



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Talicia (amoksycylina/ omeprazol/ ryfabutyna)
we wskazaniu
Helicobacter pylori w kolejnej linii leczenia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.21.2020

Data ukończenia: 09 grudnia 2020 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AMO	Amoksycylina
BIZ	Bizmut
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESO	Esomeprazol
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IPP	Inhibitory pompy protonowej
IS	Istotne statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LEW	Lewofloksacyna
MET	Metronidazol
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OME	Omeprazol
PANT	Pantoprazol
RAF3	Terapia trójlekowa z zastosowaniem ryfabutyiny, inhibitora pompy protonowej oraz amoksycyliny
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RYP	Ryfabutyina
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TET	Tetracyklina
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie.....	6
2.2. Problem zdrowotny	6
2.3. Liczebność populacji.....	8
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
3.1. Technologia oceniana.....	10
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
3.3. Alternatywne technologie medyczne	11
4. Opinie ekspertów klinicznych	12
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	13
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	13
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
6. Wskazanie dowodów naukowych	17
6.1. Opis metodyki	17
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	17
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	18
6.4. Wyniki.....	18
6.4.1. Analiza skuteczności	18
6.4.2. Analiza bezpieczeństwa.....	20
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 21	
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	21
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	21
8. Kluczowe informacje i wnioski	22
9. Źródła	25
10. Załączniki	26
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Talicia w analizowanym wskazaniu	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	19.10.2020
i znak pism zlecających	PLD.45341.2815.2020.KW ¹

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Talicia (amoxicillinum/ omeprazolom/ rifabutinum), tabletki złożone á 250 mg / 10 mg / 12,5 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) w związku z 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.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Talicia (amoxicillinum/ omeprazolom/ rifabutinum), tabletki złożone á 250 mg / 10 mg / 12,5 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- Helicobacter pylori w kolejnej linii leczenia
-

¹ Zlecenie skorygowano pismem z dnia 19 listopada 2020 r., znak: PLD.45340.2815.2020.3.KW

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.10.2020 r., znak PLD.45341.2815.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 19.10.2020 r.), skorygowanym w piśmie z dnia 19.11.2020 r., znak: PLD.45340.2815.2020.3.KW Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody 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.

Produkt leczniczy Talicia nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny, na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Producentem ocenianego produktu jest firma RedHill Biopharma Ltd z główną siedzibą w Izraelu.

Dodatkowe informacje dotyczące zlecenia

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi przez MZ zlecenie dotyczy pacjenta dorosłego leczonego z powodu choroby wrzodowej żołądka, z objawową infekcją *Helicobacter pylori*. Pacjent wielokrotnie leczony wszystkimi dostępnymi schematami eradykacji. Pacjent był leczony kilkakrotnie z zastosowaniem antybiotyków, takich jak tetracyklina (*Pylera – produkt złożony*), lewofloksacyna, furazolidon, wcześniej klarytromycyna i metronidazol. We wcześniejszym piśmie wskazano również, iż u pacjenta stosowano również amoksycylinę, a także prowadzono leczenie zgodnie z antybiogramem.

2.2. Problem zdrowotny

Zakażenie *Helicobacter pylori*

Definicja

Helicobacter pylori (HP) to gram (-) bakteria helikalna bakteria 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.

Źródło: PTG 2014, AOTM-DS-4350-1/2013

Patogeneza

Bakteria przenosi się z człowieka na człowieka. Do zakażenia dochodzi przeważnie w dzieciństwie w obrębie własnej rodziny (między rodzicami a dziećmi lub między rodzeństwem). Nielezione zakażenie utrzymuje się przewlekłe bez tendencji do autoeradykacji. *Helicobacter pylori* posiada zdolność przetrwania w kwaśnym środowisku żołądka dzięki produkcji ureazy, która katalizuje rozkład mocznika z powstaniem zasadowych jonów amonowych, neutralizujących kwasowe pH soku żołądka.

Źródło: PTG 2014, KLR 2016

Epidemiologia

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 mężczyźni.

Źródło: PTG 2014, KLR 2016, Pawlak 2020

Obraz kliniczny

Zapalenie błony śluzowej żołądka / dwunastnicy

Zakażenie wywołuje reakcję zapalną i początkowe zwiększenie wydzielania kwasu solnego w skutek stymulacji komórek G wydzielających gastrynę.

Ostre zapalenie może przejść w fazę przewlekłą, prowadzącą do zaniku błony śluzowej i achlorhydrii (bezkwaśności). Przewlekłe zapalenie może też przebiegać bezobjawowo lub objawiać się dyspepsją.

Od umiejscowienia i rozległości stanu zapalnego zależą skutki kliniczne zakażenia. Wyróżnia się 3 fenotypy chorobowe związane z zakażeniem H. pylori:

- fenotyp łagodnego zapalenia błony śluzowej żołądka (typ A) – występuje najczęściej, przebiega bez istotnych zmian w wydzielaniu kwasu solnego i nie prowadzi do poważnych konsekwencji zdrowotnych
- fenotyp choroby wrzodowej (typ B) – charakteryzuje się zmianami zapalnymi w części przedodźwiernikowej żołądka oraz zwiększonym wydzielaniem gastryny i kwasu żołądkowego. Do tego fenotypu należą wrzody żołądka i dwunastnicy. Charakterystyczne jest występowanie nacieku zapalnego w jego otoczeniu. Głównym objawem jest ból lub dyskomfort w nadbrzuszu, występujący 1–3 h po posiłku, ustępujący po spożyciu pokarmu lub przyjęciu leków zobojętniających kwas solny
- fenotyp raka żołądka (typ C) – z zapaleniem trzonu żołądka, zanikiem błony śluzowej i zmniejszonym wydzielaniem kwasu solnego.

Źródło: KLR 2016

Leczenie

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. Zgodnie z Mnich 2018 obecnie stosowane terapie antybiotykowe dają pozytywne rezultaty maksymalnie w 90% przypadków. Około 10% pacjentów zakażonych jest szczepami z opornością wielolekową. W przypadku braku powodzenia terapeutycznego w I i II linii leczenia rekomenduje się zastosowanie tzw. terapii ratunkowej tj. schematów leczenia zawierających lewofloksacynę lub ryfabutyne.

Źródło: Boyanova_2020, Mnich 2018

Rokowanie

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).

Źródło: KLR 2016

2.3. Liczebność populacji

W toku prac Agencja nie otrzymała opinii ekspertów, umożliwiających określenie liczebności populacji pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną *Helicobacter pylori*, odpornej na leczenie dostępnymi w Polsce schematami leczenia.

Wg informacji przekazanej przez MZ obecnie analizowany jest pierwszy wniosek dot. refundacji produktu Talicia we wskazaniu obejmującym zakażenie *Helicobacter pylori* w kolejnej linii leczenia u pacjenta z chorobą wrzodową żołądka.

