



Opinia Rady Przejrzystości

nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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: lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum 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, a także ranitidinum oraz sucralfatum we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

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: lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, we wskazaniach: zapalenie trzustki - u dzieci do 2 roku życia, a także przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia.

Uzasadnienie

Produkty lecznicze zawierające substancje lansoprazolum, omeprazolum i pantoprazolum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia.

Produkty lecznicze zawierające substancję ranitidinum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat osiemnastu w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: zapalenie błony śluzowej żołądka – u dzieci do 18 roku życia.



Produkty lecznicze zawierające substancję sucralfatum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba wrzodowa dwunastnicy i żołądka – u dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy 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.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
601	Lansoprazolum	Lanbax, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990055135	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	Choroba refluksowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki oraz przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia
602		Lanbax, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990055173		
603		Lantrea, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (but.), 5909990017898		
604		Lanzostad, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps., 5909990339365		
605		Lanzostad, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps., 5909990339402		
606		Lanzostad, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps., 5909990609970		
607		Lanzul, kaps., 30 mg, 7 kaps., 5909990727018		
608		Lanzul, kaps., 30 mg, 14 kaps., 5909990727025		
609		Lanzul, kaps., 30 mg, 28 kaps., 5909990727032		
610		Lanzul S, kaps., 15 mg, 28 kaps., 5909990869817		
611		Renazol, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990623358		
612		Renazol, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990623440		
613		Renazol, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990623457		
614		Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990064045		
615		Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990064069		
616		Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990064076		
821	Omeprazolum	Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990068401	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	Choroba refluksowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki oraz przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia
822		Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990068425		
823		Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 14 kaps. (pojem.), 5909990880218		
824		Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 28 kaps. (pojem.), 5909990880225		
825		Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 7 kaps., 5909990420513		
826		Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990420520		
827		Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 28 kaps., 5909990420537		
828		Helicid 10, kaps., 10 mg, 14 kaps., 5909990877317		
829		Helicid 10, kaps., 10 mg, 28 kaps., 5909990877324		
830		Helicid 20, kaps., 20 mg, 14 kaps. (but.), 5909990420612		
831		Helicid 20, kaps., 20 mg, 28 kaps. (but.), 5909990420629		
832		Helicid 20, kaps., 20 mg, 90 kaps. (but.), 5909990422654		
833		Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 tabl., 5909990889600		
834		Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 tabl., 5909990891351		
835		Losec, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990193721		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne			
836		Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps., 5909991100926					
837		Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg 28 kaps., (4 blist.po 7 szt.), 5909990613205					
838		Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg 56 kaps. (8 blist.po 7 szt.), 5909990615230					
839		Ortanol 40 Plus, kaps., 40 mg 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990613359					
840		Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.), 5909990772629					
841		Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990772667					
842		Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909990077731					
843		Prazol, kaps., 20 mg, 14 kaps., 5909990772919					
844		Prazol, kaps., 20 mg, 7 kaps., 5909990772926					
845		Prazol, kaps., 20 mg, 28 kaps., 5909990772933					
846		Progestim, kaps. dojel., 20 mg, 28 kaps. (but.), 5909990635450					
854		Pantoprazolum			Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990621026	2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie	Choroba refluksowa, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki oraz przy długotrwałym stosowaniu NLPZ - u dzieci do 2 roku życia
855					Anesteloc, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990621040		
856					Contix, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl. (blist.), 5909991128418		
857	Contix, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991128432						
858	Contix, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl. (blist.), 5909991128814						
859	Contix, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909991128838						
860	Contracid, tabl. powl. dojelitowe, 20 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990736706						
861	Contracid, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990736720						
862	Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990478767						
863	Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990478774						
864	Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl. (blist.), 5909990689842						
865	Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990689859						
866	Gastrostad, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990653409						
867	Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990653508						
868	Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990653539						
869	IPP 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990085033						
870	IPP 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990082643						
871	Noacid, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990645640						
872	Noacid, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990645732						
873	Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990075003						
874	Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg, 56 tabl., 5909990075041						
875	Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990075089						
876	Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg, 56 tabl., 5909990075126						
877	Panogastin, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990646210						
878	Panogastin, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990646272						
879	Panrazol, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990698974						
880	Panrazol, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990699209						
881	Pantogen 20, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (blist.Alu/Alu), 5909990780549						
882	Pantogen 40, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (blist.Alu/Alu), 5909990780587						
883	Pantopraz 40 mg, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990889167						
884	Panzol, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl., 5909990652303						
885	Panzol, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl., 5909990652334						
886	Panzol, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990652358						
887	Panzol, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl., 5909990652372						
888	Ranloc, tabl. dojel., 20 mg, 14 tabl., 5909990730094						

