

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## PYLERA (SUBCITRATO DE BISMUTO POTÁSSICO + METRONIDAZOL + TETRACICLINA)

*Em associação com o omeprazol, Pylera está indicado para a erradicação do Helicobacter pylori e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao H. pylori.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

16/08/2022

---

**DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO:** 29/07/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** subcitrato de bismuto potássico + metronidazol + tetraciclina

**Nome do medicamento:** Pylera

**Apresentações:** 120 cápsulas, na dosagem de 140 mg + 125 mg + 125 mg, nº registo 5398243

**Titular da AIM:** Abbvie, Lda

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA:** em associação com o omeprazol, Pylera está indicado para a erradicação do *Helicobacter pylori* e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori*.

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:** O medicamento Pylera (subcitrato de bismuto potássico + metronidazol + tetraciclina) foi sujeito a avaliação de participação na seguinte indicação terapêutica: Em associação com o omeprazol, Pylera está indicado para a erradicação do *Helicobacter pylori* e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori*.

Concluiu-se pela demonstração de superioridade da terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias, em relação à terapêutica tripla durante 14 dias, no tratamento de primeira linha para erradicação do *Helicobacter pylori*, numa população com elevada resistência à claritromicina.

Concluiu-se também que existe comparabilidade entre a terapêutica quádrupla contendo bismuto durante 10 dias (bismuto, metronidazol, tetraciclina, omeprazol) e a terapêutica quádrupla sem bismuto (inibidor da bomba de prótons em combinação com e claritromicina, metronidazol e amoxicilina) durante 10 dias, numa população asiática com prevalência elevada de resistência à claritromicina. Assim, e no que diz respeito a Portugal, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Pylera (subcitrato de bismuto potássico + metronidazol + tetraciclina) em associação com lansoprazol, procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica. Tanto no comparador como na intervenção, não foi considerado pela empresa a substância Omeprazol como inibidor, mas sim o Lansoprazol, ainda que na indicação aprovada esteja referida a utilização de Pylera com Omeprazol. O estudo de avaliação económica apenas considerou a população de doentes e o comparador incluídos na única população considerada relevante para avaliar a superioridade do fármaco em estudo.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, estando o custo-efetividade marcado por uma forte incerteza devido à extrapolação de resultados de um ensaio clínico a 10 dias para vidas inteiras, tendo sido recomendado pela CATS uma redução substancial do preço. No seguimento desta recomendação, prosseguiu-se para negociação com a empresa.

Considerando o resultado da avaliação farmacoterapêutica de comparabilidade entre a associação quadrupla com bismuto (Pylera em associação com Omeprazol durante 10 dias) e a associação quadrupla sem bismuto (Omeprazol + Amoxicilina + Claritromicina + Metronidazol durante 10 dias) na totalidade da indicação terapêutica submetida a avaliação, procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as referidas alternativas terapêuticas.

O medicamento Pylera (subcitrato de bismuto potássico + metronidazol + tetraciclina) em associação com omeprazol, não demonstrou vantagem económica face aos comparadores selecionados na avaliação farmacoterapêutica, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

Não foi possível, portanto, chegar a acordo com o Titular de AIM quanto às condições de financiamento, tendo sido proferida decisão de indeferimento, tendo como fundamento o incumprimento dos critérios definidos do artigo 14.º, n.º 1, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram negativa, em forma de espiral, medindo aproximadamente 3,5 micra de comprimento e 0,5 micra de largura. Se o meio ambiente é desfavorável, podem observar-se formas cocoides que se pensa representarem uma adaptação ao meio hostil circundante. Estas formas parecem tornar-se mais resistentes e podem permitir ao microorganismo sobreviver por longos períodos fora do hospedeiro humano, nas fezes ou na água para consumo humano (1).

O *Helicobacter pylori* apresenta uma elevada prevalência a nível mundial, estando presente em 28% a 84% das pessoas, dependendo da população avaliada. A prevalência geral é alta nos países em desenvolvimento e menor nos países desenvolvidos. Contudo, estudos em países ocidentais descrevem percentagens muito elevadas de pessoas infetadas em certas comunidades (por exemplo, 38% a 75% das populações do Alasca ou aborígenes do Canadá) (2).

A transmissão do *Helicobacter pylori* ocorre principalmente por via oral-oral ou fecal-oral. São muitos os fatores que intervêm na prevalência geral da infecção, como a falta do saneamento adequado, água potável segura, higiene básica, dietas pobres e sobrepopulação (1).

Uma vez adquirido o *Helicobacter pylori*, a infeção persiste e pode ou não produzir doença gastrointestinal. O *Helicobacter pylori* tem sido implicado no desenvolvimento de úlceras gástricas e duodenais, cancro gástrico, e linfomas de tecidos linfoides associados à mucosa gástrica. Tem sido sugerido o tratamento da infeção pelo *Helicobacter pylori* em doentes com úlceras gástricas ou duodenais, nos doentes com elevado risco de cancro gástrico, assim como nos doentes com dispepsia funcional não investigada (1,2).

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Como tratamento de primeira linha tem sido recomendado o uso de terapêuticas triplas, com um inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com amoxicilina (1 gr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia) durante 14 dias, ou um inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mgr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia) em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%). Recomenda-se em geral tratamento durante 14 dias, devido às resistências frequentes a antibióticos (2).

Como tratamento de primeira linha tem ainda sido recomendado o uso de terapêuticas quádruplas, com um inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mgr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia), ou um inibidor da bomba de prótons em combinação com bismuto, metronidazol e tetraciclina, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é elevada

(>15%) ou desconhecida, e as taxas de erradicação são baixas (<85%), ou em doentes com exposição recente ou repetida à claritromicina ou ao metronidazol (2).

Como tratamento de segunda linha tem sido recomendado o uso de terapêutica quádrupla com bismuto, ou terapêutica tripla com um inibidor da bomba de prótons, amoxicilina e levofloxacina (500 mg quatro vezes por dia) (2).