W celu oszacowania populacji z analizowanym wskazaniem, która kwalifikowałaby się do terapii wnioskowaną technologią wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby unikalnych numerów PESEL dorosłych osób, u których w ramach wykonywanych świadczeń postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące według kodu ICD-10:

- K29.0 – ostre krwotoczne zapalenie żołądka
- K29.1 – inne ostre zapalenie żołądka.
- K29.3 – przewlekłe powierzchowne zapalenie żołądka
- K29.4 – przewlekłe zanikowe zapalenie żołądka
- K29.5 – przewlekłe zapalenie żołądka, nie określone
- K29.6 – inne zapalenie żołądka
- K29.7 – zapalenie żołądka, nie określone
- K29.8 – zapalenie dwunastnicy
- K29.9 – zapalenie żołądka i dwunastnicy, nie określone

Uwzględniono również kody odnoszące się do ostrego zapalenia żołądka, gdyż zgodnie z publikacją Grzybińska 2007 H. pylori może wywołać ostre zapalenie żołądka, które po okresie ok. 2 tyg. może ulec samowyleczeniu lub przejść w stan przewlekły.

Podkreślenia wymaga fakt, iż ze względu na brak uwzględnienia w systemie rozliczeniowym NFZ kodów ICD-10 odpowiadających zakażeniom *Helicobacter pylori*, nie ma możliwości oszacowania populacji z objawowym zakażeniem tą bakterią. Dane dotyczące ogólnie pacjentów z zapaleniem żołądka i dwunastnicy nie odpowiadają w pełni populacji z zakażeniem, gdyż u części osób przyczyną zakażenia mogą być: urazy, nadużywanie alkoholu, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, choroby OUN czy zarczucie treści pokarmowej z jelit do żołądka.

Na podstawie Grzybińska 2007 przyjęto, iż infekcja H. pylori występuje u ok. 80% chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy. Zgodnie z publikacją Mních 2018 obecnie stosowane terapie antybiotykowe dają pozytywne rezultaty maksymalnie w 90% przypadków. Około 10% pacjentów zakażonych jest szczepami z opornością wielolekową.

Na podstawie powyższych danych oszacowano, iż w 2021 liczba pacjentów z objawową infekcją H. pylori, u których wystąpi oporność wielolekowa może wynieść 24 785.

Poniżej zaprezentowano dane NFZ dotyczące łącznej liczby wymienionych powyżej rozpoznań w latach 2016 – 2019, oszacowaną liczbę pacjentów, u których zapalenie może być spowodowane H. pylori oraz liczbę pacjentów, zakażonych szczepami z opornością wielolekową.

Tabela 1. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: K29.0 – K29.9

Lata	2016	2017	2018	2019	2020*	2021*
Liczba pacjentów z niepowtarzającymi się nr PESEL z rozpoznaniem K29.0 – K29.9	264 188	262 101	268 549	289 922	295188	309807
Liczba pacjentów, u których zapalenie żołądka i dwunastnicy jest wywołana H. pylori na podstawie Grzybiński 2007 – 80%	211 350	209 681	214 839	231 938	236 150	247 846
Liczba pacjentów z zakażeniem opornym na leczenie – 10%	21 135	20 968	21 484	23 194	23 615	24 785

*prognoza oszacowana wykładniczo na podstawie danych historycznych za lata 2016 – 2018

Komentarz Analityków

Oszacowana liczebność populacji może nie odpowiadać liczbie pacjentów kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem ryfabutyiny w praktyce. Biorąc pod uwagę komentarz przedstawiony w publikacji Annabhani 2006 stosowanie ryfabutyiny powinno być ograniczone do wybranych przypadków ze względu na wysoki koszt leku i możliwość uszkodzenia szpiku kostnego. Ponadto lek jest zarezerwowany do leczenia gruźlicy odpornej na standardowe leki przeciwgruźlicze i jego powszechne stosowanie może spowodować pojawienie się prątków opornych na ten lek. Również w publikacji McColl 2010 wskazano, iż stosowanie ryfabutyiny wymaga dużej ostrożności, ponieważ u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem mykobakterią może dojść do rozwoju oporności na ten lek.

W komentarzu do tłumaczenia raportu uzgodnieniowego Maastricht V/Florencja 2017 prof. dr hab. Andrzej Dąbrowski wskazał, iż *w Polsce nie jest (...) dostępna ryfabutyna, którą można by stosować w leczeniu ratunkowym. Uważam, że należy zachować daleko idącą ostrożność w stosowaniu ryfabutyiny do eradykacji H. pylori, gdyż antybiotyk ten pozostaje nadal skuteczny wobec wysoko opornych prątków Mycobacterium tuberculosis.*

Źródło: Annabhani 2006, McColl 2010, Dąbrowski 2017

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Talicia we wskazaniu *Helicobacter pylori* nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Lek został zarejestrowany do stosowania w Stanach Zjednoczonych w listopadzie 2019 r. przez FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ulotki leku zaprezentowanej na stronie FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213004lbl.pdf.

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu, postać i dawka	Talicia (omeprazol, amksycylina, ryfabutyna), kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg, 250 mg, 12,5 mg
Kod ATC	Nie nadano
Substancja czynna	Omeprazol, amoksycylina, ryfabutyna
Wskazanie zarejestrowane	Leczenie zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> u dorosłych pacjentów
Wnioskowane wskazanie	<i>Helicobacter pylori</i> w kolejnej linii leczenia
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	4 kapsułki leku co 8 h z posiłkiem przez 14 dni. Lek Talicia należy połykać w całości, popijając pełną szklanką wody.
Przeciwwskazania	Talicia jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na składniki leku Talicia: amoksycylinę lub inne antybiotyki beta-laktamowe, omeprazol, lub inne pochodne benzimidazolu, ryfabutyne lub inne ryfamycyny, lub którykolwiek składnik leku Talicia. Inhibitory pompy protonowej, w tym omeprazol są przeciwwskazane u pacjentów stosujących produkty zawierające ryłpiwiryne. Stosowanie ryfabutyne jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących delawirdynę i worykonazol.
Mechanizm działania	Lek Talicia stanowi skojarzenie leków przeciwbakteryjnych (ryfabutyne, amoksycyliny) i inhibitora pompy protonowej (omeprazolu jako soli magnezowej omeprazolu) – lek przeciwwydzielniczy. Amoksycylina hamuje biosyntezę elementu strukturalnego ściany komórkowej bakterii, prowadząc do jej śmierci. Ryfabutyna hamuje zależną od DNA polimerazę RNA u wrażliwych mikroorganizmów, ale nie w komórkach ssaków.
Podmiot odpowiedzialny	RedHill Biopharma Inc. Raleigh, NC

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213004lbl.pdf [dostęp: 18.11.2020 r.]

Analizowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Talicia. Należy zauważyć, iż lek Talicia został zarejestrowany przez FDA w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori* bez wskazania linii leczenia na podstawie badań RCT, Graham 2020 oraz Kalfus 2020, w których lek stosowany był u pacjentów wcześniej nieleczonych.

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby opracowania niniejszego raportu produkt Talicia nie był dotychczas sprowadzany dla pacjentów w ramach importu docelowego we wskazaniu obejmującym zakażenie *Helicobacter pylori*.

Stosowanie produktu Talicia nie było dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.3. Alternatywne technologie medyczne

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 ryfabutyiny (ACG 2017, EHMSG 2016). W związku z powyższym brak jest innych rekomendowanych terapii w analizowanym wskazaniu.

