



Rekomendacja nr 96/2020

z dnia 30 grudnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyna) we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyna) we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyna) we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia.

W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę na fakt, że nie odnaleziono badań, w których oceniano produkt Talicia w opornej na leczenie infekcji *Helicobacter pylori* (tj. u chorych po niepowodzeniu uprzednich terapii). Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą (Gingold-Belfer 2020), w którym w ramach badań dotyczących kolejnych linii leczenia infekcji *Helicobacter Pylori* analizowaną interwencją stanowiły różne schematy terapii trójlekowej oparte na ryfabutylinie, lecz nie odpowiadały one w pełni ocenianej interwencji pod względem składu i schematu dawkowania.

Podkreśla się ponadto, że produkty lecznicze zawierające ryfabutylinę należy stosować z ostrożnością. Substancja ta jest zarezerwowana do leczenia gruźlicy opornej na standardowe leki przeciwgruźlicze i jej powszechne stosowanie może wiązać się z ryzykiem rozwoju oporności (pojawienia się prątków opornych na ten lek).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie ryfabutyny w analizowanym wskazaniu jednocześnie podkreślając niski poziom dostępnych dowodów, a wobec tego słabą siłą rekomendacji. Nadal brak jest najnowszych rekomendacji klinicznych zalecających



analizowaną terapię trójlekową w kolejnych liniach leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u dorosłych (rejestracja leku przez FDA pod koniec 2019 r.).

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uznać za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Talicia w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Talicia (amoxicillinum, omeprazolom, rifabutinum), tabletki złożone á 250 mg/10 mg/12,5 mg we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Helicobacter pylori (HP) to gram (-) bakteria helikalna zaliczana do pałeczek, bytująca na powierzchni komórek nabłonkowych błony śluzowej w części przedodźwiernikowej żołądka człowieka. H. pylori wywołuje przewlekłe zapalenie pokrytej nim błony śluzowej.

Wrzód trawienny stanowi ubytek w błonie śluzowej sięgający poza jej blaszkę mięśniową. Choroba wrzodowa charakteryzuje się cyklicznym występowaniem wrzodów trawiennych żołądka i dwunastnicy, które powstają tylko w tych odcinkach, których błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym i pepsyną.

W Polsce zakażenie *Helicobacter pylori* może dotyczyć ok. 70-84% osób dorosłych i ok. 32% osób do 18. roku życia. U większości osób zakażenie H. pylori przebiega bezobjawowo. U 10–20% zakażonych rozwijają się choroby związane z infekcją, w tym zapalenie żołądka i wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy.

Zakażenie H. pylori obecnie uważa się za główny czynnik wywołujący zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy.

Choroba wrzodowa występuje u ok. 4-6% populacji polskiej. Infekcja H. pylori występuje u ok. 70-95% chorych na chorobę wrzodową i zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy. Ponadto fenotyp choroby wrzodowej (typ B) – występuje u ok. 15% zakażonych. Wrzody żołądka występują zwykle po 60. roku życia, częściej u kobiet.

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy dotyczy ok. 5-10% populacji ogólnej, przy rocznej częstości występowania oszacowanej na 0,1-0,3%. Wrzody dwunastnicy dotyczą przeważnie pacjentów pomiędzy 30. a 50. rokiem życia i występują dwukrotnie częściej mężczyźn.

Leczenie eradykacyjne polecane jest tylko w przypadku potwierdzenia objawowego zakażenia H. pylori. Schematy leczenia obejmują stosowanie IPP (inhibitory pompy protonowej) oraz antybiotyków i związków bizmutu.

Eradykacja H. pylori zmniejsza 10-15 krotnie ryzyko nawrotu owrzodzeń trawiennych i ryzyko ponownego krwawienia z wrzodu. Skuteczność klasycznej terapii potrójnej oscyluje w granicach 73-81%. Większą skuteczność obserwuje się w terapiach zawierających związki bizmutu.

Głównym powodem niepowodzeń w eradykacji H. pylori jest wytwarzanie oporności przez bakterię.

Do powikłań choroby wrzodowej należą: niedokrwistość spowodowana krwawieniem z wrzodu, zapalenie otrzewnej spowodowane perforacją wrzodu, niedrożność górnego odcinka przewodu pokarmowego wywołane zwężeniem odźwiernika.

W ciągu pierwszego roku po eradykacji ponowne zakażenie *H. pylori* występuje u około 1% wyleczonych osób. Ok. 1% zakażonych choruje na nowotwory, takie jak rak żołądka i chłoniak typu MALT (mucosa associated lymphoid tissue; chłoniak nieziarniczny wywodzący się z limfocytów B).

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 roku.

Rozpatrywane zlecenie dotyczy pacjenta z chorobą wrzodową żołądka wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*, po nieskutecznym leczeniu eradykacyjnym z zastosowaniem antybiotyków ze wszystkich rekomendowanych w wytycznych grup: tetracyklina (preparat złożony Pylera, – dicytrynian tripotasu bizmutu [III]) + metronidazol + tetracyklina), lewofloksacyny, furazolidonu, a wcześniej klarytromycyny, metronidazolu i amoksycyliny.

