełykowy. Populacja w wieku 12-17 lat. Lek powinien być stosowany u pacjentów u których wcześniej wyczerpano możliwość leczenia generycznymi preparatami PPI
SMC 2006					X	Wskazanie: leczeniu wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ	
SMC 2006					X	Wskazania: zapobieganie wrzodom żołądka związanym z leczeniem NLPZ	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (dane przekazane wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu) produkt leczniczy Helides jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). W 5 krajach refundacja wynosi od 50 do 90%, natomiast w pozostałych 2 refundacja ma postać dopłaty do określonej kwoty (Czechy - 97,97 CZK, Wielka Brytania - 3,51 £). Nie występują ograniczenia dotyczące refundacji. Lek jest niedostępny w 24 krajach. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁴, w pozostałych 5 lek jest niedostępny (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). Poziom refundacji w tych krajach wynosi 75% (Grecja) i 55% (Węgry).

Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Brak w obrocie	-	-	-
Belgia	Brak w obrocie	-	-	-
Bułgaria	Brak w obrocie	-	-	-
Chorwacja	Brak w obrocie	-	-	-
Cypr	Brak w obrocie	-	-	-
Czechy	TAK	Refundacja określonej kwoty 97,97 CZK	-	NIE
Dania	Brak w obrocie	-	-	-
Estonia	Brak w obrocie	-	-	-
Finlandia	Brak w obrocie	-	-	-
Francja	TAK	65%	brak ograniczeń	NIE
Grecja	TAK	75%	brak ograniczeń	NIE
Hiszpania	Brak w obrocie	-	-	-
Holandia	Brak w obrocie	-	-	-
Irlandia	Brak w obrocie	-	-	-
Islandia	Brak w obrocie	-	-	-
Lichtenstein	Brak w obrocie	-	-	-
Litwa	Brak w obrocie	-	-	-
Luksemburg	Brak w obrocie	-	-	-
Łotwa	Brak w obrocie	-	-	-
Malta	Brak w obrocie	-	-	-


⁴ na podstawie danych Eurostat za rok 2011 kraje te zostały uznane przez Agencję za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” – PKB per capita w granicach $\pm 15\%$ PKB per capita Polski

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Niemcy	Brak w obrocie	-	-	-
Norwegia	Brak w obrocie	-	-	-
Portugalia	Brak w obrocie	-	-	-
Rumunia	TAK	50%	brak ograniczeń	NIE
Słowacja	Brak w obrocie	-	-	-
Słowenia	Brak w obrocie	-	-	-
Szwajcaria	TAK	90%	brak ograniczeń	NIE
Szwecja	Brak w obrocie	-	-	-
Węgry	TAK	55%	brak ograniczeń	NIE
Wielka Brytania	TAK	W aptece refundacja do kwoty 3,51 £ za opakowanie	-	NIE
Włochy	Brak w obrocie	-	-	-

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 72. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Helides we wskazaniach obejmujących refluks i owrzodzenia przełyku, żołądka i dwunastnicy o różnicowanej etiologii.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Dr. Hab. n. med. Elżbieta Poniewierska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Gastroenterologii.	<i>Substancja czynna esomeprazol posiada korzystny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny, a co za tym idzie ma większą biodostępność w miejscu działania niż klasyczne PPI.</i>	Ekspert nie przedstawił	<i>Uważam, że Helides 20, 40 powinien być finansowany ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach.</i>
	<i>Esomeprazol jest czystą formą racemiczną S omeprazolu, która jest wolniej metabolizowana w wątrobie, dzięki czemu dłużej i w większym stężeniu utrzymuje się we krwi. Esomeprazol silniej hamuje wydzielanie żołądkowego kwasu solnego i w niektórych wskazaniach ma lepsze działanie kliniczne. W USA jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy inhibitorów pompy protonowej.</i>	<i>Argumentów przeciwnych nie ma.</i>	<i>Esomeprazol powinien być finansowany ze środków publicznych na równi z innymi inhibitorami pompy protonowej (IPP). Lek jest czystą formą racemiczną S omeprazolu, równorzędną w działaniu w większości wskazań do stosowania IPP i z wyraźną przewagą w takich wskazaniach jak nadżerkowe refluksowe zapalenie przełyku (GERD), eradykacja Helicobacter pylori i zespół Zollingera-Ellisona (ZZE).</i>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 13 listopada 2014 roku do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 listopada 2014 r., pismo znak MZ-PLR-4610-748/KB/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art.

35 ust. 1 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.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktów leczniczych:

- Helides (esomeprazolom) kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, kod EAN 5909990841332;
- Helides (esomeprazolom) kapsułki dojelitowe, twarde, 40 mg, kod EAN 5909990841363,

we wskazaniu:

Dorośli:

- Choroba refluksowa przełyku (GERD)
 - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – 40 mg na dobę;
 - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – 20 mg raz na dobę;
 - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD) – 20 mg raz na dobę, gdy nie występuje zapalenie przełyku;
- W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*, jak również:
 - w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* – 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami;
 - w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem *Helicobacter pylori* – 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami;
- Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ):
 - Leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem NLPZ – 20 mg raz na dobę;
 - Zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka – 20 mg raz na dobę;
- Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych – 40 mg raz na dobę;
- Zespół Zollingera-Ellisona – 40 mg dwa razy na dobę, docelowa dawka ustalana indywidualnie;

Młodzież w wieku od 12 lat:

- Choroba refluksowa przełyku (GERD)
 - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – 40 mg raz na dobę;
 - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – 20 mg raz na dobę;
 - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD) – 20 mg raz na dobę, gdy nie występuje zapalenie przełyku
- W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori* – 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z dwoma antybiotykami.