Rozważono również zastąpienie leku Talicia innymi produktami leczniczymi, zawierającymi pojedyncze składowe analizowanego produktu. Należy zauważyć, iż produkt Talicia stanowi terapię trójlekową, zawierającą amoksycylinę, omeprazol i ryfabutyinę w stałych dawkach, w postaci kapsułek o opóźnionym uwalnianiu. Ze względu na fakt, iż ani na polskim rynku, ani 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 technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą nie uzyskano opinii eksperckich.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 17.11.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- American College of Gastroenterology (ACG; <https://gi.org/>);
- American Gastroenterological Association (AGA; <https://gastro.org/>);
- British Society of Gastroenterology (BSG; <https://www.bsg.org.uk/>);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG; <http://www.ptg-e.org.pl/>);
- World Gastroenterology Organization (WGO; <https://www.worldgastroenterology.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <http://guidance.nice.org.uk>);
- bazy medyczne: PubMed, Embase, Cochrane oraz Trip DataBase.

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/Florencja 2016.

Polskie wytyczne nie zawierają rekomendacji odnoszących się do terapii przeciwbakteryjnej III rzutu. Wymieniono jednak przykłady terapii ratunkowych, niesprawdzonych w warunkach polskich. Wśród powyższych terapii, poza schematami zawierającymi antybiotyki już wykorzystane u wnioskowanego pacjenta znalazły się również terapia z ryfaksyminą w skojarzeniu z lewofloksacyną oraz terapia trójlekowa z zastosowaniem ryfabutyliny 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 ryfabutyliną 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 ryfabutyliną (bardzo niski poziom dowodów, słaba siła rekomendacji).

Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2016</p> <p>(Polska)</p> <p><i>Źródło finansowania: b.d.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: b.d.</i></p>	<p>Zasady postępowania w infekcji Helicobacter pylori</p> <p><i>Skuteczność leczenia eradykacyjnego H. pylori wynosi ponad 80%. Do najważniejszych czynników zmniejszających skuteczność leczenia eradykacyjnego należy palenie papierosów i picie kawy. Oporność H. pylori na stosowane leki jest jednym z najistotniejszych czynników obniżających skuteczność leczenia eradykacyjnego.</i></p> <p>Schematy drugiego rzutu eradykacji zakażenia H. pylori</p> <ul style="list-style-type: none"> – terapia poczwórna z bizmutem (IPP dawka standardowa: omeprazol 2x20 mg, lanzoprazol 2x30 mg, pantoprazol 2x40 mg, esomeprazol 2x20 mg, rabeprazol 2x20 mg; antybiotyk/chemioterapeutyk: cytrynian bizmutu 2-4 razy dziennie, tetracyklina 4x500 mg, metronidazol 3x500 mg; czas leczenia: 10-14 dni) – jeżeli nie była wykorzystana jako terapia 1. rzutu; – terapia sekwencyjna (dzień 1-5: IPP dawka standardowa, amoksycyлина 2x1000 mg; dzień 6-10: IPP dawka standardowa, klarytromycyna 2x500 mg, tynidazol lub metronidazol 2x500 mg) - jeżeli nie była wykorzystana jako terapia 1. rzutu; – terapia potrójna z lewofloksacyną (IPP dawka standardowa; amoksycyлина 2x1000 mg oraz lewofloksacyna 2x250 mg); czas leczenia 10 dni.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Skuteczność zastosowanej sekwencyjnej terapii eradycyjnej wynosi około 90%. Odsetek eradycji uzyskiwany za pomocą terapii poczwórnej z bizmutem wynosi 80% i jest znacznie większy niż uzyskiwany za pomocą standardowej terapii potrójnej (55%). W ostatnich latach badana jest również efektywność tak zwanej metody adjuwantowej, która polega na łączeniu terapii standardowej z: probiotykami, laktoferyną wołową, kurkumina.</i></p> <p><u>Schematy eradycji H. pylori u chorych z dwukrotnie nieskutecznym leczeniem przeciwbakteryjnym (przykłady terapii trzeciego rzutu i tzw. terapii ratunkowych, niesprawdzonych jednak w warunkach polskich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – terapia oparta na badaniu lekoopomości (10-dniowa terapia czterolekowa: IPP (dawka standardowa 2 razy dziennie); subsalicylan bizmutu (dawka standardowa: 2 razy dziennie); 2 antybiotyki wg testu lekowrażliwości); – terapia trójlekowa z ryfaksymina (IPP 2 razy dziennie; ryfaksymina 200 mg, 2 razy dziennie; lewofloksacyna 500 mg, raz dziennie przez 7 dni); – terapia czterolekowa z bizmutem (IPP 2 razy dziennie; subsalicylan bizmutowy 525 mg, 4 razy dziennie; tetracyklina 500 mg, 4 razy dziennie; metronidazol 500 mg, 4 razy dziennie przez 14 dni); – terapia trójlekowa z lewofloksacyną (IPP 2 razy dziennie; lewofloksacyna 0,25 g, 2 razy dziennie; amoksycylina 1 g, 2 razy dziennie przez 10-14 dni); – terapia czterolekowa z lewofloksacyną (IPP 2 razy dziennie; bizmut (dawka standardowa 2 razy dziennie, lewofloksacyna 500 mg, raz dziennie; amoksycylina 500 mg, 2 razy dziennie przez 10 dni); – terapia trójlekowa z ryfabutyną (IPP 2 razy dziennie; ryfabutyna 150 mg, 2 razy dziennie; amoksycylina 1 g, 2 razy dziennie przez 14 dni); – terapia czterolekowa z furazolidem (IPP 2 razy dziennie; bizmut 240 mg, 2 razy dziennie; furazolidon 200 mg, 2 razy dziennie; tetracyklina 1 g, 2 razy dziennie przez 7 dni) <p><i>Siła rekomendacji: brak</i></p> <p><i>Wytyczne oparte na rekomendacjach: Maastricht IV – Management of Helicobacter Pylori Infection (EHPS), NICE, American Academy of Gastroenterology oraz wybranych stanowisk Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2014 r. Przeprowadzono również przegląd badań naukowych i przeglądów baz danych. Ostateczne stanowisko ustalone w oparciu o opinie ekspertów z zakresu gastroenterologii, medycyny rodzinnej, chorób wewnętrznych i chirurgii.</i></p>
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p> <p><i>Źródło finansowania: b.d.</i> <i>Konflikt interesów: b.d.</i></p>	<p>Wytyczne dotyczące wykrywania i eradycji zakażenia Helicobacter pylori u dorosłych</p> <p>Schematy leczenia drugiego rzutu zakażenia H. pylori</p> <p><u>Pacjenci, którym podawano już klarytromycynę i metronidazol (7-dniowy cykl leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – IPP (esomeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, omeprazol 20-40 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg); – amoksycylina i tetracyklina (lub, jeśli nie można zastosować tetracykliny, lewofloksacyna). <p><u>Pacjenci uczuleni na penicylinę (którym nie podawano wcześniejszej antybiotyku fluorochinolonowego) (7 - dniowy cykl leczenia dwa razy dziennie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – IPP (esomeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, omeprazol 20-40 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg); – metronidazol i lewofloksacyna. <p><u>Pacjenci uczuleni na penicylinę (którym podawano wcześniej antybiotyk fluorochinolonowy); 7-dniowy cykl leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – IPP (esomeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, omeprazol 20-40 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg); – bizmut i metronidazol oraz tetracyklina. <p><i>Jeśli eradycja H. pylori przy zastosowaniu leczenia drugiej linii jest nieskuteczna należy uzyskać poradę gastroenterologa, jak również skierować pacjenta do poradni specjalistycznej dla osób z zakażeniem H. pylori, które nie zareagowały na terapię eradycyjną drugiej linii.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: b. d.</i></p>
<p>ACG 2017 (USA)</p> <p><i>Źródło finansowania: American College of Gastroenterology</i></p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia Helicobacter pylori</p> <p>Schematy leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii</p> <p>U pacjentów z przetrwałym zakażeniem H. pylori należy dołożyć wszelkich starań, aby nie stosować wcześniej przyjętych przez pacjenta antybiotyków. (zalecenie silne)</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia ratunkowego (wybór najlepszego schematu ratunkowego powinien uwzględniać dane dotyczące oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe i informacje dot. wcześniejszej ekspozycji pacjenta na antybiotyki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – poczwórna terapia z bizmutem przez 14 dni (zalecenie silne, niska jakość danych naukowych);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																												
<p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowani konflikt interesów</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - potrójny schemat leczenia z lewofloksacyną przez 14 dni (zalecenie silne, średnia jakość danych naukowych (czas trwania: niska jakość danych)); - leczenie skojarzone przez 10–14 dni (zalecenie słabe, bardzo niska jakość danych naukowych); - należy unkać potrójnej terapii z klarytromycyną jako schematu ratunkowego (zalecenie słabe, niska jakość danych); - potrójny schemat leczenia z ryfabutyną składający się z IPP, amoksycyliny i ryfabutyliny przez 10 dni (zalecenie słabe, średnia jakość dowodów (czas trwania: bardzo niska jakość danych)). - podwójna terapia dużymi dawkami składająca się z IPP i amoksycyliny przez 14 dni (zalecenie słabe, niska jakość danych (czas trwania: bardzo niska jakość danych)). <p>Terapia poczwórna z bizmutem lub schematy z lewofloksacyną są preferowanymi opcjami leczenia, jeśli pacjent otrzymywał klarytromycynę w leczeniu pierwszego rzutu (zalecenie warunkowe; jakość dowodów - patrz poszczególne zalecenia powyżej. Schematy zawierające klarytromycynę lub lewofloksacynę są preferowanymi opcjami leczenia, jeśli pacjent otrzymywał poczwórną terapię z bizmutem w ramach pierwszej linii (zalecenie warunkowe; jakość dowodów - patrz poszczególne zalecenie powyżej);</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> <i>wysoka - dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią zaufania do oszacowanego efektu;</i> <i>umiarkowana - dalsze badania prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność oszacowanego efektu;</i> <i>niska - należałoby oczekiwać, że przyszłe badania mogłyby wpływać na pewność oszacowanego efektu;</i> <i>bardzo niska – oszacowany efekt jest bardzo niepewny.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Zalecenie silne – wydane, gdy korzyści wyraźnie przeważają nad negatywami i/lub skutkiem braku działania;</i> <i>Zalecenie warunkowe – wydane, gdy istnieje niepewność co do korzyści i potencjalnych szkód.</i></p>																												
<p>Konsensus EHMSG Maastricht V/Florence 2016 (Europa) <i>Źródło finansowania: nieograniczony grant Malesi/Menarini Foundation</i> <i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</i></p>	<p>Leczenie zakażenia <i>Helicobacter pylori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oporność <i>H. pylori</i> na antybiotyki rośnie w większości krajów na świecie (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: silna) • W przypadku każdego schematu istnieje możliwość przewidzenia współczynnika eradykacji, jeżeli znane są odsetki wyleczeń dla szczepów wrażliwych i opornych oraz częstość występowania oporności w danej populacji. U konkretnego chorego stwierdzenie w historii choroby uprzedniego stosowania któregoś z głównych antybiotyków rozważanego schematu wskazuje na prawdopodobną oporność na ten lek, nawet jeśli występuje ona rzadko w tej populacji. Należy brać pod uwagę zarówno populacyjne, jak i indywidualne ryzyko antybiotykooporności. (poziom dowodów: niski, siła rekomendacji: silna) <p>Zalecenia dotyczące kolejnych linii leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po niepowodzeniu potrójnej terapii IPP + klarytromycyna + amoksycyлина zalecane jest rozpoczęcie terapii poczwórną zawierającej bizmut albo potrójnej lub poczwórną zawierającej fluorochinolony (poziom dowodów: niski, siła rekomendacji: słaba) • Po niepowodzeniu II linii leczenia w celu skierowania leczenia zaleca się hodowlę z oznaczeniem antybiotykowrażliwości albo badanie genotypu pod kątem oporności metodami molekularnymi (poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: słaba) • Po niepowodzeniu I linii leczenia opartej na klarytromycynie i II linii leczenia opartej na poczwórną terapii z bizmutem rekomenduje się zastosowanie schematu z fluorochinolonom. W regionach ze znaną opornością na fluorochinolony należy rozważyć skojarzenie bizmutu z innymi antybiotykami albo terapię ratunkową z ryfabutyną (poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: słaba) <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="411 1585 1445 2029"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji*</th> <th>Poziom dowodów</th> <th>Rodzaj badań</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">A</td> <td rowspan="3">1</td> <td>1a</td> <td>Przegląd systematyczny RCT o wysokiej jakości metodologicznej i homogenicznych</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Pojedyncze RCT z wąskimi przedziałami ufności</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>Pojedyncze RCT z ryzykiem popełnienia błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">B</td> <td rowspan="3">2</td> <td>2a</td> <td>Przegląd systematyczny badań kohortowych (homogenicznych)</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Pojedyncze badania kohortowe (w tym niskiej jakości RCT, np. <80% follow-up)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Niekontrolowane badania kohortowe/ badania ekologiczne</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C</td> <td rowspan="2">3</td> <td>3a</td> <td>Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (homogenicznych)</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Pojedyncze kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>4</td> <td>Serie przypadków/ niskiej jakości badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji*	Poziom dowodów	Rodzaj badań	A	1	1a	Przegląd systematyczny RCT o wysokiej jakości metodologicznej i homogenicznych	1b	Pojedyncze RCT z wąskimi przedziałami ufności	1c	Pojedyncze RCT z ryzykiem popełnienia błędu systematycznego	B	2	2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych (homogenicznych)	2b	Pojedyncze badania kohortowe (w tym niskiej jakości RCT, np. <80% follow-up)	2c	Niekontrolowane badania kohortowe/ badania ekologiczne	C	3	3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (homogenicznych)	3b	Pojedyncze kliniczno-kontrolne	D	4	Serie przypadków/ niskiej jakości badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne
Siła rekomendacji*	Poziom dowodów	Rodzaj badań																											
A	1	1a	Przegląd systematyczny RCT o wysokiej jakości metodologicznej i homogenicznych																										
		1b	Pojedyncze RCT z wąskimi przedziałami ufności																										
		1c	Pojedyncze RCT z ryzykiem popełnienia błędu systematycznego																										
B	2	2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych (homogenicznych)																										
		2b	Pojedyncze badania kohortowe (w tym niskiej jakości RCT, np. <80% follow-up)																										
		2c	Niekontrolowane badania kohortowe/ badania ekologiczne																										
C	3	3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (homogenicznych)																										
		3b	Pojedyncze kliniczno-kontrolne																										
D	4	Serie przypadków/ niskiej jakości badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne																											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	E	5	Opinie ekspertów bez wyrażonej krytycznej oceny lub oparta na badaniach laboratoryjnych, fizjologicznych lub oparte na zasadzie: „first principle”
<i>*Siła rekomendacji nie w każdej sytuacji jest powiązana z siłą dowodów</i>			