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Comparador
<p>3.1.1. Tratamento de primeira linha, durante 14 dias, em associação com o omeprazol, para a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao <i>H. pylori</i>, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (&lt;15%) e as taxas de erradicação são elevadas (&gt;85%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com amoxicilina (1 gr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia) durante 14 dias, ou</li> <li>• Inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mgr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia) durante 14 dias</li> </ul>
<p>3.1.2. Tratamento de primeira linha, durante 14 dias, em associação com o omeprazol, para a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao <i>H. pylori</i>, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é elevada (&gt;15%) ou desconhecida, ou em doentes com exposição recente ou repetida à claritromicina ou ao metronidazol</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mgr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia) e amoxicilina durante 14 dias</li> </ul>
<p>3.1.3. Tratamento de segunda linha, durante 14 dias, em associação com o omeprazol, para a erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao <i>H. pylori</i>, em doentes com falência à terapêutica tripla inicial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mgr duas vezes por dia) e claritromicina (500 mg duas vezes por dia) e amoxicilina durante 14 dias, ou</li> <li>• Inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com amoxicilina (1000</li> </ul>

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

**Tabela 2:** *Outcomes* e classificação da sua importância

Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> confirmada por método validado	importante
Úlcera péptica associada com <i>Helicobacter pylori</i>	crítico
Carcinoma gástrico associado com <i>Helicobacter pylori</i>	crítico
Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (medida por escala validada)	crítico
Eventos adversos graves	crítico
Interrupção da participação por eventos adversos	crítico
Número total de eventos adversos	importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudo de Malfertheiner e colaboradores (3)

O estudo de Malfertheiner e colaboradores (3) é um estudo que envolveu 12 países europeus (a maioria de doentes foram recrutados na Alemanha e Polónia, Portugal não esteve incluído), randomizado, de fase 3, aberto, de não inferioridade, que incluiu 440 doentes adultos com *Helicobacter pylori* confirmado e sintomas do trato gastrointestinal superior, e que comparou a eficácia e a segurança de terapêutica quadrupla com omeprazol em combinação com um comprimido contendo subcitrato potássio de bismuto, metronidazol, e tetraciclina durante 10 dias (n=218), com omeprazol em combinação com amoxicilina e claritromicina durante 7 dias (n=222).

Para serem incluídos no estudo os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, apresentarem *Helicobacter pylori* e sintomas do trato gastrointestinal superior. Foram excluídos doentes com tratamento prévio para o *Helicobacter pylori*, que apresentassem contra-indicações para os fármacos de estudo, que usassem continuamente drogas anti-ulcerosas (incluindo inibidores da bomba de prótons nas duas semanas prévias ao teste respiratório com ureia marcada com <sup>13</sup>C), ou que tomassem glucocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides, ou anti-coagulantes.

Os doentes elegíveis realizaram um teste respiratório com ureia marcada com <sup>13</sup>C. Todos os doentes com um teste positivo foram submetidos a uma endoscopia do trato gastrointestinal superior e seis biópsias (quatro do antro pilórico e duas do corpo gástrico). As amostras da biópsia antral foram testadas com o teste rápido da urease, e submetidas a análise histológica e microbiológica. As análises microbiológicas foram feitas num laboratório central, e incluíram cultura e testes de resistência ao metronidazol e à claritromicina. A participação dos doentes estava condicionada à positividade para o *Helicobacter pylori* pelo teste rápido da urease e teste respiratório com ureia marcada com <sup>13</sup>C, e um teste confirmatório (histologia ou cultura ou PCR).

A resistência à claritromicina foi definida como uma concentração inibitória mínima (MIC) de 1,00 µg/mL ou superior, resistência intermédia foi definida como uma MIC de 0,25µg/mL a menos de 1,00 µg/mL, e sensibilidade como uma MIC inferior a 0,25µg/mL. A resistência ao metronidazol foi definida como uma MIC maior que 8µg/mL, e sensibilidade como uma MIC inferior ou igual a 8µg/mL.

A medicação de estudo incluiu: na terapêutica quádrupla, os doentes tomavam 3 comprimidos quatro vezes por dia, durante 10 dias, de um comprimido com uma associação tripla contendo 140 mg de subcitrato potássio de bismuto, 125 mg de metronidazol, e 125 mg de hidrocloreto de tetraciclina, juntamente com omeprazol 20 mg duas vezes por dia; na terapêutica tripla, os doentes tomavam, um comprimido 500 mg de claritromicina, e dois comprimidos de 500 mg de amoxicilina duas vezes por dia, juntamente com uma cápsula omeprazol 20 mg duas vezes por dia, durante 7 dias.

A alocação dos participantes aos grupos de tratamento foi oculta para os investigadores.

O outcome primário de eficácia foi a erradicação do *Helicobacter pylori*, estabelecida por dois testes respiratórios com ureia marcada com <sup>13</sup>C, avaliados pelo menos 28 e 56 dias após o fim do tratamento. Os outcomes secundários foram: erradicação em função da resistência aos antibióticos e da doença base (dispepsia não ulcerosa ou úlcera péptica); segurança através da monitorização dos eventos adversos e das concentrações plasmáticas de bismuto; adesão ao tratamento através de contagem de comprimidos.

As estimativas do tamanho da amostra tiveram por base os pressupostos de uma taxa de erradicação com terapêutica quadrupla de 85%, e de 80% com terapêutica standard. O estudo teve um desenho de não inferioridade tendo sido definida uma margem de não inferioridade ( $\Delta$ ) de -10%, uma diferença esperada de 5%, um poder de 90%, e um alfa de 0,025 (one sided), mas o estudo tinha poder para detetar superioridade. Estimou-se que seriam necessários 135 doentes por grupo (que completassem o estudo), partindo do princípio que 30% dos doentes não seriam incluídos na análise per-protocolo por desvios ao protocolo, para demonstrar não inferioridade na variável de eficácia primária. Esta análise foi efetuada na população per-protocolo. A análise estatística previa que se fosse demonstrada a não inferioridade, seria testada a superioridade na população intention-to-treat (todos os doentes aleatorizados). Na análise intention-to-treat os doentes com dados em falta (ausência dos testes respiratórios) eram considerados como não erradicados. Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% fosse superior a -10% era demonstrada a não inferioridade.