Agencja Oceny Technologii Medycznych dwukrotnie wypowiedziała się w sprawie finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ezomeprazol. W Stanowisku nr 35/2011 z dn. 18 kwietnia 2011 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Emanera (esomeprazolom)”, we wskazaniach: 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. W Uchwale Nr 16/05/2008 z dn. 11 kwietnia 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała umieszczenie esomeprazolu na liście leków refundowanych z odpłatnością 30% z dopłatą pacjenta do limitu takiego samego jak w przypadku pozostałych inhibitorów pompy protonowej. W uzasadnieniach obu rekomendacji wskazano iż ezomeprazol jest kolejnym inhibitorem pompy protonowej (IPP) o udowodnionej skuteczności klinicznej, poza wnioskowaną technologią aktualnie w Polsce dostępne są 3 inne leki z tej grupy – omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol oraz przedstawiono informacje iż pod względem patofizjologicznym esomeprazol działa analogicznie do pozostałych IPP, lecz dzięki odmiennemu metabolizmowi jest metabolizowany wolniej i po podaniu takich samych dawek uzyskuje wyższe stężenie aktywnej formy w osoczu niż omeprazol.

Problem zdrowotny

Choroba refluksowa przełyku

Choroba refluksowa przełyku (GERD) to występowanie typowych dolegliwości lub uszkodzenie błony śluzowej przełyku, spowodowane przez patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku wskutek zaburzenia funkcji dolnego zwieracza przełyku. Etiologia jest wieloczynnikowa. GERD może się rozwinąć także w przebiegu: twardziny układowej, cukrzycy, polineuropatii alkoholowej lub zaburzeń hormonalnych oraz w następstwie przyjmowania leków obniżających ciśnienie LES (doustne środki antykoncepcyjne, azotany, blokery kanału wapniowego, metyloksantyny, β 2-mimetyki, leki przeciwcholinergiczne). Wystąpieniu GERD sprzyja przepuklina rozworu przełykowego, ciąża i otyłość.

Zakażenie *Helicobacter Pylori*

Zakażenie bakterią *Helicobacter Pylori* jest odpowiedzialne za 75 – 90% wrzodów dwunastnicy i ~70% wrzodów żołądka. *H. pylori* jest spiralną bakterią gram-ujemną, mającą kilka wici, dzięki którym może przenikać pod warstwę śluzu pokrywającego komórki nabłonkowe żołądka. Zamieszkuje głównie część przedodźwiernikową żołądka. Początkowo *H. pylori* wywołuje ostre zapalenie części przedodźwiernikowej żołądka, przechodzące po kilku tygodniach w przewlekłe, oraz hipergastrynemię, która powoduje zwiększenie wydzielania kwasu solnego, odgrywającego ważną rolę w patogenezie wrzodów dwunastnicy.

Do zakażenia bakterią *H. pylori* dochodzi najczęściej w dzieciństwie. Bakterie przenoszą się z człowieka na człowieka na drodze ustno-pokarmowej i kałowo-pokarmowej. W Polsce zakażonych jest 32% dzieci oraz 84% dorosłych.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Choroba wrzodowa – cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawieny – ograniczony ubytek sięgający w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Wrzody trawienne powstają najczęściej w opuszcze dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przełyku lub pętli dwunastnicy. Przyczyny: częste – zakażenie *Helicobacter pylori*, NLPZ; rzadkie – m.in. leczenie na oddziale intensywnej terapii, zespół Zollingera-Ellisona, GKS w skojarzeniu z NLPZ, inne leki (chlorek potasu, bisfosfoniany, mykofenolan mofetylu).

Zakażenie *H. pylori* odpowiada za ponad połowę wrzodów dwunastnicy i wrzodów żołądka. Wszystkie NSLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy (ASA, także w dawkach kardiologicznych), uszkadzają błonę śluzową przewodu pokarmowego. Ponadto hamują one czynność płytek krwi, co sprzyja krwawieniom.

Zespół Zollingera-Ellisona

Zespół Zollingera i Ellisona obejmuje nowotworowy guz produkujący gastrynę (guz gastrynowy, gastrinoma – najczęściej w ścianie dwunastnicy, trzustce [zwykle w głowie] lub okolicznych węzłach chłonnych, rzadko inna lokalizacja] i uporczywie nawracające owrzodzenia trawienne w wyniku wtórnego do hipergastrynemii zwiększonego wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Ponad połowa guzów występuje w postaci mnogiej, a 2/3 jako guzy złośliwe. W 2/3 przypadków są to guzy sporadyczne, w 1/3 stanowią składową zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1. Oprócz gastryny mogą wydzielać ACTH.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory przyjęto trzy substancje czynne, należące do grupy IPP: omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol. W opinii analityków AOTMiT wybór tychże komparatorów jest zasadny, ze względu na fakt, iż są to leki pierwszego wyboru w leczeniu wnioskowanych wskazań, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej. Ponadto zgodnie z nadesłanymi opiniami ekspertów klinicznych są to leki stosowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach. Ponadto jeden z ekspertów wskazał, iż technologią, która może być zastąpiona przez ezomeprazol są inne leki z grupy IPP.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności wnioskodawca włączył 18 badań klinicznych z randomizacją, opisanych w 18 publikacjach. Wnioskowana technologia porównywana była z innymi PPI (omeprazole, pantoprazolem i lanzoprazolem). Poniżej przedstawiono kluczowe wnioski, uzyskane na podstawie przeprowadzonej analizy, które podzielono ze względu na wskazania i komparatory.

Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:

- EZO vs PAN – uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść EZO dla wyleczenia zapalenia przełyku potwierdzonego endoskopowo po 4 tyg. leczenia [RR= 1,08 (95%CI: 1,04; 1,12), p<0,001];
- EZO vs OME – w zakresie punktów końcowych: wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo (po 8 tyg.) oraz opanowanie zgagi, uzyskano istotnie statystycznie wyższą

skuteczność EZO [kolejno: RR=1,07 (95%CI: 1,01; 1,13), p=0,02; RR= 1,12 (95%CI: 1,03; 1,21), p=0,007];

- EZO vs LAN – większy odsetek pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku potwierdzonym endoskopowo ocenianym po 4 i 8 tyg. leczenia uzyskano dla EZO (różnice między grupami były istotne statystycznie) [dla 4 tyg.: RR=1,07 (95%CI: 1,03; 1,10), p<0,0001; dla 8 tyg.: RR=1,04 (95%CI: 1,02; 1,06), p= 0,0002]; istotnie statystycznie wyższy odsetek dni i nocy wolnych od zgagi na korzyść EZO [odsetek dni: MD=1,65 (95%CI: 0,12; 3,17), p= 0,03; odsetek nocy: MD=1,30 (95%CI: 0,23; 2,37), p=0,02]

Długotrwale stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:

- EZO vs LAN (leczenie stałe) – uzyskano wyższą skuteczność EZO w zakresie utrzymywania remisji choroby, zarówno dla 3- jak i 6-miesięcznego horyzontu czasowego [dla 3 mies.: RR=1,96 (95%CI: 1,28; 3,01), p=0,002; dla 6 mies.: RR=1,11 (1,05; 1,18), p=0,0004], a także dla ustąpienia jednego z objawów (zgaga) [RR=1,7 (95%CI: 1,02; 1,12), p=0,006]; wszystkie różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie;

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):

- EZO vs OME - istotna statystycznie różnica między analizowanymi grupami dla kontroli dwóch objawów innych niż zgaga: zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej [RR=1,13 (95%CI: 0,04; 1,23), p=0,0032] i dysfagia [RR=1,12 (95%CI: 1,05; 1,20), p=0,0032].

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii we wnioskowanych wskazaniach.

Bezpieczeństwo stosowania

Wg ChPL *Helides* do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ezomeprazolu należą: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka, złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa.

Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę na podstawie badań klinicznych obejmowała ocenę następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść ezomeprazolu osiągnięto jedynie dla:

- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia we wskazaniu: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ, dla porównania EZO vs PLC [RR=0,61 (95%CI: 0,45; 0,84), p=0,002].
- częstości występowania dyspepsji we wskazaniu: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA, dla porównania EZO vs PLC [RR=0,25 (95%CI: 0,07; 0,88) p=0,031].

Dla pozostałych wyników nie osiągnięto istotności statystycznej, jednak biorąc pod uwagę wszystkie wskazania, wskazują one na:

- większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie EZO w porównaniu z innymi komparatorami,
- większą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych dla EZO w porównaniu z PAN, LAN oraz PPI ogólnie, natomiast mniejszą częstość w porównaniu z OME,

- większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi dla tego punktu końcowego komparatorami (OME, LAN, PLC),
- większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia w grupie EZO w porównaniu z PAN, OME oraz wszystkie PPI ogólnie, natomiast mniejszą częstość w porównaniu z LAN.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna składała się z trzech analiz:

- analizy użyteczności kosztów, w której porównywano ezomeprazol z pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem w leczeniu dorosłych pacjentów z potwierdzoną endoskopowo nadżerkową postacią refluksowego zapalenia przełyku w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym;
- analizy użyteczności kosztów, w której porównywano ezomeprazol z lanzoprazolem w długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, w dożywnym horyzoncie czasowym;
- analizy minimalizacji kosztów, której porównywano ezomeprazol z omeprazolem i pantoprazolem w długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku (horyzont 1 rok) oraz ze wszystkimi trzema rozpatrywanymi komparatorami (omeprazolem, lanzoprazolem i pantoprazolem) w: leczeniu objawowym GERD (horyzont 28 dni), eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. pylori* (horyzont 7 dni), zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ (horyzont 182 dni), leczeniu choroby wrzodowej związanej z NLPZ (horyzont 28 dni), Zespole Zollingera-Ellisona (w dwóch wariantach dawkowania, horyzont 1 rok) oraz w przedłużonym leczeniu po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych (horyzont 28 dni).

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Nie odnaleziono istotnych błędów metodologicznych w analizie wnioskodawcy.

Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku - CUA

Analiza wykazała, że dla perspektywy NFZ ezomeprazol jest terapią dominującą w stosunku do terapii pantoprazolem, omeprazolem i lanzoprazolem. Dla perspektywy wspólnej ezomeprazol jest terapią dominującą w stosunku do omeprazolu, natomiast dla porównania z pozostałymi komparatorami w zależności od stosowanych prezentacji ezomeprazolu ICUR oszacowano na poziomie 18 613 – 23 887 zł/QALY względem pantoprazolu, oraz 27 222 – 35 133 PLN/QALY względem lanzoprazolu. Cena progowa zbytu netto dla opakowania 28x20mg waha się w zakresie 15,71-22,11 zł, a dla opakowania 28x40mg w zakresie 32,17-43,32 zł w zależności od porównywanego leku.

Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku - CUA

Analiza wykazała, że leczenie podtrzymujące ezomeprazolem jest efektywne kosztowo w stosunku do leczenia lanzoprazolem zarówno dla perspektywy NFZ, jak i wspólnej. ICUR został oszacowany na poziomie 5 368 zł/QALY dla perspektywy NFZ oraz w zależności od stosowanych prezentacji ezomeprazolu na 13 639 – 13 696 zł/QALY dla perspektywy wspólnej. Cena progowa zbytu netto dla opakowania 28kaps.x20mg wynosi 63,66 zł, a dla opakowania 28kaps.x40mg wynosi 123,12 zł.

Analiza minimalizacji kosztów

Zapobieganie nawrotom GERD: droższy od pantoprazolu i omeprazolu w perspektywie NFZ, tańszy od omeprazolu w perspektywie wspólnej.

Leczenie objawowe GERD: droższy od omeprazolu 10mg w perspektywie NFZ oraz od lanzoprazolu i pantoprazolu w obu perspektywach. Tańszy od omeprazolu 10mg w perspektywie wspólnej oraz omeprazolu 20mg w obu perspektywach.

Zakażenie *H.pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H.pylori*: najtańszy ze wszystkich porównywanych terapii.

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ: droższy od pantoprazolu i lanzoprazolu, tańszy od omeprazolu

Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ: najtańszy ze wszystkich porównywanych terapii.

Zespół Zollingera-Ellisona: w wariantcie mniejszego dawkowania tańszy od omeprazolu i droższy od pantoprazolu i lanzoprazolu. W wariantcie większego dawkowania tańszy od lanzoprazolu i omeprazolu.

Przedłużone leczenie po terapii dożylniej przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych: najtańszy ze wszystkich porównywanych leków

Analizy koszty-użyteczność wykazały, że ezomeprazol jest kosztowo efektywny (ICUR nie przekracza wartości progowej 119 577 zł/QALYG). Analiza minimalizacji kosztów wskazała, że ezomeprazol jest najtańszą terapią w leczeniu zakażeń *H.pylori*/leczeniu choroby wrzodowej związanej z *H.pylori*, leczeniu choroby wrzodowej związanej z NLPZ oraz w leczeniu po terapii dożylną przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych. W zapobieganiu nawrotom GERD, leczeniu objawowym GERD, zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z GERD oraz w leczeniu Zespołu Zollingera-Ellisona wyniki zależny jest od rozpatrywanego porównania i perspektywy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Niniejsza analiza dotyczyła wpływu refundacji dwóch opakowań produktu leczniczego Helides (esomeprazol, opakowanie zawierające 28 kaps. x 40mg oraz 28 kaps. x 20mg) na budżet NFZ oraz pacjenta. W scenariuszu nowym przyjęto, że Helides zostanie objęty 50% refundacją we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych oraz że zostanie włączony do grupy limitowej 2.0 – Inhibitory pompy protonowej stosowane doustnie. Wnioskowaną ceną zbytu netto leku Helides jest [redacted] zł dla opakowania zawierającego 28 tabl. 40 mg oraz [redacted] dla opakowania zawierającego 28 x 20 mg.

Obliczeń analizy nie opierano na wielkości populacji, ale na danych i prognozach sprzedażowych leków z grupy IPP. Uwzględniono jedynie koszty leków, gdyż uznano je za jedyne koszty różniące. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i pacjenta w dwuletnim horyzoncie czasowym. Porównywano ze sobą scenariusz obecny, w którym Helides nie jest objęty refundacją, ze scenariuszem nowym, w którym sprzedana zostanie prognozowana liczba opakowań leku Helides. W najbardziej prawdopodobnym scenariuszu przyjęto, że pacjentami kupującymi Helides po jego refundacji będą osoby, które do tej pory kupowały go pomimo braku refundacji oraz część pacjentów, stosujących do tej pory inne refundowane leki z grupy IPP, tj. prognozowane jest częściowe przejęcie udziałów rynku IPP. W scenariuszu maksymalnym testowano założenie, że rynek IPP zwiększy się o prognozowaną wielkość sprzedaży leku Helides bez przejęcie udziału w tym rynku. Wariant minimalny przedstawiał sytuację, w której sprzedaż leku Helides wynika jedynie z przejęcia udziałów innych refundowanych leków IPP, tj. pacjenci leczenie obecnie nierefundowanym lekiem Helides po jego terapii rozpoczną terapię innym nierefundowanym ezomeprazolem.