IPP – inhibitory pompy protonowej, EHMSG – European Helicobacter and Microbiota Study Group

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Talicia (amoksycylina / omeprazol / ryfabutyna) we wskazaniu Helicobacter pylori przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Dania - <http://vortal.htai.org/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Anglia - <http://gmmmg.nhs.uk/index.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Talicia, rifabutin, rifabutinum, Helicobacter pylori. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu Talicia.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 13.11.2020 r. Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z objawową, oporną na leczenie infekcją <i>Helicobacter pylori</i>	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Produkt leczniczy Talicia. W przypadku braku odnalezienia badań, w których interwencję stanowiłby produkt Talicia w przeglądzie uwzględniono również terapię potrójną z omeprazolem (OME), amoksycyliną (AMO) i ryfabutiną (RYF) niezależnie od schematu dawkowania.	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Talicia we wskazaniu oporna na leczenie infekcja *Helicobacter pylori*.

W związku z tym zdecydowano o włączaniu do analizy badań oceniających terapię potrójną (bez wskazania informacji na temat stosowanych produktów leczniczych) obejmującą omeprazol (OME), amoksycylinę (AMO) i ryfabutinę (RYF), niezależnie od stosowanych dawek.

Biorąc powyższe pod uwagę, do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą – Gingold-Belfer 2020, w którym uwzględniono badania dotyczące stosowania trójlekowych schematów opartych

na ryfabutynie u pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori* uprzednio nieleczonych oraz u pacjentów po niepowodzeniu terapii. Charakterystykę przeglądu oraz wyniki zaprezentowano w rozdziale 6.4.

6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Nie odnaleziono badań, w których oceniano bezpośrednio produkt Talicia w lekoopornej infekcji *Helicobacter pylori*. Interwencję analizowaną w badaniach włączonych do przeglądu Gingold-Belfer 2020 stanowiła terapia trójlekowa oparta na ryfabutynie, lecz nie odpowiada ona w pełni ocenianej interwencji pod względem składu i schematu dawkowania;
- Populacja analizowana w badaniach włączonych do przeglądu Gingold-Belfer 2020 nie odpowiada w pełni charakterystyce pacjenta opisanej w załączniku do zlecenia MZ;
- 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;
- W publikacji Gingold-Belfer 2020 brak jest pełnego raportowania wyników uzyskanych w poszczególnych podgrupach;
- Przedstawienie wyników w postaci wykresu forest plot w publikacji Gingold-Belfer 2020 ograniczono do wybranych podgrup, przy tym niektóre wyniki opisane w pełnym tekście przedstawiono w sposób nieprecyzyjny (np. brak wyników testowania heterogeniczności) co utrudnia pełną weryfikację przedstawionych danych.