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
889		Ranloc, tabl. dojel., 20 mg, 28 szt., 5909990730100		
890		Ranloc, tabl. dojel., 40 mg, 14 tabl., 5909990730162		
891		Ranloc, tabl. dojel., 40 mg, 28 szt., 5909990730179		
892		Xotepic, tabl. dojel., 20 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990059546		
893		Xotepic, tabl. dojel., 40 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990059591		
975	Ranitidinum	Ranigast, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990206728	1.0, Leki blokujące receptory histaminowe H2 - stosowane doustnie	Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia
1133	Sucralfatium	Ulgastran, zawiesina doustna, 1 g/5ml, 250 ml, 5909990164615	3.2, Leki działające ochronnie na śluzówkę żołądka - sukralfat - płynne postacie farmaceutyczne	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy u dzieci
1134		Ulgastran, tabl. , 1 g, 50 tabl., 5909990223619		
1135		Venter, tabl. powl., 1 g, 50 tabl., 5909990242818		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 13 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroba refluksowa występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność wynosi w Europie 10/100 000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat. Wśród objawów z przewodu pokarmowego występujących u niemowląt i małych dzieci jednymi z najczęściej stwierdzanych są objawy refluksu żołądkowo-przełykowego. Wyróżnia się refluks fizjologiczny, związany z niedojrzałością czynnościową przewodu pokarmowego u dzieci najmłodszych (do 18. m.ż.), niezaburzający prawidłowego rozwoju dziecka i ustępujący w miarę wzrastania, oraz patologiczny, związany z dysfunkcją dolnego zwieracza oraz zaburzeniem motoryki trzonu przełyku i żołądka, prowadzący do rozwoju choroby refluksowej przełyku. Z chwilą wystąpienia takich objawów, jak nasilony niepokój, krwiste wymioty, zapalenie przełyku, niedokrwistość, kaszel, nawracające zapalenia płuc, epizody bezdechu, zahamowanie rozwoju somatycznego – rozpoznajemy chorobę refluksową.

Refluks żołądkowo-przełykowy jest częstym zjawiskiem u noworodków urodzonych przedwcześnie i może być w tej grupie dzieci przyczyną poważnych problemów klinicznych, takich jak wymioty, zaburzenia tempa wzrastania, a zwłaszcza nawracające bezdechy, spadki saturacji, epizody bradykardii i zachyłstowego zapalenia płuc.

Zapalenie błony śluzowej żołądka w praktyce klinicznej obejmuje wszystkie stany, w których dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, przez odmienne czynniki etiologiczne, bez względu na stwierdzenie odczynu zapalnego w badaniu histologicznym. Objawy obejmują dyskomfort, ból w nadbrzuszu, nudności i czasami wymioty. Zapalenia błony śluzowej żołądka są bardzo częste. Za ponad 90% zapaleń żołądka jest odpowiedzialna bakteria *Helicobacter pylori*, ponieważ blisko 80% dorosłej polskiej populacji jest zakażone tą bakterią. U dzieci zakażenie *Helicobacter pylori* jest rzadsze (dotyczy ok. 30% populacji), a częstość występowania zależy od środowiska oraz wieku dziecka.