Odnalezione wytyczne w ramach terapii III rzutu/terapii ratunkowych, w przypadku nieskuteczności dotychczas wykorzystanych schematów leczenia, wymieniają terapię z wykorzystaniem ryfabutyliny (ACG 2017, EHMSG 2016). W związku z powyższym brak jest innych rekomendowanych terapii w analizowanym wskazaniu.

Alternatywną terapią może także być zastosowanie amoksycyliny, omeprazolu i ryfabutyliny w stałych dawkach w postaci pojedynczych lub złożonych terapii (również w postaci kapsułek o opóźnionym uwalnianiu). Ze względu na fakt, iż na polskim rynku oraz na rynkach zagranicznych brak jest produktów zawierających powyższe skojarzenie lub leków w zbliżonym schemacie dawkowania, w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, przyjęto, iż w chwili obecnej brak jest aktywnych terapii mogących stanowić komparator dla produktu Talicia w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym jako jedyną dostępną technologią alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Talicia, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu zawiera skojarzenie substancji czynnych przeciwbakteryjnych (ryfabutyliny, amoksycyliny) i inhibitora pompy protonowej (omeprazolu jako soli magnezowej omeprazolu) – lek przeciwwydzielniczy.

Amoksycylina hamuje biosyntezę elementu strukturalnego ściany komórkowej bakterii, prowadząc do jej śmierci. Natomiast ryfabutyna hamuje zależną od DNA polimerazę RNA u wrażliwych mikroorganizmów, ale nie w komórkach ssaków.

Wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane wskazanie, tj. *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą:

- Gingold-Belfer 2020 - celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójlekowych schematów opartych na ryfabutylinie, amoksycylinie i inhibitorze pompy protonowej (RAF3) w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* u uprzednio nieleczonych chorych oraz u chorych po niepowodzeniu terapii. Analizie poddano 33 badania (44 publikacje; N=2 416) raportujące wyniki dotyczące skuteczności schematów opartych na ryfabutylinie stosowanych w terapii ratunkowej (28 z 33 włączonych badań) i w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (3 z 33 włączonych badań). Ogółem włączono 11 badań z grupą kontrolną, w tym 5 badań RCT oraz 22 badania jednoramienne.

W badaniach włączonych do ww. przeglądu oceniano:

- wskaźnik eradykacji,
- bezpieczeństwo leczenia (zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

Skuteczność kliniczna

Gingold-Belfer 2020

Wskaźnik eradykacji w subpopulacji pacjentów, u których schemat leczenia stanowił terapię dalszego rzutu wynosił:

- dla ≥ 2 linii: 71,3% (95% CI: 0,69; 0,74) ($I^2=79,35$, $p=0,0001$),
- dla 3 linii: 64,3%, (95%CI: 0,58; 0,70).

Autorzy przeglądu wskazali, iż pomimo rzadkiego występowania oporności na ryfabutyne, jej stosowanie powinno być szeroko monitorowane. Decyzja o zastosowaniu ryfabutyliny powinna być podejmowana przy uwzględnieniu antybiotykooporności, kosztów leczenia, dostępności i efektywności terapii alternatywnych.

Bezpieczeństwo

Gingold-Belfer 2020

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych (AE) raportowano w 30 badaniach, w tym szczegółowo w 27.

Całkowity wskaźnik występowania AE oszacowano na poziomie 24,8% (729/2937 pacjentów, 95%CI: 0,23; 0,26). Metaanaliza badań z grupą kontrolną wykazała brak różnic IS między schematem zawierającym ryfabutyne, a komparatorami (OR=0,93, 95%CI: 0,50; 1,75, ($I^2=79,76$, $p=0,82$ – analiza heterogeniczności)). Występowanie AE po 4 tyg. obserwacji notowano IS częściej u pacjentów stosujących wyższe skumulowane dawki amoksycyliny i ryfabutyliny (42,3% vs 14,8%, $p=0,003$).

Zgłoszone zdarzenia niepożądane obejmowały: gorączkę, bóle mięśni, biegunkę, ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia smaku, bóle głowy, dyskomfort warg, zapalenie języka, bóle brzucha, infekcje dróg moczowych, osłabienie, zawroty głowy, letarg, wysypkę, zapalenie jamy ustnej. Pojedynczy przypadek wystąpienia kwasicy ketonowej stanowi jedyne ciężkie zdarzenie raportowane we włączonych badaniach.