6.4. Wyniki

6.4.1. Analiza skuteczności

Przegląd systematyczny

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Gingold-Belfer 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójlekowych schematów opartych na ryfabutynie, amoksycylinie i inh bitorze pompy protonowej (RAF3) w leczeniu zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Database (data przeprowadzenia wyszukiwania: 29.02.2020 r.)</p> <p><u>Typ włączonych badań:</u> Randomizowane badania kliniczne (RCT), nierandomizowane, prospektywne badania interwencyjne, w których przynajmniej w jednym ramieniu zastosowano trójlekowy schemat oparty na ryfabutynie (RAF3) z dostępnymi wynikami po co najmniej 4 tyg. terapii opisane w publikacjach pełnotekstowych i abstraktach konferencyjnych.</p> <p>Do przeglądu włączono doniesienia opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>Analizie poddano 33 badania (44 publikacje) (N=2416 -w analizie skuteczności) raportujące wyniki dotyczące skuteczności schematów opartych na ryfabutynie 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.</p> <p><u>Wyniki badań RCT</u></p> <p>Wyniki metaanalizy 4 badań RTC oceniających zastosowanie RAF3 jako terapii ratunkowej względem schematów (wyniki w ramieniu komparatora zostały połączone):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RYF 300 mg + AMO 2000 mg + PANT (10 dni) vs PANT/BIZ/TET/MET (Perri 2001), • RYF 300 mg + AMO 2000 mg + OME (7 dni) vs OME/BIZ/TET/MET (Navarro-Jarabo 2006); • RYF 300 mg + AMO 2000 mg + ESO (7 dni) vs OME/AMO (Miehlke 2006) • RYF +AMO (brak informacji o dawkowaniu) + ESO (7 dni) vs ESO/LEW/TET/MET (Hung 2015[^]) <p>wskazują na brak IS różnic w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie raportowanego odsetka eradykacji (73,9% vs 74,2%, OR=0,88, 95%CI: 0,437; 1,791, (I²=68,1%, p=0,733 – test heterogeniczności))</p> <p><u>Wyniki badań z grupą kontrolną (ogółem, w tym badania RCT)</u></p> <p>Raportowano brak IS różnic w zakresie skuteczności eradykacji <i>H. pylori</i> między schematami RAF3 w porównaniu z terapią poczwórną z bizmutem (skumulowany wskaźnik eradykacji 147/221 (66,5%) vs 125/188 (66,4%),</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki												
	<p>Wykluczono publikacje, powielające dane z innych publikacji.</p> <p><u>Punkty końcowe (ekstrahowane z badań):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik eradykacji - zdarzenia niepożądane - ciężkie zdarzenia niepożądane - neutropenia 	<p>$p=1,0$ oraz schematów opartych na klarytromycynie (22/32 (68,8%) w grupie RAF3 vs 36/41 (87,8%) w grupie kontrolnej, $p=0,08$)</p> <p>Ogółem, całkowity wskaźnik eradykacji oszacowany na podstawie badań z grupą kontrolną wyniósł 77,5% (639/824) w grupie RAF3 vs 73,4% (603/822) w grupie kontrolnej (OR=0,79, 95%CI: 0,445; 1,419, ($I^2=75,00$, $p<0,0001$ – test heterogeniczności))</p> <p><u>Analiza w podgrupach</u></p> <p>Wskaźnik eradykacji w subpopulacji pacjentów, u których oceniany schemat stanowił terapię dalszego rzutu (≥ 2 rzut) wyniósł 71,3% (95% CI: 0,69; 0,74, ($I^2=79,35$, $p=0,0001$)).</p> <p>Wyniki dla analizowanych w przeglądzie podgrup pacjentów zestawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="730 593 1444 929"> <thead> <tr> <th>Subgrupa</th> <th>Wskaźnik eradykacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Populacja całkowita w ramieniu RAF3*</td> <td>71,8%, 95%CI: 0,71; 0,75 ($I^2=78,3$, $p<0,0001$ (test heterogeniczności))</td> </tr> <tr> <td>RAF3 w terapii dalszego rzutu (≥ 2 rzut) (28 badań)</td> <td>71,3%, 95%CI: 0,69; 0,74, ($I^2=79,35$, $p=0,0001$)</td> </tr> <tr> <td>RAF3 w terapii I rzutu (3 badania)</td> <td>82,4%, 95%CI: 0,78; 0,86, ($I^2=27,44$)</td> </tr> <tr> <td>RAF3 w terapii II rzutu (3 badania)</td> <td>73,3%, 95%CI: 0,65; 0,80^s</td> </tr> <tr> <td>RAF3 w terapii III rzutu (8 badań)</td> <td>64,3%, 95%CI: 0,58; 0,70^s</td> </tr> </tbody> </table> <p>*kumulacja wyników z ramienia interwencji wszystkich włączonych badań</p> <p><u>Uwaga analityków AOTMIT:</u> należy podkreślić, iż analiza heterogeniczności wykazała istotny statystycznie poziom niejednorodności badań włączonych do metaanalizy i dużą zmienność raportowanych wyników ($p<0,05$, parametr $I^2 > 50\%$), co stanowi poważnie ograniczenie uzyskanych wyników.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u></p> <p>Autorzy publikacji odnieśli się do wyników przeglądu systematycznego Liu 2015, w którym skuteczność terapii ratunkowej opartej na ryfabutylinie oceniono na 70,4% i nie stwierdzono wyższości tej terapii nad potrójną lub poczwórną terapią. Pomimo iż obecnie oporność na ryfabutylinę występuje rzadko, stosowanie RAF3 powinno być szeroko monitorowane. Decyzja o zastosowaniu ryfabutyliny powinna być podejmowana przy uwzględnieniu antybiotykooporności, kosztów leczenia, dostępności i efektywności terapii alternatywnych.</p>	Subgrupa	Wskaźnik eradykacji	Populacja całkowita w ramieniu RAF3*	71,8%, 95%CI: 0,71; 0,75 ($I^2=78,3$, $p<0,0001$ (test heterogeniczności))	RAF3 w terapii dalszego rzutu (≥ 2 rzut) (28 badań)	71,3%, 95%CI: 0,69; 0,74, ($I^2=79,35$, $p=0,0001$)	RAF3 w terapii I rzutu (3 badania)	82,4%, 95%CI: 0,78; 0,86, ($I^2=27,44$)	RAF3 w terapii II rzutu (3 badania)	73,3%, 95%CI: 0,65; 0,80 ^s	RAF3 w terapii III rzutu (8 badań)	64,3%, 95%CI: 0,58; 0,70 ^s
Subgrupa	Wskaźnik eradykacji													
Populacja całkowita w ramieniu RAF3*	71,8%, 95%CI: 0,71; 0,75 ($I^2=78,3$, $p<0,0001$ (test heterogeniczności))													
RAF3 w terapii dalszego rzutu (≥ 2 rzut) (28 badań)	71,3%, 95%CI: 0,69; 0,74, ($I^2=79,35$, $p=0,0001$)													
RAF3 w terapii I rzutu (3 badania)	82,4%, 95%CI: 0,78; 0,86, ($I^2=27,44$)													
RAF3 w terapii II rzutu (3 badania)	73,3%, 95%CI: 0,65; 0,80 ^s													
RAF3 w terapii III rzutu (8 badań)	64,3%, 95%CI: 0,58; 0,70 ^s													

[^]publikacja dostępna w postaci abstraktu;

[§]nie przedstawiono wyników testu heterogeniczności wyników

[#]wnioskodwca w podsumowaniu liczby publikacji włączonych do analizy pomiał dwa badania: Cosme 2019, dotyczące pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia oraz badania Marzio 2006, w którym pacjenci stosowali potrójną terapię z ryfabutyliną zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia

RAF3 – terapia trójlewkowa z zastosowaniem ryfabutyliny, inhibitora pompy protonowej oraz amoksycyliny; IPP – inhibitor pompy protonowej; PANT/BIZ/TET/MET – schemat pantoprazol/omeprazol, bizmut, tetracyklina, metronidazol; OME/BIZ/TET/MET – schemat omeprazol, bizmut, tetracyklina, metronidazol; AMO/OME – schemat amoksycyliny, omeprazol; ESO/LEW/TET/MET – esomeprazol, lewofloksacyna, tetracyklina, metronidazol

6.4.2. Analiza bezpieczeństwa

Przegląd systematyczny – 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.

6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Produkt Talicia nie podlegał dotychczas procedurze rejestracji na terenie Unii Europejskiej. W związku z tym, informacje przedstawione w poniższym rozdziale przedstawiono na podstawie danych raportowych na stronie Amerykańskiej Agencji Leków (FDA).

Informacje na podstawie ulotki

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.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na omeprazol, amoksycylinę lub inne antybiotyki beta-laktamowe, ryfabutyne lub inny składnik leku Talicia; stosowanie worykonazolu, delawirdyny lub produktów zawierających rilpiwiryne.

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.

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach FDA nie odnaleziono sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, odnoszących się do stosowania produktu Talicia.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Pismem znak PLD.45340.2815.2020.2.KW (skorygowanym wiadomością e-mail z dnia 9.12.2020 r.), w odpowiedzi na pismo Agencji znak OT.4311.21.2020.AKJ.2 otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację produktu Talicia we wskazaniu: Helicobacter pylori. Z otrzymanych danych wynika, że cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową jednego opakowania produktu Talicia tabletki złożone 250 mg/ 10 mg/ 12, 5 mg, 84 tabletki wynosi 2 000,00 PLN. Lek Talicia nie był dotychczas sprowadzany dla pacjentów w Polsce. Obecny wniosek dotyczy natomiast sprowadzenia 2 opakowań leku dla 1 pacjenta. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Import docelowy produktu leczniczego Talicia (amoxicilinum/ omeprazolom, rifabutinum) we wskazaniu: zakażenie H. pylori w kolejnej linii leczenia – dane MZ

Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Postać	Wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań jednostkowych	Liczba wnioskowanych opakowań	Koszt terapii [PLN netto]
Zakażenie Helicobacter pylori w kolejnej linii leczenia	Talicia	tabletki złożone á 250 mg / 10 mg / 12,5 mg	84 tabletki	1	0	2	4000,00

*cena zawiera marżę hurtową

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W toku przygotowania opracowania nie uzyskano odpowiedzi od ekspertów, które umożliwiłyby oszacowanie wielkości populacji docelowej. Z tego powodu oszacowano roczny koszt stosowania produktu Talicia na jednego pacjenta.

W analizie odstąpiono od oszacowania kosztów terapii lekiem Talicia u pacjentów zakażonych szczepami z opornością wielolekową, których liczebność została oszacowana w rozdziale 2.3, ze względu na trudności w określeniu, jaki odsetek pacjentów może ostatecznie kwalifikować się do terapii ryfabutiną.