Choroba wrzodowa jest cyklicznym pojawianiem się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Do częstych przyczyn występowania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy zalicza się: zakażenie *Helicobacter pylori* oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zakażenie *Helicobacter pylori* odpowiada za 75-90% wrzodów dwunastnicy i około 70% wrzodów żołądka. Do zakażenia bakteria zwykle dochodzi w dzieciństwie. W Polsce jest zakażonych 84% osób dorosłych i 32% dzieci.

U dzieci najczęstszym miejscem lokalizacji pierwotnych owrzodzeń trawiennych jest dwunastnica. Częstość występowania wrzodów żołądka: wrzodów dwunastnicy wynosi 1:11. Występowanie wrzodów żołądka wielokrotnie jest powiązane z obecnością ciężkich ogólnoustrojowych schorzeń typu: oparzenia, posocznica, nadczynność przytarczyc, nowotwory, niewydolność nerek, schorzenie ośrodkowego układu nerwowego. Wrzody spowodowane długotrwałym stosowaniem leków tj. glikokortykosteroidy, NLPZ są określane mianem „wrzodów wtórnych”. Taka postać wrzodów najczęściej występuje u dzieci poniżej 5 roku życia. W okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym dominuje wrzód wtórny

Zapalenie trzustki: najczęściej stosuje się klasyfikację, w której wyróżnia się: ostre zapalenie trzustki (OZT)

z podziałem na postać obrzękową, martwiczą i krwotoczną oraz przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) z martwicą ogniskową, włóknieniem segmentalnym lub rozlanym oraz postacią zaporową z/lub bez kamicy. Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest rzadko spotykaną chorobą u dzieci. Przebiega ona z okresami remisji i zaostrzeń, mogąc w rezultacie doprowadzić do niewydolności wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej trzustki. U dzieci przyczyny PZT są różnorodne, m.in. wady anatomiczne przewodu trzustkowego, zaburzenia metaboliczne, infekcje wirusowe oraz pasożytnicze, choroby dróg żółciowych, pourazowe PZT. Wśród najczęstszych objawów klinicznych OZT u dzieci występują: ból brzucha (80–95% chorych), rzadko o charakterze promieniującym (1,6–5,6%) i nudności lub wymioty (40–80%). U dzieci <3 roku życia OZT często nie ma swoistych objawów, zdecydowanie rzadziej niż u starszych dzieci obserwuje się u nich dolegliwości bólowe i nudności oraz tkliwość jamy brzusznej w badaniu przedmiotowym, natomiast częściej występuje gorączka (u ok. 40%). Częstość występowania zapalenia trzustki określa się w przedziale od 10 do 120 nowych przypadków rocznie na 100 000 mieszkańców w wieku od 12 do 18 roku życia.

Długotrwałe stosowanie NLPZ: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią jedną z najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych na świecie. Szacuje się, że NLPZ są stosowane przez 15% populacji. Natomiast 12-30% chorych leczonych przewlekłe NLPZ ma wrzód żołądka, a 2-19% wrzód dwunastnicy. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania wrzodu żołądka jak krwawienie i perforacja pojawiają się u 1-4% przewlekłe leczonych klasycznymi NLPZ. Groźne powikłania zdarzają się u 1-2% chorych po 3-miesięcznym stosowaniu NLPZ i u 2-5% chorych po stosowaniu przez rok.

W Polsce szacuje się około 3000 zgonów rocznie z powodu groźnych powikłań po zastosowaniu NLPZ. NLPZ odgrywają istotną rolę w patogenezie uszkodzenia śluzówki żołądka i dwunastnicy. NLPZ powodują dwa główne powikłania żołądkowo-jelitowe: mało groźną dyspepsję oraz potencjalnie śmiertelne krwawienia i perforacje z wrzodów żołądka i dwunastnicy.

Opis wnioskowanych technologii medycznych

Ocenie podlegało pięć substancji czynnych: lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ranitydyna oraz sukralfat.