Według autorów analizy objęcie refundacją wiąże się ze wzrostem wydatków NFZ o: 2 994 757 zł w pierwszym i 3 004 488 zł w kolejnym roku refundacji. Dla pacjentów przewidziany został spadek wydatków o 2 425 117 zł i 1 899 467 zł kolejnych latach refundacji. Uwzględnienie najnowszych danych dotyczących cen, limitów oraz wielkości sprzedaży refundowanych leków nie zmieniło znacząco wyników analizy: obliczono wzrost wydatków płatnika publicznego o 2 997 488 zł i 3 009 789, a spadek wydatków pacjentów o 2 571 267 zł i 2 183 136 zł.

Pomimo pewnych zastrzeżeń, przedstawionych w rozdziale Ograniczenia analizy według AOTMiT wyniki analizy wydają się być wiarygodne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje Kliniczne

W większości odnalezionych rekomendacji klinicznych nie ma odniesień bezpośrednio do ezomeprazolu, lecz opisywana jest cała grupa leków do której on należy: inhibitory pompy protonowej (PPI).

W rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia choroby refluksowej przełyku PPI (do których należy wnioskowane technologie medyczne) są wymieniane jako leczenie z wyboru. Leki z tej grupy wykazują większą skuteczność niż H₂RA. PPI mogą być bezpiecznie przyjmowane przez kobiety w ciąży. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zaleca się ponowną ocenę pacjenta. W wytycznych PTG 2009 ezomeprazol jest wymieniony jako jedna z możliwych opcji leczenia empirycznego choroby refluksowej przełyku – dawka 40 mg. W przypadku eradykacji zakażenia *H.pylori* leki z grupy PPI znajdują się we wszystkich zalecanych schematach leczenia. Na terenie Polski, gdzie powszechnie występuje szczep odporny na klarytromycynę jako pierwszorządowe leczenie empiryczne rekomenduje się poczworną terapię z bizmutem trwająca 10-14 dni (PPI, cytrynian bizmutu, tetracyklina, metronidazol). PPI wchodzi również w skład schematów leczenia stosowanych w populacji pediatrycznej. Zalecenia europejskie „Maastricht IV/ Florence Consensus Report” wspominają o opublikowanej subanalizie sugerującej, że ezomeprazol i rabeprazol jako PPI drugiej generacji mogą być skuteczniejsze od leków pierwszej generacji, zwłaszcza w przypadku stosowania wysokich dawek. U pacjentów przyjmujących długotrwale niesteroidowe leki

przeciwwzapalne (NLPZ) produktu lecznicze z grupy PPI są zalecane w ramach leczenia gastroprotekcijnego. Ich przyjmowanie powinno się rozpocząć przed rozpoczęciem terapii NLPZ i kontynuowane w trakcie. Wykazano skuteczność PPI w zwalczaniu objawów ze strony górnego odcinka układu pokarmowego wywołanych przez długotrwałą terapię NLPZ. Wytyczne wskazują również iż w trakcie terapii NLPZ w połączeniu PPI występuje mniej zdarzeń niepożądanych ze strony górnego odcinka układu pokarmowego. W wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu Zollingera-Ellisona nie odnoszono się do zastosowania leków z grupy PPI.

Rekomendacje Refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTMiT, zidentyfikowano 10 rekomendacji (8 pozytywnych, 2 negatywne) zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczących zastosowania esomeprazolu we wskazaniach związanych z leczeniem i zapobieganiem wrzodom górnego odcinka układu pokarmowego: AWMSG 2012, ELMMB 2010, IQWIG 2006, PBAC 2005, HAS 2012, HAS 2009, 2x SMC 2006, 2x SMC 2007. Rekomendacje pozytywne odnosiły się do finansowania leku w następujących wskazaniach: choroba refluksowa przełyku (GERD) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, Zespołu Zollingera-Ellisona, zapalenie przełyku (AWMSG 2012, ELMMB 2010, HAS 2009, HAS 2012, SMC 2007). We wskazaniu eradykacja H.pyroli część rekomendacji jest pozytywna (HAS 2009, HAS 2012) natomiast część negatywna (ELMMB 2010). We wskazaniu leczenie i zapobieganie wrzodom trawiennym związanym z leczeniem NLPZ również część rekomendacji było pozytywnych (HAS 2009, HAS 2012, PBAC 2005) a część negatywnych (2x SMC 2006). Rekomendacja IQWIG 2005 wskazuje iż stosowanie niskich dawek ASA w połączeniu z PPI (esomeprazolem) daje więcej korzyści klinicznych niż podawanie kłopidogrelu w monoterapii u pacjentów przyjmujących ASA z historią krwawień z przewodu pokarmowego.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Szczeklik 2013** P.Gajweski, Interna Szczeklik 2013, Kraków, wydawnictwo Medycyna Praktyczna
- Szczeklik 2014** P.Gajweski, Interna Szczeklik 2014, Kraków, wydawnictwo Medycyna Praktyczna