Em geral, as características basais dos doentes estavam em geral equilibradas entre grupos. Vinte doentes (9%) no grupo da terapêutica quádrupla, e 29 doentes (13%) no grupo da terapêutica standard, apresentavam história presente ou passada de úlcera péptica.

Foram excluídos da análise per-protocolo, 40 dos 218 (18,3%) doentes randomizados para o grupo da terapêutica quádrupla, e 61 dos 222 (27,5%) doentes randomizados para o grupo da terapêutica standard. Completaram o estudo 244/218 (93,6%) doentes do grupo da terapêutica quádrupla, e 195/222 (87,8%) no grupo da terapêutica standard.

A Tabela 3 mostra os resultados obtidos.

**Tabela 3: Erradicação do H pylori nas populações PP e ITT**

	<b>Terapêutica quadrupla</b>	<b>Terapêutica standard</b>	<b>IC95% da diferença entre tratamentos</b>	<b>Valor de p</b>
População PP	166/178 (93%) 88,5 a 96,5	122/161 (70%) 61,8 a 76,6	15,1 a 32,3	<0,0001
População ITT	174/218 (80%) 73,9 a 84,9	123/222 (55%) 48,6 a 62,1	15,5 a 33,3	<0,0001

As taxas de erradicação e de resistência aos antibióticos na população PP encontram-se na Tabela 4.

**Tabela 4: Taxas de erradicação e de resistência aos antibióticos na população PP**

	<b>Terapêutica quádrupla</b>		<b>Terapêutica <i>standard</i></b>	
<b>Taxas de erradicação por resistência basal ao metronidazol</b>				
<b>Resistência basal ao metronidazol</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
<b>Erradicação</b>	38/42 (91%) 77,4 a 97,3	98/103 (95%) 89,0 a 98,4	28/41 (68%) 51,9 a 81,9	64/90 (71%) 89,0 a 98,4
<b>Taxas de erradicação por resistência basal à claritromicina</b>				
<b>Resistência basal à claritromicina</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
<b>Erradicação</b>	30/33 (91%) 75,7 a 98,1	106/112 (95%) 88,9 a 98,0	2/25 (8%) 1,0 a 26,0	90/106 (85%) 76,6 a 91,1

Na variável primária, o tratamento com a terapêutica quádrupla demonstrou não inferioridade em relação à terapêutica *standard*. Foi então usada a população ITT para testar a superioridade, tendo a terapêutica quádrupla demonstrado superioridade em relação à terapêutica *standard* ( $p < 0,0001$ ).

No baseline, a sensibilidade do *Helicobacter pylori* ao metronidazol foi semelhante nos dois grupos (quádrupla: 71% [103/145]; *standard*: 69% [90/131];  $p = 0,695$ ). A sensibilidade ao metronidazol não afetou significativamente a eficácia da terapêutica (quádrupla ou *standard*) na população per-protocolo ( $p = 0,283$ ) [Tabela 4].

No baseline, a sensibilidade do *Helicobacter pylori* à claritromicina foi semelhante nos dois grupos (quádrupla: 77% [112/145]; *standard*: 81% [106/131];  $p = 0,464$ ). Contudo, esta sensibilidade pareceu afetar significativamente a eficácia da terapêutica *standard* na população per-protocolo ( $p < 0,0001$ ) [Tabela 4].

O estudo incluiu poucos doentes com úlcera péptica. Nesta população não se observaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de erradicações entre os 2 grupos (quádrupla: 18/19 [95%]; *standard*: 15/18 [83%];  $p = 0,340$ ).

Durante o estudo, 47% dos doentes no grupo da terapêutica quádrupla e 51% no grupo da terapêutica *standard* tiveram eventos adversos. Eventos adversos graves foram observados em 5% (11/216) dos doentes no grupo da terapêutica quádrupla e em 7% (16/222) no grupo da terapêutica *standard* (outcome crítico). Saíram do estudo por eventos adversos menos de 2% dos doentes nos 2 grupos.

As concentrações plasmáticas de bismuto aumentaram no grupo da terapêutica quádrupla (45/209 [22%] doentes apresentaram concentrações plasmáticas de bismuto entre 4 e 20 µg/L, quando os valores basais eram  $< 4$  µg/L). Nenhum doente apresentou níveis tóxicos de bismuto ( $> 50$  µg/L).

#### Estudo de Laine e colaboradores (4)

O estudo Laine e colaboradores (4) é um estudo multicêntrico, que teve lugar no Canadá e nos EUA, randomizado, de fase 3, aberto, que incluiu 299 doentes com úlcera duodenal ativa ou diagnosticada nos últimos cinco anos, e com infeção documentada de *Helicobacter pylori* por teste respiratório com ureia-13C e histologia ou cultura, que foram aleatorizados para terapêutica quádrupla durante 10 dias (biscalcitrato de bismuto, metronidazol, e hidrocloreto de tetraciclina, juntamente com omeprazol) [n=138] ou terapêutica tripla (amoxicilina, claritromicina e omeprazol) [n=137] durante 10 dias.

Para serem incluídos no estudo os doentes tinham de ter uma úlcera duodenal ativa ( $\geq 3$  mm) na endoscopia do baseline ou história de úlcera duodenal nos últimos 5 anos, e apresentarem *Helicobacter pylori*. Foram excluídos doentes com tratamento prévio para o *Helicobacter pylori*, que apresentassem contra-indicações para os fármacos de estudo, que usassem continuamente drogas anti-ulcerosas (incluindo inibidores da bomba de prótons nas duas semanas prévias ao teste respiratório com ureia marcada com 13C), ou que tomassem anti-inflamatórios não esteroides.