Lansoprazol (kod ATC: A02BC03) jest inhibitorem pompy protonowej. Jego działanie polega na swoistym hamowaniu aktywności H⁺/K⁺ ATP-azy (pompa protonowa) w komórkach okładzinowych żołądka, końcowym etapie wytwarzania kwasu żołądkowego. W ten sposób dochodzi do zmniejszenia stężenia kwasu solnego, co jest niezbędnym warunkiem wygojenia się zmian związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego, takich jak owrzodzenie żołądka, owrzodzenie dwunastnicy i zapalenie przełyku spowodowane zarzucaniem treści żołądkowej.

Omeprazol (kod ATC: A02BC01) jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę.

Pantoprazol (kod ATC A02BC02) zmniejsza wydzielanie kwasu solnego produkowanego przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Pantoprazol przekształcany jest w postać czynną w środowisku kwaśnym, w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka, a następnie hamuje aktywność enzymu K⁺H⁺ATPazy. Zahamowanie wydzielania kwasu solnego przez pantoprazol jest zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe jak i pobudzone wydzielanie kwasu solnego.

Ranitydyna (kod A02B A02) jest specyficznym, szybko działającym antagonistą receptorów histaminowych H₂. Hamuje ona zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe wydzielanie kwasu solnego oraz zmniejsza wydzielanie pepsyny w soku żołądkowym. Ranitydyna ma względnie długi okres półtrwania, w wyniku czego pojedyncza dawka 150 mg hamuje wydzielanie kwasu solnego przez 12 godzin.

Sukralfat (kod ATC A02BX02) przyspiesza gojenie się wrzodów. Nie wykazuje działania ogólnoustrojowego - działa miejscowo, tworząc warstwę ochronną przy użyciu białek tkanki martwiczej w miejscu owrzodzenia. Warstwa ta zapobiega działaniu trawiennemu pepsyny, kwasu żołądkowego i soli żółciowych. Hamowanie działania pepsyny sięga około 30%. Sukralfat zapobiega wchłanianiu fosforanów z przewodu pokarmowego.

Alternatywne technologie medyczne

Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej, w przedmiotowej sprawie. Na podstawie dokonanego przeglądu literatury wnioskuje się, iż technologie medyczne w analizowanych wskazaniach obejmują:

- Leczenie choroby refluksowej (GERD): modyfikacje żywieniowe (częstsze zagęszczone posiłki), leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptorów histaminowych H₂, leki prokinetyczne (np. metoklopramid i cyzapryd), leczenie operacyjne (przy objawach zagrażających życiu).

- Choroba wrzodowa u dzieci: eradykacja zakażenia H. Pylori, leki osłaniające śluzówkę a w razie obecności H. pylori, antybiotyki (amoksycylina, klarytromycyna, metronidazol), inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptorów histaminowych H₂, leki neutralizujące kwas solny (alkalia), sole glinu i magnezu, sukralfat.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka - modyfikacje żywieniowe (częstsze zagęszczone posiłki), leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptorów histaminowych H₂.

- Zapalenie trzustki: ostre zapalenie trzustki: leki z grupy H₂-blokerów, leki przeciwbólowe z wyłączeniem morfiny, leki rozkurczowe, krystaloidy, antybiotyki (karbapenemy, cefalosporyny III generacji, chinoliny), somatostatyna (zwykle w ciężkich postaciach choroby lub w leczeniu powikłań np. przetok), leczenie żywieniowe (parenteralne i enteralne), heparyna (w ciężkich postaciach), metody endoskopowe (sfinkterotomia), witaminy, leki mukolityczne, enzymy trzustkowe (w uzasadnionych przypadkach).