W obliczeniach przyjęto dawkowanie leku Talicia na podstawie ChPL – 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.

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.

Koszt terapii lekiem Talicia dla jednego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Koszt stosowania produktu Talicia u 1 pacjenta

Produkt	Koszt terapii 1 pacjenta, brutto [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]
	2 opakowania wg danych MZ	
Talicia	4 424,60	6,40

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 16.10.2020 r., znak PLD.45341.2815.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 19.10.2020 r.), skorygowanym w piśmie z dnia 19.11.2020 r., znak: PLD.45340.2815.2020.3.KW Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody 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.

Produkt Talicia w ocenianym wskazaniu nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.).

Lek został zarejestrowany do stosowania w Stanach Zjednoczonych w listopadzie 2019 r. przez FDA.

Dodatkowe informacje dotyczące zlecenia

Zlecenie dotyczy pacjenta dorosłego leczonego z powodu choroby wrzodowej żołądka, z objawową infekcją Helicobacter pylori. Pacjent wielokrotnie leczony wszystkimi dostępnymi schematami eradykacji. Pacjent był eradykowany kilkakrotnie z zastosowaniem antybiotyków, takich jak tetracyklina (Pylera), lewofloksacyna, furazolidon, wcześniej klarytromycyna i metronidazol, a także amoksycylina.

Problem zdrowotny

Zakażenie H. pylori obecnie uważa się za główny czynnik wywołujący zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. W Polsce zakażenie Helicobacter pylori może dotyczyć ok. 70-84% osób dorosłych i ok. 32% osób do 18. roku życia.

Od umiejscowienia i rozległości stanu zapalnego zależą skutki kliniczne zakażenia. U pacjentów zakażenie może przechodzić bezobjawowo lub bez poważnych konsekwencji, może charakteryzować się występowaniem wrzodów żołądka i dwunastnicy, a także prowadzić do rozwoju raka żołądka.

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.

Eradykacja H.pylori zmniejsza 10-15 krotnie ryzyko nawrotu owrzodzeń trawiennych i ryzyko ponownego krwawienia z wrzodu. Głównym powodem niepowodzeń w eradykacji H. pylori jest wytwarzanie oporności przez bakterie. Zgodnie z Mnich 2018 obecnie stosowane terapie antybiotykowe dają pozytywne rezultaty maksymalnie w 90% przypadków. Około 10% pacjentów zakażonych jest szczepami z opornością wielolekową.

Rekomendacje kliniczne

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/Florencja 2016.

Polskie wytyczne nie zawierają rekomendacji odnoszących się do terapii przeciwbakteryjnej III rzutu. Wymieniono jednak przykłady terapii ratunkowych, niesprawdzonych w warunkach polskich. Wśród powyższych terapii, poza schematami zawierających antybiotyki już wykorzystane u wnioskowanego pacjenta znalazły się również terapia z ryfaksyminą w skojarzeniu z lewofloksacyną oraz terapia trójlekowa z zastosowaniem rifabutyny 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 rifabutyną 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 ryfabutyną (bardzo niski poziom dowodów, słaba siła rekomendacji).

Alternatywne technologie medyczne

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

Odnalezione wytyczne w ramach terapii III rzutu/terapii ratunkowych, które nie zostały dotychczas wykorzystane u pacjenta wymieniają terapię z wykorzystaniem ryfabutyiny (ACG 2017, EHMSG 2016). W związku z powyższym brak jest innych rekomendowanych terapii w analizowanym wskazaniu.

Jednocześnie rozważono możliwość zastąpienia leku Talicia innymi produktami leczniczymi, zawierającymi pojedyncze składowe analizowanego produktu. Należy zauważyć, iż produkt Talicia stanowi terapię trójlekową, zawierającą amoksycylinę, omeprazol i ryfabutynę w postaci kapsułek o opóźnionym uwalnianiu. Ze względu na fakt, iż ani na polskim rynku, ani na rynkach zagranicznych brak jest produktów zawierających powyższe skojarzenie 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 technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Talicia we wskazaniu oporna na leczenie infekcja *Helicobacter pylori*. W związku z powyższym do analizy włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą – Gingold-Belfer 2020, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójlekowych schematów opartych na ryfabutyinie, amoksycylinie i inhibitorze pompy protonowej w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori*. W publikacji uwzględniono badania dotyczące stosowania terapii u pacjentów uprzednio nieleczonych oraz u pacjentów po niepowodzeniu terapii.

Do przeglądu włączono 22 badania jednoramienne i 11 badań z grupą kontrolną, w tym 28 badań dotyczących terapii ratunkowej. Wskaźnik eradykacji w subpopulacji pacjentów, u których oceniany schemat stanowił terapię dalszego rzutu (≥ 2 rzut) (3 badania) wyniósł 71,3% (95% CI: 0,69; 0,74, ($I^2=79,35$, $p=0,0001$ – analiza heterogeniczności)), natomiast w przypadku terapii III rzutu (8 badań) 64,3%, (95%CI: 0,58; 0,70).

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

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 ryfabutynę, a komparatorami (OR=0,93, 95%CI: 0,50; 1,75, ($I^2=79,76$, $p=0,82$ – analiza heterogeniczności)).

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 miotoksyczność.

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

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Otrzymano informację, że w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID) brak jest danych dotyczących refundacji importu produktów dla pacjentów z rozpoznaniem zakażenia *Helicobacter pylori* za wyjątkiem przedmiotowej sprawy.

Na podstawie otrzymanych z MZ danych oszacowano koszt terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego na 4,4 tys. PLN.

W analizie odstąpiono od oszacowania kosztów terapii lekiem Talicia u pacjentów zakażonych szczepami z opornością wielolekową, których liczebność została oszacowana w rozdziale 2.3, ze względu na trudności w określeniu, jaki odsetek pacjentów może ostatecznie kwalifikować się do terapii ryfabutyłą.

9. Źródła

Badania wtórne

Gingold-Belfer 2020 Gingold-Belfer R, Niv Yaron, Levi Z, et al., Rifabutin triple therapy for first-line and rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis, JGH 2020, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.15294>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2016 Mach T. et al., Zasady postępowania w dyspepsji, chorobie wrzodowej i infekcji *Helicobacter pylori*, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz European Society for Primary Care Gastroenterology, 2016

ACG 2017 Chey W. et al., ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection, Am J Gastroenterol 2017; 112:212–238; doi: 10.1038/ajg.2016.563

NICE 2020 National Institute for Health and Care Excellence, *Helicobacter pylori* testing and eradication in *Helicobacter pylori* testing and eradication in adults, 2 listopada 2020 r.

Konsensus EHMSG 2016 Malfertheiner P, Megraud F, O'Marain CA, et al., Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report, Gut 2017;66:6–30

Pozostałe publikacje

PTG 2014 Bartnik W, Celińska-Cero D, Dzieniszewski J, et al., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*, Gastroenterologia Praktyczna, 2/2014

Pawlak 2020 Pawlak K. et al. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy bez tajemnic. Kompendium dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i pacjentów. Czelej, Lublin 2020, 5-7.