Os doentes elegíveis realizaram um teste respiratório com ureia marcada com 13C. Todos os doentes com um teste positivo foram submetidos a uma endoscopia do trato gastrointestinal superior e quatro biópsias (duas do antro pilórico e duas do corpo gástrico). As amostras da biópsia foram submetidas a análise histológica e microbiológica. As análises microbiológicas foram feitas num laboratório central, e incluíram cultura e testes de resistência ao metronidazol e à claritromicina. A participação dos doentes estava condicionada à positividade do teste respiratório com ureia marcada com 13C, e um teste confirmatório (histologia ou cultura).

A resistência à claritromicina foi definida como uma concentração inibitória mínima (MIC) de 1,00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ou superior, resistência intermédia foi definida como uma MIC igual ou inferior a 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , e sensibilidade como uma MIC inferior a 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A resistência ao metronidazol foi definida como uma MIC maior que 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , e sensibilidade como uma MIC inferior ou igual a 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A resistência à tetraciclina foi definida como uma MIC maior ou igual a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A resistência à amoxicilina foi definida como uma MIC maior ou igual a 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

A medicação de estudo incluiu: na terapêutica quádrupla, os doentes tomavam 3 comprimidos quatro vezes por dia, durante 10 dias, de um comprimido com uma associação tripla contendo 140 mg de biscalcitrato de bismuto, 125 mg de metronidazol, e 125 mg de tetraciclina, juntamente com omeprazol 20 mg duas vezes por dia; na terapêutica tripla, os doentes tomavam, um comprimido 500 mg de claritromicina e dois comprimidos de 500 mg de amoxicilina duas vezes por dia, juntamente com uma cápsula de omeprazol 20 mg duas vezes por dia, durante 10 dias.

O outcome primário de eficácia foi a erradicação do *Helicobacter pylori*, estabelecida por dois testes respiratórios com ureia marcada com 13C, avaliados pelo menos 29 e 57 dias após o fim do tratamento. Se um dos testes era positivo foi considerado como uma falência de tratamento.

As estimativas do tamanho da amostra tiveram por base os pressupostos de uma taxa de erradicação de 90%. O estudo teve um desenho de não inferioridade tendo sido definida uma margem de não inferioridade ( $\Delta$ ) de -10%, um poder de 80%, e um alfa de 0,05. Estimou-se que seriam necessários 138 doentes por grupo, para demonstrar não inferioridade na variável de eficácia primária. Esta análise foi efetuada na população intention-to-treat modificada que excluiu os doentes que basalmente não cumpriam os critérios de elegibilidade. Não é referido como é que, na análise intention-to-treat, são tratados os dados em falta. Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% fosse superior a -10% era demonstrada a não inferioridade.

As características basais dos doentes estavam em geral equilibradas entre grupos. Vinte doentes (9%) no grupo da terapêutica quádrupla, e 29 doentes (13%) no grupo da terapêutica tripla, apresentavam história presente ou passada de úlcera péptica.

Dos 299 doentes randomizados, foram excluídos 24 doentes da análise (análise mITT) por não cumprirem os critérios de elegibilidade, pelo que a análise de eficácia incluiu 275 doentes (92%). Não existe informação sobre qual a distribuição destes 24 doentes pelos 2 grupos. Trinta e um doentes (10,4%) foram excluídos da análise per-protocolo, que incluiu 224 doentes (74,9% dos doentes aleatorizados), 120 doentes no grupo da terapêutica quádrupla e 124 doentes no grupo da terapêutica tripla.

Basalmente, obtiveram-se culturas positivas em 250 doentes (83,6% da população ITT, e 90,9% da população mITT): 40% eram resistentes ao metronidazol, 11% à claritromicina, 0,4% à amoxicilina, e 2,8% à tetraciclina.

A Tabela 5 mostra os resultados obtidos. As taxas de erradicação com terapêutica quádrupla e terapêutica tripla foram, respetivamente, de 87,7% e 83,2%, mas estas diferenças não tiveram significado estatístico.

**Tabela 5: Erradicação do *H pylori* nas populações PP e ITT**

	Terapêutica quádrupla	Terapêutica tripla	IC95% da diferença entre tratamentos	Valor de p
População mITT	121/138 (87,7%) 82,2 a 93,2	114/137 (83,2%) 77,0 a 89,5	-3,9 a 12,8	0,29
População PP	111/120 (92,5%) 87,8 a 97,2	108/124 (87,1%) 81,2 a 93,0	-2,1 a 13	0,16

Não se observaram diferenças entre grupos nas taxas de erradicação em doentes com ou sem sensibilidade ao metronidazol, e com suscetibilidade à claritromicina. Contudo, nos doentes com resistência à claritromicina a terapêutica quádrupla mostrou resultados superiores. Estes resultados estão expressos na Tabela 6.

**Tabela 6: Taxas de erradicação e de resistência aos antibióticos na população ITT**

	Terapêutica quádrupla	Terapêutica tripla	Diferença (IC95%)
Resistência basal ao metronidazol	41/51 (80%)	36/44 (82%)	-1,0% (-16,7 a 14,6)
Suscetibilidade basal ao metronidazol	68/74 (92%)	60/71 (85%)	7,3% (-3,2 a 17,8)
Resistência basal à claritromicina	10/13 (76,9%)	3/14 (21,4%)	55,5% (24,1 a 86,9)
Suscetibilidade basal à claritromicina	98/111 (88,3%)	93/101 (92,1%)	-3,8% (-11,8 a 4,2)

Durante o estudo, 58,5% dos doentes no grupo da terapêutica quádrupla e 59% no grupo da terapêutica standard tiveram eventos adversos. Eventos adversos graves foram observados em 1,4% (2/147) dos doentes no grupo da terapêutica quádrupla e em 1,3% (2/152) no grupo da terapêutica tripla. Saíram do estudo por eventos adversos 0% no grupo da terapêutica quádrupla e 0,66% (1/152) no grupo da terapêutica tripla. Queixas gastrintestinais foram os eventos adversos mais frequentes nos dois grupos.