- Długotrwałe stosowanie NLPZ - gdy u chorego w czasie leczenia NLPZ dojdzie do powstania wrzodu żołądka lub dwunastnicy: odstawić NLPZ i w celu zagojenia niszy wrzodowej zastosować w standardowej dawce IPP lub bloker receptora H₂ lub kontynuować leczenie NLPZ (tylko w przypadku bezwzględnych wskazań do leczenia) i równocześnie zastosować w dwukrotnie wyższą niż standardowa dawkę IPP.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

- Choroba refluksowa przełyku u dzieci poniżej drugiego roku życia

Lansoprazol: W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania oceniające efektywność kliniczną lansoprazolu w leczeniu choroby refluksowej u dzieci do 2 roku życia. W badaniu Orenstain 2009 porównywano lansoprazol (LAN) z placebo (PL), w badaniu Khoshoo 2008 - LAN z hydrolizatem o znacznym stopniu hydrolizy białka, w badaniu Springer 2008 lansoprazol w różnych dawkach: LAN₁ (0,5 lub 10 mg/kg/dzień) z LAN₂ (1 lub 2 mg/kg/dzień). Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły randomizowane próby kliniczne; podwójnie zaślepione (Orenstain 2009) i otwarte (Khoshoo 2008, Springer 2008). Dawki ocenianego w badaniach lansoprazolu mieściły się w przedziale 0,2-7,5 mg/kg/dzień. Okres obserwacji w badaniach mieścił się w przedziale od 5 dni do 4 tyg. Dane uzyskane z badań wskazują na brak istotnych statystycznie wyników pomiędzy lansoprazolem i placebo w częstości występowania epizodów GERD (p>0,05), odpowiedzi na leczenie (p>0,05) oraz poprawy choroby wg skali oceny ogólnego funkcjonowania pacjenta GAS (p>0,05). Istotne różnice uzyskano w przypadku porównania hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy białka z lansoprazolem w dawce 15 mg/dzień i 7,5 mg/dzień w poprawie o >30% w skali I-GERQ-R (kwestionariusz oceniający stopień zaawansowania GERD). Redukcja objawów GERD wystąpiła

prawie u wszystkich pacjentów w badaniu Springer 2008, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi dawkami lansoprazolu.

Na podstawie badań włączonych do analizy głównej, oceniających bezpieczeństwo kliniczne można stwierdzić, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (AE) w populacji pacjentów przyjmujących lansoprazol były: infekcje górnych dróg oddechowych (22%), wysypka (10%), gorączka (10%), zapalenie ucha środkowego (10%). Pomiędzy grupą placebo i lansoprazolu nie wystąpiły istotne różnice w częstości występowania działań niepożądanych. AE o poważnym nasileniu najczęściej dotyczyły zapalenia górnych dróg oddechowych (5%) oraz biegunki (2%) i dotyczyły niewielkiego odsetka osób. U pacjentów stosujących lansoprazol w dawkach 0,5-2 mg/kg m.c. zaobserwowano także wzrost poziomu fosfatazy oraz występowanie anemii u około 8% pacjentów. W badaniu Orenstein 2010 wymienione poważne AE wystąpiły istotnie częściej w grupie lansoprazolu w porównaniu do placebo.

Z danych uwzględnionych przez FDA wynika, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zarejestrowanymi przez FDA były: gorączka, biegunka, zawroty głowy.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów i dyspepsja oraz wyprysk, pokrzywka i świąd, bóle i zawroty głowy.

W opracowaniu Martin 2000, w populacji 17 329 pacjentów oraz w badaniach Classens 2000, Freston 1999 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, nudności/wymioty, ból brzucha oraz ból głowy. Lansoprazol został uznany za dobrze tolerowany, a działania niepożądane mają zwykle łagodny i przemijający charakter.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL, Classens 2000, Freston 1999, Martin 2000) w większości są ze sobą zbieżne.

Omeprazol: Do analizy włączono 2 badania porównujące efektywność kliniczną omeprazolu z placebo (Omari 2007, Moore 2003), oraz dwa badania otwarte, niekomparatywne (Bishop 2007, Alliet 1998). Badania porównawcze z placebo stanowią randomizowane próby kliniczne, podwójnie zaślepione, naprzemienne (Omari 2007, Moore 2003). Badanie Bishop 2007 (niekomparatywne, otwarte) stanowi badanie mające na celu ustalenie dawki. Dawka omeprazolu oceniana w badaniu mieściła się w przedziale 0,5 mg/kg/dzień do 10 mg 2 razy na dobę. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 7 dni do 6 tygodni.