Rekomendacje kliniczne

- ACG 2013** Katz P.O., Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease, Am J Gastroenterol 2013; 108:308 – 328;
- AGA 2008** Hiltz S.W., American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease, Gastroenterology 2008;135:1383–1391;
- NICE 2014** Davies I., Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2014;
- NASPGHAN/ESPGHAN 2009** Vandenplas Y., Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), J Pediatr Gastroenterol Nutr, Vol. 49, No. 4, October 2009;
- PTG 2014** Bartnik W., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *H.pylori*, Medycyna Praktyczna 5/2014;
- ACG 2007** Chey W.D., American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection, Am J Gastroenterol 2007;102:1808–1825;
- Maastricht IV/Florence Consensus 2013** Malfertheiner P., Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report, Gut 2012;61:646e664;
- NASPGHAN/ESPGHAN 2011** Koletzko S., Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children, JPGN Volume 53, Number 2, August 2011;
- PTG 2009** Wocial T., Konsensus dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, Gastroenterologia Kliniczna 2009, tom 1, nr 1, 1–6;
- ACG 2009** Lanza F.L., Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications, Am J Gastroenterol 2009; 104:728 – 738;
- NICE 2014** NICE clinical guideline 184, Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease, guidance.nice.org.uk/cg184;
- ACCF/ACG/AHA 2008** Deepak L., ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use, <http://circ.ahajournals.org>;
- CAG 2008** Rostom A., Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks, Aliment Pharmacol Ther 29, 481–496;
- FIWPGIaC VEO NAA 2008** Francis K.L., Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents, American Journal of Gastroenterology ISSN 0002-9270;
- ENETS 2008,** Fave G.D., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms, Neuroendocrinology 2012;95:74–87;
- UKINETS 2011** Ramage J.K., Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs), Gut 2012;61:6e32;

Rekomendacje refundacyjne

- AWMSG 2012** Final Appraisal Recommendation Advice No: 0712 – March 2012 Esomeprazole (Nexium® IV), <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1185>
- ELMMB 2010** East Lancashire Medicines Management Board New Drug Recommendation Esomeprazole, <http://www.elmmb.nhs.uk/>
- HAS 2009** Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 18 mars 2009, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_773266/fr/inexium?xtmc=&xtrc=4
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 15 février 2012, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1234519/fr/inexium?xtmc=&xtrc=1
- IQWiG 2006** IQWiG-Berichte . Jahr: 2006 Nr. 10, Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzugbewertung/a04-01a-clopidogrel-versus-acetylsalicylsaeure-in-der-sekundarprophylaxe-vaskularer-erkrankungen.1203.html>
- PBAC 2005** Public Summary Document, November 2005, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2005-11/esomeprazole>
- SMC 2006** Scottish Medicines Consortium, esomeprazole 20mg tablets (Nexium) No. (274/06), https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/esomeprazole_Nexium_HealingGastricUlcers/esomeprazole_Nexium

SMC 2006	Scottish Medicines Consortium, esomeprazole 20mg tablets (Nexium) No. (257/06), https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/esomeprazole_Nexium_/esomeprazole_Nexium
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, esomeprazole 20mg and 40mg tablets (Nexium) No. (368/07), https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/368_07_esomeprazole_Nexium_/esomeprazole_20mg_and_40mg_tablets_Nexium
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, esomeprazole, 20mg and 40mg tablets (Nexium) No. (422/07), https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/422_07_esomeprazole/422_07_esomeprazole_Nexium
Analiza kliniczna	
Armstrong 2004	Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Mow B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, Venables T, Green J, Bigard MA, Mössner J, Junghard O. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2004 Aug 15;20(4):413-21.
Bąk 2013	Bąk E., Znaczenie wybranych kwestionariuszy w ocenie jakości życia pacjentów z chorobą refluksową przełyku, <i>Problemy Pielęgniarstwa</i> 21(4) 2013
Bardhan 2004	Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, Berghöfer P, Gatz G, Mönnikes H: Evaluation of GERD symptoms during therapy. Part I: Development of the new GERD questionnaire ReQuest™. <i>Digestion</i> 2004; 69: 229–237.
Bardhan 2007	Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007 Jun 15;25(12):1461-9.
Castell 2002	Castell DO, Kahrlas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, Skammer W, Levine JG. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2002 Mar;97(3):575-83.
Cullen 1998	Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, Hawkey CJ. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for nonsteroidal anti-inflammatory drug users. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 1998 Feb;12(2):135-40.
Devault 2006	Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Jul;4(7):852-9.
Edwards 2002	Edwards S, Lind T, Lundell L: Systematic review of proton pump inhibitors for the maintenance of healed reflux oesophagitis. <i>Journal of Outcomes Research:</i> 2002; 6(4): 1- 14.
Edwards 2006	Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Sep 1;24(5):743-50.
Edwards 2009	Edwards SJ, Lind T, Lundell L, DAS R. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis -- a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Sep 15;30(6):547-56.
Ekstrom 1996	Ekström P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegårdh G, Thorhallsson E, Unge P. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicenter study. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 1996 Aug;31(8):753-8.
Fennerty 2005	Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2005 Feb 15;21(4):455-63.
Gillessen 2004	Gillessen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2004 Apr;38(4):332-40.
Gisbert 2004	Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in <i>Helicobacter pylori</i> eradication: a meta-analysis. <i>Dig Liver Dis.</i> 2004 Apr;36(4):253-9.
Glatzel 2007	Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. <i>Digestion.</i> 2007;75 Suppl 1:69-78.
Goh 2007	Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T; EMANCIPATE. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial – the EMANCIPATE study. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2007 Mar;19(3):205-11.
Gold 2007	Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and Symptom Improvement With Esomeprazole in Adolescents With Gastroesophageal Reflux Disease. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.</i> 2007; 45 (520–529)
Goldstein 2005	Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of Gastric Ulcers with Esomeprazole Versus Ranitidine in Patients Who Continued to Receive NSAID Therapy: A Randomized Trial. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2005 100 (2650–2657)
Goldstein 2007	Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ, Suchower LJ, Brown KA. Clinical trial: healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy – a randomized study comparing ranitidine with esomeprazole. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> (2007) 26 (1101–1111)
Graham 2002	Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. <i>Arch Intern Med.</i> 2002 Jan 28;162(2):169-75.
Gralnek 2006	Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Dec;4(12):1452-8.
Hawkey 1998	Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 1998 Mar 12;338(11):727-34.
Hawkey 2005	Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Långström G, Naesdal J, Scheiman JM; NASA1 SPACE1 Study Group. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2005 May;100(5):1028-36.
Hawkey 2007	Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, Jones RH, Långström G, Naesdal J, Yeomans ND; NASA/SPACE author group. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2007;9(1):R17.
Hawkey 2009	Hawkey CJ, Svedberg LE, Naesdal J, Byrne C. Esomeprazole for the management of upper gastrointestinal symptoms in patients who require NSAIDs: a review of the NASA and SPACE double-blind, placebo-controlled studies. <i>Clin Drug</i>