### Meta-análise de Venerito e colaboradores (5)

Venerito e colaboradores (5) fizeram uma revisão sistemática da literatura publicada entre 1995 e Novembro de 2011 para comparar a eficácia e segurança de terapêutica quádrupla com bismuto e de terapêutica tripla como tratamento de primeira linha para a infeção por *Helicobacter pylori*. Foi também analisado o efeito da resistência aos antibióticos na eficácia do tratamento.

A pesquisa sistemática obteve 89 abstracts, tendo sido incluídos na análise 12 estudos randomizados, que incluíram 2.753 doentes. Os regimes de antibióticos de terapêutica tripla foram consistentes entre estudos (claritromicina 1.000 mg/dia + amoxicilina 2.000 mg/dia), mas variaram consideravelmente na terapêutica quádrupla (bismuto entre 240 e 1680 mg/dia + metronidazol entre 400 e 1500 mg/dia + tetraciclina entre 1500 e 2000 mg/dia).

Não foi feita qualquer avaliação da qualidade do corpo de evidência.

A meta-análise da população ITT mostrou uma taxa de erradicação com terapêutica quádrupla de 77,6% e com a terapêutica tripla de 68,9% (IC95% da diferença entre grupos -0,01 a 0,13). A meta-análise mostrou considerável heterogeneidade entre estudos ( $X^2=50,16$ ;  $p<0,00001$ ;  $I^2= 78\%$ ), e o  $I^2$  mostrou que 78% da variação observada era verdadeira.

Numa tentativa de explicar a heterogeneidade foram feitas análises de sub-grupos, que sugeriram que a duração do tratamento (7, 10 ou 14 dias) foi a variável que melhor explicou a heterogeneidade entre grupos.

Os autores fizeram então análises estratificadas por tempo de tratamento (A= 7 dias para ambos os grupos; B=10-14 dias para ambos os grupos; C=7 dias para a terapêutica tripla e 10 dias para a terapêutica quádrupla). No grupo A, não se observaram diferenças entre grupos (risk difference 0,015; IC95% -0,046 a 0,075). No grupo B, também não se observaram diferenças entre grupos (risk difference 0,034; IC95% -0,075 a 0,144), mas observou-se ainda heterogeneidade elevada que se reduziu quando os autores consideraram apenas os estudos que comparavam tratamentos com 10 dias de duração. No grupo C, a terapêutica quádrupla esteve associada a um maior número de remissões (risk difference 0,25; IC95% 0,18 a 0,32).

Foi feita uma análise de subgrupos em função da condição clínica (sintomas dispépticos, dispepsia não ulcerosa, e úlcera péptica). Na população com sintomas dispépticos (3 estudos, 740 doentes) a terapêutica quádrupla esteve associada a maior taxa de remissões (risk difference 0,165; IC95% 0,04 a 0,286), o mesmo se tendo observado na população com dispepsia não ulcerosa [3 estudos, 650 doentes] (risk difference 0,138; IC95% 0,011 a 0,265). Na população com úlcera péptica (5 estudos, 802 doentes) não se observou diferença entre grupos na taxa de remissão (risk difference -0,059; IC95% -0,148 a 0,029).

## 6. Qualidade da evidência submetida

Em relação à revisão sistemática de Venerito e colaboradores (5) não foi possível avaliar a qualidade da evidência por a meta-análise não incluir esta avaliação, e por a maior parte dos estudos incluídos na meta-análise não constarem do processo submetido pela empresa.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

## 7. Avaliação e comentários à evidência submetida

A população de doentes incluídos no estudo de Malfertheiner e colaboradores (3), submetido pela empresa, não coincide com nenhuma das populações definidas nos critérios de avaliação do INFARMED ou com a indicação aprovada da associação contendo bismuto, uma vez que não se trata de “doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori*” (nos grupos da terapêutica quádrupla e da terapêutica tripla, apenas 9% e 13%, respetivamente, apresentavam patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori*), mas de doentes com “sintomas do trato gastrointestinal superior”. De salientar, que existe alguma evidência que sugere que a taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* poderia diferir nestas diferentes sub-populações (3). A população de

doentes incluídos no estudo de Laine e colaboradores (2), submetido pela empresa, coincide com a população definida nos critérios de avaliação do INFARMED no ponto 3.1.2. (ou seja, na indicação 2).

Os comparadores selecionados pela empresa diferem dos comparadores incluídos nos critérios de avaliação do INFARMED. O estudo de Malfertheiner e colaboradores (3) compara terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias com terapêutica tripla durante 7 dias, ou seja, utilizou o mesmo comparador que o selecionado pelo INFARMED na indicação 1 (“em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori*, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%)”), mas não existe qualquer informação sobre se a população incluída no estudo provém, ou não, de áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%). Simultaneamente, no estudo de Malfertheiner e colaboradores (3), a duração de tratamento dos doentes incluídos no grupo controlo (terapêutica tripla) foi de 7 dias, inferior, portanto, à duração do tratamento no grupo da terapêutica quádrupla (10 dias). Esta duração de tratamento (7 dias) é também inferior à duração do tratamento (14 dias) do grupo controlo selecionado pelo INFARMED para a mesma indicação. O mesmo se passa em relação ao estudo de Laine e colaboradores (4), que utiliza o mesmo comparador que o selecionado nos critérios de avaliação do INFARMED na indicação 1 (“em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori*, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%)”), mas não existe qualquer informação sobre se a população incluída no estudo provém, ou não, de áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%)”.