Wyniki analizy porównawczej omeprazolu z placebo wskazują na istotne statystycznie różnicę w przypadku oceny procentowej czasu gdy pH w przełyku spada <4 ($p<0,01$), indeksie refluksu ($p<0,01$), ($p<0,001$), liczbie epizodów kwaśnego refluksu ($p<0,05$) oraz liczbie epizodów z pH $<$ utrzymujących się > 5 min ($p<0,01$). Nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy omeprazolem i placebo w średniej długości płaczu/odczuwania niepokoju oraz w ocenie drażliwości noworodka ocenianej wg Wizualnej Skali Analogowej. Uzyskano istotne statystycznie różnice w przypadku porównania względem wartości wyjściowych omeprazolu w redukcji pH w żołądku ($p<0,001$) oraz w indeksie refluksu ($p<0,05$). Redukcję objawów klinicznych zaobserwowano u 67% pacjentów przyjmujących omeprazol natomiast potwierdzonych endoskopowo u 75%.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała wyższą skuteczność omeprazolu w porównaniu do placebo w następujących punktach końcowych: wskaźnik refluksu (Omari 2006, Moore 2003, Bishop 2007), liczbą epizodów kwaśnego refluksu (Omari 2006), redukcji pH w żołądku (Bishop 2007) oraz w redukcji objawów choroby potwierdzonych klinicznie i endoskopowo (Alliet 1998).

W żadnym z ocenianych badań w analizie głównej, nie zamieszczono informacji o występowaniu działań niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących omeprazol. Oceniana interwencja została uznana za dobrze tolerowaną przez wszystkich pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgromadzonymi przez FDA były: senność, interakcje z innymi lekami, zwiększenie aktywności aminotransferazy oraz wymioty. Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem omeprazolu uwzględnionych w charakterystyce produktu leczniczego (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból

brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności/wymioty. W opracowaniu Martin 2000 w populacji 16 205 pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, ból brzucha, nudności/wymioty oraz, ból głowy. Zidentyfikowane działania niepożądane z poszczególnych źródeł (FDA, CHPL, Martin 2000) w większości były ze sobą zbieżne.

Pantoprazol: Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione porównujące efektywność kliniczną pantoprazolu z placebo (Winter 2010) oraz jedno badanie porównawcze typu open label porównujące różne dawki pantoprazolu (Kierkus 2011).

Istotnie statystycznie różnice odnotowano w przypadku redukcji liczby objawów GERD wg WGSS (tygodniowa skala objawów GERD) względem wartości wyjściowych zarówno w grupie pantoprazolu ($p < 0,001$) jak i placebo ($p < 0,001$) (Kierkus 2011). Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności był identyczny w grupie pantoprazolu i placebo wyniósł 11%.

Podsumowując, ocena skuteczności pantoprazolu potwierdziła jego skuteczność po 4 tyg leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych w redukcji częstości występowania objawów GERD mierzonych skalą WGSS (Winter 2010) oraz po 6 tyg. terapii, w redukcji pH w żołądku przy zastosowaniu wysokiej dawki tj. 1,2 mg/kg (Kierkus 2011). Nie odnotowano istotnych różnic w wielkości wskaźnika refluksu względem wartości wyjściowych w żadnej z analizowanych dawek pantoprazolu tj.: 0,6-1,2 mg/kg m.c. (Kierkus 2011).

Z badań włączonych do analizy głównej wynika, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie pantoprazolu były: infekcje górnych dróg oddechowych (12,5-13%), wysypka/kontaktowe zapalenie skóry (7,4-25%) i gorączka (5,6-12,5%), jednak nie zostały uznane za mające związek z ocenianą interwencją (Winter 2010). Podobnie odnotowane działania niepożądane o poważnym nasileniu nie zostały uznane za mające związek z przyjmowanym lekiem (Kierkus 2011).