- Investig. 2009;29(10):677-87
- Holtmann 2011** Holtmann G, van Rensburg C, Schwan T, Sander P, Siffert W. Improvement of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms during proton pump inhibitor treatment: are G-protein $\beta 3$ subunit genotype, Helicobacter pylori status, and environmental factors response modifiers? Digestion. 2011;84(4):289-98.
- Howden 2002** Howden CW, Ballard ED 2nd, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30mg and esomeprazole 40mg in the treatment of erosive oesophagitis. Clin Drug Investig. 2002; 22(2):99-109.
- Johnson 2001** Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, WhPPile J, Damico D, Hamelin B. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Am J Gastroenterol. 2001 Jan;96(1):27-34. Erratum in: Am J Gastroenterol 2001 Mar; 96(3):942.
- Junghard 2007** Junghard O, Wiklund IK. Effect of baseline symptom severity on patient-reported outcomes in gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;19(7):555-60.
- Kahrillas 2000** Kahrillas PJ, Fa k GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, WhPPile J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct; 14(10):1249-58.
- Kalaitzakis 2007** Kalaitzakis E, Björnsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). Ther Clin Risk Manag. 2007 Aug;3(4):653-63.
- Klok 2003** Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. Aliment Pharmacol Ther. 2003 May 15;17(10):1237-45.
- Komunikat EMA** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002618/human_med_001679.jsp&id=WC0b01ac058001d124#product-info
- Komunikat FDA 2010a** Proton Pump In bitor September Label Changes
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm229526.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Komunikat FDA 2010b** Nexium (esomeprazole magnesium) capsules, oral suspension, and for injection
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm208547.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Komunikat FDA 2011a** Nexium (esomeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension, delayed-release capsules and (esomeprazole sodium) for injection <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm262777.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Komunikat FDA 2011b** FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Komunikat FDA 2012a** Interaction between Esomeprazole/Omeprazole and Clopidogrel Label Change,
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327922.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Komunikat FDA 2012b** Proton Pump Inh bitors (PPIs) - Drug Safety Communication: Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) Can be Associated With Stomach Acid Drugs,
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm290838.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Komunikat FDA 2012c** FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inh bitors (PPIs) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm> (dostęp 14.01.2015)
- Labenz 2005a** Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, Wallner G, Juergens H, Pre ksaitis H, Keeling N, Nauclér E, Eklund S; Expo Study Investigators. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 15;21(6):739-46.
- Labenz 2005b** Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, Wallner G, Juergens H, Pre ksaitis H, Keeling N, Nauclér E, Adler J, Eklund S. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Nov 1;22(9):803-11. Erratum in: Aliment Pharmacol Ther. 2006 Feb 1;23(3):449.
- Lauritsen 2003** Lauritsen K, Devière J, Bigard MA, Bayerdörffer E, Mózsik G, Murray F, Kristjánsdóttir S, Savarino V, Vetvik K, De Freitas D, Orive V, Rodrigo L, Fried M, Morris J, Schneider H, Eklund S, Larkó A; Metropole study results. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17(3):333-41.
- Lucioni 2005** Lucioni C, Mazzi S, Rossic C. Proton pump inh bitors in acute treatment of reflux oesophagitis : a cost-effectiveness analysis. Clin Drug Investig. 2005;25(5):325-36.
- McKeage 2008** McKeage K, Blick SK, Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. Drugs. 2008;68(11):1571-607.
- Metz 2007** Metz DC, Sostek MB, Ruszniewski P, Forsmark CE, Monyak J, Pisegna JR. Effects of Esomeprazole on Acid Output in Patients With Zollinger-Ellison Syndrome or Idiopathic Gastric Acid Hypersecretion. Am J Gastroenterol. 2007; 102 (2648–2654).
- Moayyedi 2010** Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncompPASS--a cluster-randomized trial. Am J Gastroenterol. 2010 Nov;105(11):2341-6.
- Monnikes 2005** Mönn kes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopynegative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. Digestion. 2005;71(3):152-8.
- Prescrire 2011** Proton pump inhibitors: fractures (continued) Prescrire International 2011; 120 (20): 241; Rev Prescrire 2011; 31 (332): 429.
- Prescrire 2012** Inhibiteurs de la pompe à protons:pneumopathies bactériennes Rev Prescrire 2012; 32 (342): 269-271. Proton pump inhibitors: bacterial pneumonia Prescrire international 2012; 130 (21): 210-212.
- Prescrire 2013** Inhibiteurs de la pompe à protons: infections à Clostridium difficile Rev Prescrire 2013; 33 (356): 432-434. Proton pump inhibitors: Clostridium difficile infections Prescrire international 2013; 22 (142): 239-240.
- Prescrire 2013a** Proton pump inhibitors: bacterial peritonitis Prescrire International 2013; 142 (22): 243; Rev Prescrire 2013; 33 (356): 429.
- Raghnath 2003** Raghnath AS, Green JR, Edwards SJ. A review of the clinical and economic impact of using esomeprazole or lansoprazole for the treatment of erosive esophagitis. Clin Ther. 2003 Jul;25(7):2088-101.
- Remak 2005** Remák E, Brown RE, Yuen C, Robinson A. Cost-effectiveness comparison of current proton pump inh bitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK. Curr Med Res Opin. 2005 Oct;21(10):1505-17.
- Richter** Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG; Esomeprazole