Faz-se notar que os resultados de eficácia, em relação à variável primária, divergem nos estudos de Malfertheiner e colaboradores (3) e no de Laine e colaboradores (4). Enquanto, no primeiro estudo, a terapêutica quádrupla com bismuto foi superior à terapêutica tripla, no segundo estudo, a terapêutica quádrupla com bismuto foi não inferior à terapêutica tripla. Uma interpretação possível deste facto é que as diferenças de eficácia se devam a diferenças no tempo de tratamento no grupo controlo (terapêutica tripla) (5).

Os dois estudos submetidos pela empresa são estudos abertos, e não é descrita a forma como se procurou manter a alocação oculta para os investigadores. No estudo de Laine e colaboradores (4) a existência de inclusão incompleta pode estar associada a um risco de viés.

Em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é elevada (>15%) ou desconhecida, e as taxas de erradicação são baixas (<85%), ou em doentes com exposição recente ou repetida à claritromicina ou ao metronidazol (1-2), tem sido recomendado como tratamento de primeira linha o uso de terapêuticas quádruplas, com um inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mg duas vezes por dia), amoxicilina (1000 mg duas vezes por dia), e claritromicina (500 mg duas vezes por dia), ou um inibidor da bomba de prótons em combinação com bismuto, metronidazol e tetraciclina, durante 14 dias (1-2).

Um estudo publicado recentemente mostrou que a taxa de resistência à claritromicina nos doentes adultos em Portugal é de 31,5%. Desconhece-se se existem variações regionais. Assim, em geral, o tratamento de primeira linha em Portugal deve incluir o uso de terapêuticas quádruplas, com um inibidor da bomba de prótons (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ou esomeprazol) em combinação com metronidazol (500 mg duas vezes por dia), amoxicilina (1000 mg duas vezes por dia), e claritromicina (500 mg duas vezes por dia).

Neste contexto, e para esta avaliação, foram definidas as seguintes sub-populações e comparadores:

- Tratamento de primeira linha, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%), comparar um inibidor da bomba de prótons em combinação com bismuto, metronidazol e tetraciclina durante 14 dias, com um inibidor da bomba de prótons em combinação com amoxicilina e claritromicina durante 14 dias, ou inibidor da bomba de prótons em combinação com metronidazol e claritromicina durante 14 dias;
- Tratamento de primeira linha, em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é elevada (>15%) ou desconhecida, ou em doentes com exposição recente ou repetida à claritromicina ou ao metronidazol, comparar um inibidor da bomba de prótons em combinação com bismuto, metronidazol e tetraciclina durante 14 dias, com inibidor da bomba de prótons em combinação com e claritromicina, metronidazol, e amoxicilina durante 14 dias;
- Tratamento de segunda linha, comparar um inibidor da bomba de prótons em combinação com bismuto, metronidazol e tetraciclina durante 14 dias, com um inibidor da bomba de prótons em combinação com metronidazol e claritromicina e amoxicilina durante 14 dias, ou inibidor da bomba de prótons em combinação com amoxicilina, e levofloxacina.

A empresa submeteu dois estudos em que o PICO não corresponde ao selecionado pelo INFARMED para esta avaliação.

O estudo de Malfertheiner (3) e colaboradores é um estudo que envolveu 12 países europeus (a maioria de doentes foram recrutados na Alemanha e Polónia, Portugal não esteve incluído), randomizado, de fase 3, aberto, de não inferioridade, que incluiu 440 doentes adultos com *Helicobacter pylori* confirmado e sintomas do trato gastrointestinal superior, e que comparou a eficácia e a segurança de terapêutica quádrupla com omeprazol em combinação com um comprimido contendo subcitrato potássico de bismuto, metronidazol, e tetraciclina durante 10 dias (n=218), com omeprazol em combinação com amoxicilina e claritromicina durante 7 dias (n=222), tendo a terapêutica quádrupla demonstrado superioridade em relação à terapêutica tripla em relação à erradicação do HP (p<0,0001).

O estudo Laine (4) e colaboradores é um estudo multicêntrico, que teve lugar no Canadá e nos EUA, randomizado, de fase 3, aberto, que incluiu 299 doentes com úlcera duodenal ativa ou diagnosticada nos últimos cinco anos, e com infeção documentada de *Helicobacter pylori* por teste respiratório com

ureia-13C e histologia ou cultura, que foram aleatorizados para terapêutica quádrupla durante 10 dias (biscalcitrato de bismuto, metronidazol, e hidrocloreto de tetraciclina, juntamente com omeprazol) [n=138] ou terapêutica tripla (amoxicilina, claritromicina e omeprazol) [n=137] durante 10 dias, tendo as taxas de erradicação com terapêutica quádrupla e terapêutica tripla sido, respetivamente, de 87,8% e 83,2%, mas estas diferenças não tiveram significado estatístico. Onze por cento da população incluída no estudo apresentava resistência à claritromicina.

Os tempos de tratamento com o comparador nos dois estudos (7 e 10 dias) foram inferiores aos definidos nos critérios de avaliação do INFARMED (14 dias), e que os comparadores selecionados (terapêutica tripla) coincidiram com os selecionados pelo INFARMED para a população 1 [população em áreas onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%)]. O estudo de Laine<sup>4</sup> e colaboradores, por exemplo, comparou a terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias com terapêutica tripla durante 10 dias numa área de baixa resistência à claritromicina.

No estudo de Malfertheiner (3) e colaboradores, a empresa justifica a utilização de uma terapêutica tripla de 7 dias com o facto de refletir o tratamento padrão nos EUA à data da realização do estudo. De acordo com a empresa “o titular da AIM conduziu o estudo Malfertheiner et al., 2011 (PYLHp07-01) em 7 países Europeus para comparar o medicamento Pylera®, em associação com omeprazol, durante 10 dias versus a terapêutica Europeia recomendada de Omeprazol + Amoxicilina + Claritromicina (OAC) durante 7 dias, tendo sido discutido o desenho do estudo com várias Autoridades Competentes da UE e por um Grupo de Peritos Europeus, antes de se ter dado início ao mesmo”.