Do najczęstszych działań niepożądanych zarejestrowanych przez FDA wśród pacjentów przyjmujących pantoprazol należą: występowanie nudności, wymioty, złe samopoczucie oraz biegunka. Dane z CHPL wskazują na jest biegunkę i ból głowy, jako najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u około 1% pacjentów.

W opracowaniu Martin 2000, w populacji 11 541 pacjentów przyjmujących pantoprazol najczęściej występowały działania niepożądane takie jak: biegunka, ból brzucha, nudności/wymioty.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z różnych źródeł (FDA, CHPL, Martin 2000) w większości są ze sobą zbieżne.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, długotrwałe stosowanie NLPZ, zapalenie trzustki u dzieci do 2 roku życia

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań (pierwotnych, wtórnych) oceniających efektywność kliniczną lansoprazolu, omeprazolu oraz pantoprazolu w powyższych wskazaniach.

Nie zidentyfikowano także żadnych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia

Ranitydyna: Do analizy włączono otwarte, porównawcze badanie Kumar 1996. W badaniu porównywano efektywność kliniczną ranitydyny z terapią skojarzoną (związek bizmutu+amoksycylina+metronidazol) w leczeniu populacji dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka u dzieci do 18 roku życia. Ranitydyna była oceniana w dawce 4 mg/kg/dzień przez okres 6 tygodni. Ocena skuteczności przeprowadzona na podstawie wystąpienia odpowiedzi na leczenie potwierdziła skuteczność terapii ranitydyną u 75% pacjentów (RAN = 12/16 (75%); $p = 0,04$).

Do najczęstszych działań niepożądanych zarejestrowanych przez FDA wśród pacjentów przyjmujących ranitydynę należy: występowanie biegunki, wymiotów, niestrawności, nudności oraz duszności.

Częstość występowania działań niepożądanych w CHPL dla ranitydyny była niska. Do działań niepożądanych, które występowały rzadko należały m.in. reakcje nadwrażliwości, przemijające

zmiany aktywności enzymów wątrobowych oraz wysypka skórna. Biegunka i ból głowy występowały bardzo rzadko. Zarejestrowane AE przez FDA i w charakterystyce produktu leczniczego są zbliżone.

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy u dzieci

Sukralfat: Wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego, spełniającego kryteria włączenia do analizy. W trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych zidentyfikowano jedno badanie Chiang 1989. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym.

Do analizy włączono jedno otwarte badanie porównawcze, oceniające efektywność kliniczną sukralfatu w porównaniu z terapią zobojętniającą (LZ) oraz cymetydyną (CMT) w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u dzieci. Sukralfat podawano w dawce 1 g cztery razy dziennie przez okres 8 tyg.

Odpowiedź na leczenie potwierdzona klinicznie wystąpiła u 94% pacjentów przyjmujących sukralfat, potwierdzona endoskopowo u 92,3%. Wskaźnik nawrotu choroby był najniższy wśród porównywanych interwencji w przypadku sukralfatu i wynosił 12,5%.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zarejestrowanymi przez FDA były: odwodnienie, zmniejszenie masy ciała oraz zaparcia. W charakterystyce produktu jedynym działaniem niepożądanym, które występowało często były zaparcia. Pozostałe AE występowały rzadko lub bardzo rzadko i miały zazwyczaj łagodne nasilenie, rzadko wymagające zaprzestania leczenia.