Boyanova 2020 Boyanova L, Markovska R, Hadziyski P, et al., Rifamycin use for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of recent data, Future Microbiol. 2020 Aug;15:1185-1196. doi: 10.2217/fmb-2020-0084

Mnich 2018 Mnich E, Ibran J, Chmiela M, et al. Leczenie zakażeń *Helicobacter pylori* w świetle nasilającej się antybiotykoodporności, Postępy Hig Med Dosw (online), 2018; 72: 143-158

Annabhani 2006 Annabhani A, Paradowski L, Sajewicz Z, et al., Management in Patients with *Helicobacter Pylori* Eradication Failure, Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1087–1092

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Talicia w zakażeniach *Helicobacter pylori* w bazie Medline (data wyszukiwania: 13.11.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	Search: (((("Helicobacter Infections"[Mesh]) OR (Helicobacter Infection*[Title/Abstract]) OR (Infection, Helicobacter[Title/Abstract]) OR (helicobacter[Title/Abstract] AND infection*[Title/Abstract])) OR ("Helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR "Helicobacter pylori"[Title/Abstract] OR "campylobacter pylori"[Title/Abstract] OR ("Helicobacter"[Title/Abstract] AND "pylori"[Title/Abstract]) OR ("Campylobacter"[Title/Abstract] AND "pylori"[Title/Abstract]))) AND (((Rifabutin-based triple therapy[Title/Abstract] or rifabutin triple therapy[Title/Abstract]) OR (Omeprazole & Amoxicillin & Rifabutin[Title/Abstract] or Omeprazole, Amoxicillin, Rifabutin[Title/Abstract] or omeprazole magnesium - amoxicillin - rifabutin[Title/Abstract])) OR (((amoxicillin[Title/Abstract] AND omeprazole[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract]) OR (omeprazole[Title/Abstract] AND amoxicillin[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract])) OR (amoxicillin/omeprazole/rifabutin[Title/Abstract])) OR ((Talicia[Title/Abstract]) OR (omeprazole magnesium[Title/Abstract] AND amoxicillin[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract]))	38
10	Search: (((Rifabutin-based triple therapy[Title/Abstract] or rifabutin triple therapy[Title/Abstract]) OR (Omeprazole & Amoxicillin & Rifabutin[Title/Abstract] or Omeprazole, Amoxicillin, Rifabutin[Title/Abstract] or omeprazole magnesium - amoxicillin - rifabutin[Title/Abstract])) OR (((amoxicillin[Title/Abstract] AND omeprazole[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract]) OR (omeprazole[Title/Abstract] AND amoxicillin[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract])) OR (amoxicillin/omeprazole/rifabutin[Title/Abstract])) OR ((Talicia[Title/Abstract]) OR (omeprazole magnesium[Title/Abstract] AND amoxicillin[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract]))	38
9	Search: (Talicia[Title/Abstract]) OR (omeprazole magnesium[Title/Abstract] AND amoxicillin[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract])	3
8	Search: ((amoxicillin[Title/Abstract] AND omeprazole[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract]) OR (omeprazole[Title/Abstract] AND amoxicillin[Title/Abstract] AND rifabutin[Title/Abstract])) OR (amoxicillin/omeprazole/rifabutin[Title/Abstract])	14
7	Search: Omeprazole & Amoxicillin & Rifabutin[Title/Abstract] or Omeprazole, Amoxicillin, Rifabutin[Title/Abstract] or omeprazole magnesium - amoxicillin - rifabutin[Title/Abstract]	27
6	Search: Rifabutin-based triple therapy[Title/Abstract] or rifabutin triple therapy[Title/Abstract]	20
5	Search: (((("Helicobacter Infections"[Mesh]) OR (Helicobacter Infection*[Title/Abstract] AND Infection, Helicobacter[Title/Abstract]) OR (helicobacter[Title/Abstract] AND infection*[Title/Abstract])) OR ("Helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR "Helicobacter pylori"[Title/Abstract] OR "campylobacter pylori"[Title/Abstract] OR ("Helicobacter"[Title/Abstract] AND "pylori"[Title/Abstract]) OR ("Campylobacter"[Title/Abstract] AND "pylori"[Title/Abstract]))	47 610
4	Search: "Helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR "Helicobacter pylori"[Title/Abstract] OR "campylobacter pylori"[Title/Abstract] OR ("Helicobacter"[Title/Abstract] AND "pylori"[Title/Abstract]) OR ("Campylobacter"[Title/Abstract] AND "pylori"[Title/Abstract])	45 994
3	Search: helicobacter[Title/Abstract] AND infection*[Title/Abstract]	24 697
2	Search: (Helicobacter Infection*[Title/Abstract]) OR (Infection, Helicobacter[Title/Abstract])	604
1	Search: "Helicobacter Infections"[Mesh] Sort by: Most Recent	30 612

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Talicia w zakażeniach *Helicobacter pylori* w bazie Embase (data wyszukiwania: 13.11.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp helicobacter infection/ or exp helicobacter pylori/	68 679

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	(helicobacter pylori or Campylobacter pylori or Campylobacter pyloridis or Campylobacter pyloris or Helicobacter nemestrinae or Helicobacter gastritis or Helicobacter infection* or Helicobacter pylori gastritis or Helicobacter pylori infection).ab,kw,ti.	57 236
3	(helicobacter and pylori).ab,kw,ti.	56 003
4	(helicobacter and infection*).ab,kw,ti.	34 188
5	1 or 2 or 3 or 4	73 323
6	(Rifabutin-based triple therapy or rifabutin triple therapy).ab,kw,ti.	28
7	(Omeprazole & Amoxicillin & Rifabutin or Omeprazole, Amoxicillin, Rifabutin or omeprazole magnesium - amoxicillin - rifabutin).ab,kw,ti.	28
8	"amoxicillin/omeprazole/rifabutin".ab,kw,ti.	0
9	Amoxicillin, Omeprazole, Rifabutin.ab,kw,ti.	0
10	(Amoxicillin and Omeprazole and Rifabutin).ab,kw,ti.	23
11	(Omeprazole and Amoxicillin and Rifabutin).ab,kw,ti.	23
12	talicia.ab,kw,ti.	6
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	47
14	5 and 13	44

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Talicia w zakażeniach Helicobacter pylori w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 13.01.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Helicobacter pylori] explode all trees	1965
#2	MeSH descriptor: [Helicobacter Infections] explode all trees	1971
#3	("Helicobacter"and"pylori"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5196
#4	("helicobacter"and"infection*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4040
#5	(helicobacter and infection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3962
#6	(helicobacter and pylori):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5196
#7	(Campylobacter and pylori):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#8	("Helicobacter pylori"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5110
#9	("Helicobacter infection*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2935
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	5311
#11	(talicia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#12	(Amoxicillin, Omeprazole, Rifabutin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#13	(Rifabutin-based triple therapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#14	(Omeprazole & Amoxicillin & Rifabutin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#15	(Rifabutin-based triple therapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#16	(amoxicillin AND omeprazole AND rifabutin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#17	(rifabutin triple therapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#18	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	32
#19	#18 and #10	26

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Talicia w analizowanym wskazaniu