Jako AE prowadzące do przerwania leczenia wskazano: ból brzucha, przekrwienie błony śluzowej nosa, nudności, wymioty, alergię, ból w nadbrzuszu, zmęczenie, ból głowy, biegunkę, gorączkę i mielotoksyczność.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu zdarzenia niepożądane w badaniach miały umiarkowane nasilenie i rzadko prowadziły do przerwania terapii.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 1\%$ pacjentów) należały: biegunka, ból głowy, nudności, ból brzucha, chromaturgia, wysypka, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła, wymioty oraz kandydoza sromu i pochwy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu Talicia: występowanie reakcji nadwrażliwości, zapalenia jelit o etiologii *Clostridium difficile*; zmniejszenie skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych, wystąpienie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, postaci skórnej i układowej postaci tocznia rumieniowatego, zapalenie błony naczyniowej oka.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań, w których oceniano bezpośrednio produkt Talicia w lekoopornej infekcji *Helicobacter pylori*. W badaniach dotyczących kolejnych linii leczenia infekcji *Helicobacter pylori* włączonych do przeglądu Gingold-Belfer 2020, analizowane interwencje stanowiły różne schematy terapii trójlekowej oparte na ryfabutylinie, lecz nie odpowiadały one w pełni ocenianej interwencji pod względem składu i schematu dawkowania. Ponadto badania włączone do przeglądu systematycznego Gingold-Belfer 2020 cechowała niejednorodność pod względem analizowanej populacji, stosowanych dawek leków w grupie interwencji, schematów leczenia stosowanych w grupach kontrolnych, czasu trwania terapii i linii leczenia, co w znacznym stopniu może wpływać na niepewność oszacowanych wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wg danych MZ jedno opakowanie produktu leczniczego Talicia (250 mg/10 mg/12,5 mg, 84 tabletki złożone) kosztuje 2 000 zł (cena z marżą hurtową).

Obecny wniosek dotyczy sprowadzenia 2 opakowań leku dla 1 pacjenta, zatem łączny koszt netto terapii to 4 000 zł.

Dawkowanie leku Talicia na podstawie ChPL to 4 kapsułki leku co 8 h z posiłkiem przez 14 dni. Ze względu na fakt, iż w ramach dziennej terapii pacjent przyjmuje 12 tabletek, oszacowano, iż w celu przeprowadzenia 2 tygodniowej terapii niezbędne jest wykorzystanie 2 opakowań leku. Terapia nie jest powtarzana.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ze względu na brak dostępnych danych potrzebnych do określenia wielkości populacji docelowej, w analizie oszacowano jedynie koszt stosowania produktu Talicia u jednego pacjenta.

W obliczeniach uwzględniono cenę opakowania leku wynoszącą 2000,00 PLN netto (cena uwzględnia marżę hurtową). Przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczony należny podatek od towarów i usług (8%), oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji. Obliczona w ten sposób cena detaliczna 2 opakowań leku Talicia wyniosła 4 431,00 PLN. Przy uwzględnieniu faktu, iż pacjent ponosi opłatę ryczałtową za opakowanie leku, koszt ponoszony przez płatnika wynosi 4 424,60 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych: Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz European Society for Primary Care Gastroenterology (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2016), Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020), Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG 2017) oraz Konsensus European Helicobacter and Microbiota Study Group Maastricht V/Florencia 2016.

Polskie wytyczne nie zawierają rekomendacji odnoszących się do terapii przeciwbakteryjnej III rzutu. Wymieniono jednak przykłady terapii ratunkowych, niesprawdzonych w warunkach polskich. Poza schematami zawierającymi antybiotyki już wykorzystane u wnioskowanego pacjenta znalazły się: terapia z ryfaksyminą w skojarzeniu z lewofloksacyną oraz terapia trójlekowa z zastosowaniem ryfabutyiny i amoksycyliny.

Wytyczne NICE 2020 w przypadku niepowodzenia leczenia II linii zalecają poradę gastroenterologa i skierowanie pacjenta do poradni specjalistycznej, nie wskazując ewentualnych schematów leczenia.

W amerykańskich wytycznych ACG 2017 wśród schematów leczenia ratunkowego wymieniane są: poczwórna terapia z bizmutem, potrójny schemat z lewofloksacyną, potrójny schemat leczenia z ryfabutyiną i amoksycyliną oraz podwójna terapia dużymi dawkami IPP i amoksycyliny.

Konsensus European Helicobacter and Microbiota Study Group z 2016 r. w analizowanej sytuacji klinicznej po niepowodzeniu I linii leczenia opartej na klarytromycynie i II linii leczenia opartej na poczwórnej terapii z bizmutem rekomenduje zastosowanie schematu z fluorochinolonem. Natomiast w regionach ze znaną opornością na fluorochinolony zaleca rozważenie skojarzenia bizmutu z innymi antybiotykami albo terapię ratunkową z ryfabutyiną (bardzo niski poziom dowodów, słaba siła rekomendacji).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.2815.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyina) we wskazaniu: Helicobacter pylori w kolejnej linii leczenia, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020

poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyna) we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyna) we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia.
2. Raport nr OT.4311.21.2020 „Talicia (amoksycylina, omeprazol, ryfabutyna) we wskazaniu: *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia”, data ukończenia: 9 grudnia 2020 r.