Zidentyfikowane przez FDA i w CHPL działania niepożądane związane ze stosowaniem sukralfatu były zbliżone.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Analiza miała na celu przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji hamujących sekrecję kwasu solnego stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego u dzieci, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych (Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku). Szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 7 126 617 PLN. W przypadku poszczególnych substancji szacunkowe roczne koszty były równe:

- lansoprazol: 14 429 PLN
- omeprazol: 222 597 PLN
- pantoprazolum: 200 760 PLN
- ranitydyna: 6 540 110 PLN
- sukralfat: 148 721 PLN

Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących przedmiotowe substancje czynne w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, kalkulację populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne. Z powodu braku dokładnych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących analizowane substancje czynne w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przyjęto założenie konserwatywne, że wielkość populacji docelowej będzie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych (ogólna populacja chorych). W większości analizowanych wskazań pozarejestacyjnych nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do populacji dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, dlatego też w oszacowaniu wykorzystano ogólne dane dotyczące występowania chorób układu pokarmowego u dzieci.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Choroba refluksowa u dzieci: Zidentyfikowano rekomendacje dotyczące klasy leków – inhibitory pompy protonowej, do których należą lansoprazol, omeprazol oraz pantoprazol (NSSPGHAN, ESPGHAN 2011). Wytyczne wskazują, iż IPP są wskazane w leczeniu GERD w ogólnej populacji dzieci. Badania

wskazują, że u dzieci w wieku 1–10 lat, a jeszcze w większym stopniu u niemowląt do 6. miesiąca życia, dawka w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest mniejsza niż u starszych dzieci i młodzieży. IPP nie należy podawać niemowlętom z nieswoistymi objawami (takimi jak płacz, drażliwość), u których nie potwierdzono rozpoznania GERD. W ogólnej populacji dzieci, inhibitory pompy protonowej (IPP) są skuteczniejsze niż H2-blokery w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku oraz w łagodzeniu objawów choroby refluksowej przełyku, co wynika z ich dłuższego działania oraz hamowania wydzielania kwasu. Według Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2008, zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w leczeniu choroby refluksowej u dzieci. Nie zaleca się rutynowego stosowania inhibitorów pompy protonowej u noworodków.

Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci: zidentyfikowano rekomendacje dotyczące klasy leków – IPP, do których należą lansoprazol, omeprazol oraz pantoprazol (NSSPGHAN, ESPGHAN 2011). Wytyczne opisują jedynie sytuację zapalenia błony śluzowej żołądka przebiegającą z zakażeniem *Helicobacter Pylori* (HP). Decyzja o leczeniu *H. pylori* w przebiegu zapalenia żołądka bez zdiagnozowanej choroby wrzodowej dwunastnicy lub żołądka powinna być przedmiotem oceny lekarza w przypadku indywidualnego pacjenta z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści z leczenia. W eradykacji HP pierwszy schemat leczenia obejmuje: potrójna terapia złożona z inhibitora pompy protonowej, amoksycyliny i klarytromycyny lub imidazolu, albo terapia sekwencyjna. Czas trwania potrójnej terapii wynosi 7-14 dni.

Choroba wrzodowa u dzieci: Zidentyfikowano pozytywną rekomendację dotyczącą klasy leków – IPP, do których należą lansoprazol, omeprazol oraz pantoprazol (NSSPGHAN, ESPGHAN 2011). Wytyczne dotyczą jedynie sytuacji choroby wrzodowej żołądka przebiegającej z zakażeniem HP, gdzie eradykacja Hp obejmuje terapię skojarzoną z udziałem IPP.

Według Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii wskazania do leczenia zakażenia HP u dzieci stanowi przewlekła choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy aktywna lub przebyta oraz zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci. Zalecany schemat terapeutyczny stosowany u dzieci jest taki sam jak u dorosłych. Schemat obejmuje zastosowanie m.in.: omeprazol 1 mg/kg (m.c.)/dobę, maks. 2 razy 20 mg/dobę.

Nie zidentyfikowano rekomendacji klinicznych dla stosowania IPP w populacji dziecięcej do 2 roku życia przy długotrwałym stosowaniu NLPZ.

Nie zidentyfikowano rekomendacji klinicznych dla zastosowania ranitydyny oraz sukralfatu w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy 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.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-2/2013, Stosowanie lansoprazolu, omeprazolu, pantoprazolu, ranitydyny oraz sukralfatu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.