Contudo, considerou-se que à data em que decorreu a presente avaliação, e no contexto português, a comparação de terapêutica quádrupla durante 10 dias com terapêutica tripla durante 7 dias, não representa a prática clínica atual, sendo uma comparação irrelevante. Por este motivo, o estudo de Malfertheiner e colaboradores foi considerado irrelevante para a presente avaliação.

Embora o tempo de tratamento do estudo de Laine e colaboradores (10 dias) fosse inferior ao definido nos critérios de avaliação do INFARMED (14 dias), considerou-se que este estudo fornecia informação relevante para a presente avaliação. Este estudo, que comparou terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias com terapêutica tripla durante 10 dias, numa população com baixa prevalência de resistência à claritromicina (11% da população incluída no estudo apresentava resistência à claritromicina), não mostrou diferenças com significado estatístico entre os grupos em comparação.

Assim, e embora tendo presente que o estudo de Laine e colaboradores tinha um desenho de superioridade, e que o estudo foi negativo, considerou-se razoável admitir que existe comparabilidade entre a terapêutica quádrupla contendo bismuto durante 10 dias (bismuto, metronidazol, tetraciclina, omeprazol) e a terapêutica tripla durante 10 dias (amoxicilina, claritromicina, omeprazol), como terapêutica de primeira linha, na erradicação do *Helicobacter pylori*, numa população com baixa prevalência de resistência à claritromicina). Contudo, e uma vez que estes resultados se aplicam a áreas

onde a prevalência de resistência à claritromicina é baixa (<15%) e as taxas de erradicação são elevadas (>85%), é provável que não sejam generalizáveis para Portugal. Assim, e no que diz respeito a Portugal, esta conclusão estava associada a elevado grau de incerteza.

A empresa argumenta que “os dois estudos clínicos controlados acima mencionados e cronologicamente subsequentes, complementaram o pedido de AIM do medicamento Pylera® na Europa, estando ambos a suportar a indicação aprovada aplicável a todos os doentes infetados por HP com ou sem antecedentes de úlceras pépticas associadas”.

Tendo por base a evidência anteriormente submetida pela empresa, e após avaliação dos argumentos utilizados pela empresa para contestar a anterior avaliação, não se encontraram motivos para mudar o sentido dessa avaliação, mantendo a conclusão de que a terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias é comparável à terapêutica tripla durante 10 dias, no tratamento de primeira linha, para erradicação do *Helicobacter pylori*, em populações com baixa prevalência de resistência à claritromicina.

Mais tarde, a empresa submeteu evidência adicional (5), submetendo um estudo randomizado, aberto, que incluiu 1.620 doentes positivos para o *Helicobacter pylori*, e que comparou terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias (n=540), com terapêutica quádrupla sem bismuto durante 10 dias (n=540), e com terapêutica tripla durante 14 dias (n=540), numa população asiática com elevada resistência à claritromicina (160/999; 16,0%). O estudo teve um desenho de superioridade. O estudo mostrou que a frequência de erradicação foi de 90,4% (IC95% 87,6 a 92,6) com terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias, foi de 85,9% (IC95% 82,7 a 88,6) com terapêutica quádrupla sem bismuto durante 10 dias, e de 83,7% (IC95% 80,4 a 86,6) com a terapêutica tripla durante 14 dias. A terapêutica quádrupla com bismuto apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à terapêutica tripla (diferença: 6,7%; IC95% 2,7 a 10,7; p=0,001), mas não em relação à terapêutica quádrupla sem bismuto (diferença: 4,5%; IC95% 0,6 a 8,3; p=NS). A terapêutica quádrupla com bismuto esteve associada a maior número de eventos adversos (terapia tripla 47%; terapia quádrupla sem bismuto 58%; terapia quádrupla com bismuto 67%), e a maior número de interrupções de tratamento por eventos adversos (terapia tripla 4%; terapia quádrupla sem bismuto 7%; terapia quádrupla com bismuto 10%). A nova evidência foi aceite por ser considerada relevante.

Assim, após avaliar a nova evidência submetida pela empresa, considerou-se que existe demonstração de superioridade da terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias, em relação à terapêutica tripla durante 14 dias, no tratamento de primeira linha para erradicação do *Helicobacter pylori*, numa população com elevada resistência à claritromicina. Contudo, já no que diz respeito à comparação entre as opções de terapêutica quádrupla (com e sem bismuto), pelo desenho do estudo (estudo de superioridade, que foi negativo) não foi possível hierarquizar em termos de benefício as terapêuticas quádruplas entre si. Contudo, e embora tendo presente que o estudo de Liou J-M e colaboradores tinha um desenho de superioridade, e que o estudo foi negativo, considerou-se razoável admitir que existe comparabilidade entre a terapêutica quádrupla contendo bismuto durante 10 dias (bismuto,

metronidazol, tetraciclina, omeprazol) e a terapêutica quádrupla sem bismuto (inibidor da bomba de prótons em combinação com e claritromicina, metronidazol, e amoxicilina) durante 10 dias, numa população asiática com prevalência elevada de resistência à claritromicina. Assim, e no que diz respeito a Portugal, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza.

## 8. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que existe demonstração de superioridade da terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias, em relação à terapêutica tripla durante 14 dias. Já no que diz respeito à comparação entre as opções de terapêutica quádrupla (com e sem bismuto), pelo desenho do estudo (estudo de superioridade, que foi negativo) não foi possível hierarquizar em termos de benefício as terapêuticas quádruplas entre si. Contudo, embora tendo presente que o estudo de Liou J-M e colaboradores teve um desenho de superioridade, e que o estudo foi negativo, considerou-se razoável admitir que existe sugestão de comparabilidade entre a terapêutica quádrupla contendo bismuto durante 10 dias e a terapêutica quádrupla sem bismuto, no tratamento de primeira linha para erradicação do *Helicobacter pylori*, numa população asiática com elevada resistência à claritromicina. Assim, e no que diz respeito a Portugal, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza.

- Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:
  - Um estudo randomizado, aberto, que incluiu 1.620 doentes positivos para o *Helicobacter pylori*, e que comparou terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias, com terapêutica quádrupla sem bismuto durante 10 dias, e com terapêutica tripla durante 14 dias, numa população asiática com elevada resistência à claritromicina, mostrou que a terapêutica quádrupla com bismuto durante 10 dias é superior em relação à terapêutica tripla durante 14 dias, como tratamento de primeira linha, na erradicação do *Helicobacter pylori*. A terapêutica quádrupla com bismuto apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à terapêutica tripla (diferença: 6,7%; IC95% 2,7 a 10,7; p=0,001), mas não em relação à terapêutica quádrupla sem bismuto (diferença: 4,5%; IC95% 0,6 a 8,3; p=NS).

Embora a terapêutica quádrupla com bismuto esteja associada a maior número de eventos adversos que a terapêutica quádrupla sem bismuto ou que a terapêutica tripla, apresentou toxicidade aceitável.

## 9. Avaliação económica

Foi analisado um estudo de avaliação económica da utilização do Pylera (Subcitrato de bismuto potássico + Metronidazol + Tetraciclina) em combinação com Lansoprazol durante 10 dias, em comparação com a combinação tripla Claritromicina + Amoxicilina + Lansoprazol durante 14 dias, em doentes infetados por helicobacter pylori (HP).

A análise foi suportada por um modelo de árvore de decisão e de Markov. A árvore de decisão pretende capturar os efeitos de curto prazo, enquanto para determinar os efeitos de longo prazo foi efetuado um modelo de Markov com 11 estádios. Relativamente à árvore de decisão, em ambas as alternativas terapêuticas, dois eventos poderiam ocorrer: 1) ocorrência de eventos adversos graves e, consequentemente, não erradicação de HP; 2) não ocorrência de eventos adversos graves. Após o tratamento de primeira linha, para ambas as alternativas, e no caso da não ocorrência de eventos adversos graves, dois eventos poderiam ocorrer: 1) erradicação de HP; 2) não erradicação de HP. Estes dois eventos determinaram o final da avaliação do curto prazo. As probabilidades de erradicação resultaram do estudo de Liou et al. (2016), que avaliou uma população com elevada resistência à Claritromicina. As probabilidades de ocorrência de eventos adversos graves foram obtidas através do estudo de Malferttheiner et al. (2011).

A árvore de decisão permitiu distribuir posteriormente os doentes pelos 11 estádios do Modelo de Markov. O horizonte temporal considerado na análise foi igual à esperança de vida dos doentes.

O relatório económico escolhe como comparador a combinação tripla: Claritromicina, Amoxicilina e Lansoprazol. Tanto no comparador como na intervenção, não foi considerada a substância Omeprazol como inibidor, mas sim o Lansoprazol, ainda que na indicação aprovada esteja referida a utilização do Pylera com o Omeprazol. A empresa justificou que a CATS reconheceu a superioridade do Pylera na subpopulação de doentes incluída no estudo de Liou et al (2016), que considerava os doentes com elevada resistência à Claritromicina. Desta forma, o estudo de avaliação económica apenas considerou a população de doentes e o comparador incluídos neste estudo, pois era esta a única população considerada relevante para avaliar a superioridade do fármaco em estudo.

Os dados de qualidade de vida foram baseados nas respostas dadas ao questionário EQ-5D-5L, com tarifas da população espanhola.

Considerou-se que o Pylera não é custo-efetivo no contexto português, estando o custo-efetividade marcado por uma forte incerteza devido à extrapolação de resultados de um ensaio clínico a 10 dias para vidas inteiras. Assim, considera que o financiamento apenas se justificará mediante uma redução substancial do preço do medicamento. No seguimento desta recomendação, prosseguiu-se para negociação com a empresa.

Pylera (subcitrate de bismuto potássico + metronidazol + tetraciclina)

Considerando o resultado da avaliação farmacoterapêutica de comparabilidade entre a associação quadrupla com bismuto (Pylera em associação com Omeprazol durante 10 dias) e a associação quadrupla sem bismuto (Omeprazol + Amoxicilina + Claritromicina + Metronidazol durante 10 dias) na totalidade da indicação terapêutica submetida a avaliação, procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as referidas alternativas terapêuticas.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Pylera em associação com Omeprazol não é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

Não foi possível, portanto, chegar a acordo com o Titular de AIM quanto às condições de financiamento, tendo sido proferida decisão de indeferimento, tendo como fundamento o incumprimento dos critérios definidos do artigo 14.º, n.º 1, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua atual redação.

## 10. Conclusões

O pedido de comparticipação do medicamento Pylera (subcitrate de bismuto potássico + Metronidazol + Tetraciclina) na indicação em associação com o omeprazol, Pylera está indicado para a erradicação do *Helicobacter pylori* e para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas em doentes com patologia ativa ou antecedentes de úlceras associadas ao *H. pylori* não cumpriu com o estipulado no artigo 14º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, pelo que foi indeferido.

## 12. Referências bibliográficas

1. Crowe SE et al. Treatment regimens for *Helicobacter pylori*. UpToDate. Acessível em [https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori/print?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori/print?source=see_link)
2. Fallone CA et al. Consensus statement. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69
3. Malfertheiner P et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913
4. Laine L et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicentre, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-567
5. Venerito M et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013;88:33-45
6. Gené E et al. Triple vs. Quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1137-1143
7. Ford AC et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361-7370
8. Fishbach L et al. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-357
9. Liou, Jyh-Ming, et al. "Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial." *The Lancet* 388.10058 (2016): 2355-2365