- 2001** Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):656-65.
- Scheiman 2006** Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):701-10.
- Scheiman 2011** Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanasa A, Veldhuyzen van Zanten S, Naucclér E, Svedberg LE. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with lowdose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart.* 2011 May;97(10):797-802.
- Scheiman 2013** Scheiman JM, Herlitz J, Veldhuyzen van Zanten SJ, Lanasa A, Agewall S, Naucclér EC, Svedberg LE, Nagy P. Esomeprazole for prevention and resolution of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular protection: the OBERON trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013 Mar;61(3):250-7.
- Schmitt 2006** Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006 May;51(5):844-50.
- Scholten 2003** Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 15;18(6):587-94.
- Scholten 2007** Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):287-96.
- Skrzypczak 2010** Skrzypczak W. Zapalne i nowotworowe zmiany błony śluzowej krtani w chorobie refluksowej, Rozprawa doktorska, Gdańsk 2010
- Subei 2007** Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, Miller T. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in Helicobacter pylori-positive patients. *Dig Dis Sci.* 2007 Jun;52(6):1505-12.
- Sung 2008** Sung JJ, Mossner J, Barkun A, Kuipers EJ, Lau J, Jensen D, et al; Pub Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: rationale/design of Peptic Ulcer Bleed study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:666-77.
- Sung 2009** Sung JJY, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, Lau JY, Ahlbom H, Kilhamn J, Lind T for the Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* (2009) 150 (455-464).
- Sung 2011** Kuipers EJ, Sung JJY, Barkun A, Mossner J, Jensen D, Stuart R, Lau JYW, Ahlbom H, Lind T, Kilhamn J. Safety and Tolerability of High-Dose Intravenous Esomeprazole for Prevention of Peptic Ulcer Rebleeding. *Adv Ther* (2011) 28(2):150-159
- Tulassay 2001** Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, Hasselgren G, Larkö A, Wrangstadh M. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Dec;13(12):1457-65.
- Vakil 2003** Vakil N. Review article: esomeprazole, 40 mg once daily, compared with lansoprazole, 30 mg once daily, in healing and symptom resolution of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb;17 Suppl 1:21-3.
- Vcev 2006** Vcev A, Begić I, Ostojić R, Jurčić D, Božić D, Soldo I, Gmajnić R, Kondza G, Khaznadar E, Mićunović N. Esomeprazole versus pantoprazole for healing erosive oesophagitis. *Coll Antropol.* 2006 Sep;30(3):519-22.
- Veldhuyzen 2000** Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, Treichel HC, Stubberöd A, Cockeram A, Hasselgren G, Göthe L, Wrangstadh M, Sinclair P. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Dec;14(12):1605-11.
- Vergara 2003** Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 15;18(6):647-54.
- Wahlqvist 2002** Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis: comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(4):267-77.
- Wang 2006** Wang X, Fang JY, Lu R, Sun DF. A meta-analysis: comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori. *Digestion.* 2006;73(2-3):178-86. Epub 2006 Jul 11. Erratum in: *Digestion.* 2006;74(3-4):235.
- Yeomans 2008** Yeomans N, Lanasa A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rác I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Naucclér E, Svedberg LE. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2008 Oct;103(10):2465-73.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], Helides (esomeprazol) Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Warszawa listopad 2014;
- Zal. 2. [REDACTED], Helides (esomeprazol) Analiza efektywności klinicznej, HealthQuest Warszawa październik 2014;
- Zal. 3. [REDACTED], Ezomeprazol (Helides) Analiza ekonomiczna, HealthQuest Warszawa październik 2014;
- Zal. 4. [REDACTED], Helides (esomeprazol) Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Warszawa październik 2014;
- Zal. 5. [REDACTED] Helides (esomeprazol) Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest Warszawa październik 2014.
- Zal. 6. Załącznik 1 do pisma z dnia 23 grudnia 2014 r. Wnioskodawcy do MZ, zatytułowany: „Odpowiedzi na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznej do analiz HTA dla preparatu Helides (esomeprazol), w zakresie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu.”