

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego
Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*)
w leczeniu stanów
zewnątrzwydzielniczej
niewydolności trzustki

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	12
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	12
1.2. Pytanie kliniczne	13
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	13
1.4. Metody identyfikacji badań.....	15
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	15
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	16
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	17
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	18
1.6. Ocena jakości danych	18
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	18
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	19
1.7. Analiza ilościowa	20
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	20
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	20
1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń.....	20
1.8. Metaanaliza statystyczna	20
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	20
1.8.2. Analiza heterogeniczności	21
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	21
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	22
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3. Analiza efektywności klinicznej pankreatyny w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.....	24
3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	25
3.2. Skuteczność kliniczna	26
3.3. Bezpieczeństwo	34
4. Analiza efektywności praktycznej pankreatyny w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.....	38
4.1. Skuteczność praktyczna.....	39
4.2. Bezpieczeństwo	40
5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	41
5.1. Cel.....	41
5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	41

5.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lipancrea® 16 000	42
5.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL.....	43
6.	Wnioski.....	44
6.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej i praktycznej	44
6.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	46
7.	Ograniczenia	48
8.	Dyskusja	49
8.1.	Wyszukiwanie.....	49
8.2.	Wybór komparatora.....	49
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna	50
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna	51
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	52
9.	Załączniki	53
9.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	53
9.2.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.....	59
9.3.	Charakterystyka badań dodatkowych – analiza efektywności praktycznej	75
9.4.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	76
9.5.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	77
9.6.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	78
9.1.	Formularze ekstrakcji danych.....	83
9.1.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....</i>	<i>83</i>
9.1.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....</i>	<i>84</i>
9.1.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....</i>	<i>85</i>
9.1.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....</i>	<i>85</i>
9.1.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i>	<i>86</i>
9.1.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i>	<i>86</i>
10.	Piśmiennictwo	88
11.	Spis tabel	92
12.	Spis Wykresów.....	94

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Dyskusja i ograniczenia • Ocena wiarygodności badań • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych • Korekta językowa • Dyskusja wyników i wnioski • Poszerzona analiza skuteczności praktycznej • Streszczenie
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Ocena wiarygodności badań • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Poszerzona analiza skuteczności praktycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koncepcja analizy • Koordynator prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: lipiec 2017 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AMSTAR	ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CFA	Współczynnik wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CNA	Współczynnik wchłaniania białka/azotu (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EPI	Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (ang. <i>exocrine pancreatic insufficiency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GIQLI	Kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego (ang. <i>Gastrointestinal Quality of Life Index</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PZT	Przewlekłe zapalenie trzustki
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SAE	Poważne działania niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*) z brakiem aktywnego leczenia/placebo w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency, EPI*), spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000 wskazaniami do stosowania leku są stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, mukowiscydozą bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

[Redacted text block]

[Redacted text block], w niniejszej analizie populację docelową stanowią chorzy ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi:

- przewlekłym zapaleniem trzustki;
- resekcją żołądka;
- zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.*

Tło kliniczne

Zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency, EPI*) można zdefiniować jako zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych do poziomu poniżej progu wymaganego dla utrzymania normalnego trawienia. Niezdolność do prawidłowego trawienia składników pokarmowych z powodu niedoboru enzymów trawiennych produkowanych przez trzustkę może prowadzić do poważnych stanów niedożywienia.

Do najbardziej typowych objawów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki należą:

- ból brzucha,
- wzdęcie,
- uczucie pełności w nadbrzuszu,
- wymioty (niekiedy),
- przewlekła biegunka, zwykle o charakterze tłuszczowym, będąca wynikiem niepełnego trawienia pokarmów wskutek niedoboru enzymów trzustkowych,
- postępująca utrata masy ciała i niedożywienie.

Rozpoznanie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki ustala się na podstawie stwierdzenia powyższych objawów w wywiadzie, a także na podstawie badań czynnościowych:

- test sekretynowo-cholecystokininowy ;
- stężenie elastazy 1 w kale – 100–200 µg/g stolca w łagodnej lub umiarkowanej niewydolności zewnątrzwydzielniczej, <100 µg/g w ciężkiej niewydolności.

Choroby trzustki, w szczególności ostre i przewlekłe jej zapalenie oraz rak tego narządu, znacząco obniżają jakość życia pacjentów poprzez uporczywe dolegliwości bólowe, częste hospitalizacje, a co za tym idzie – uniemożliwiają normalne funkcjonowanie chorego. We wszystkich tych schorzeniach długi czas hospitalizacji, wysokie koszty leczenia wiążą się często z koniecznością wielokrotnych interwencji chirurgicznych i stosowania farmakoterapii.

W związku z powyższym można stwierdzić, że **obecnie brak dostępnych opcji terapeutycznych refundowanych ze środków publicznych nie zaspokaja potrzeb dotyczących jakości życia pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii pankreatyną.**

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie wyszukiwania odnaleziono cztery randomizowane badania bezpośrednio porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (pankreatyny) z wybranym komparatorem (placebo) we wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki (*Malesci 1995, O'Keefe 2001, Safdi 2006, Thorat 2012*); jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną porównujące pankreatynę z placebo we wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka (*Armbrecht 1988*), oraz jedno randomizowane badanie porównujące pankreatynę z placebo we wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową (*Bruno 1998*).

W niniejszej analizie klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy danych z uwagi na różnice metodologiczne i brak wspólnych punktów końcowych dla badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania systematycznego.

Dodatkowo odnaleziono jedno obserwacyjne badanie kohortowe *D'Haese 2014* uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej pankreatyny stosowanej w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa w oparciu o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Analiza efektywności klinicznej

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z prób klinicznych dotyczących populacji pacjentów leczonych z powodu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, wykazały istotne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami na korzyść pankreatyny pod względem takich punktów końcowych jak zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) po 7 i 14 dniach terapii (w badaniach *Thorat 2012, O'Keefe 2001* oraz *Safdi*

2006), zmiana zawartości tłuszczu w stolcu po 7 i 14 dniach terapii (w badaniach *Thorat 2012* oraz *Safdi 2006*) a także zmiana masy stolca po 7 dniach leczenia (w badaniu *Thorat 2012*). Ponadto, w badaniu *Safdi 2006* odnotowano istotną statystycznie poprawę pod względem zmiany częstości wypróżnień oraz poprawę konsystencji stolca wśród pacjentów stosujących pankreatynę po 14 dniach terapii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych pankreatyną i przyjmujących placebo pod względem zmiany współczynnika wchłaniania białka CNA (na podstawie badań *Thorat 2012* oraz *O'Keefe 2001*), zmiany zawartości azotu w stolcu (na podstawie badania *Thorat 2012*), zmiany masy ciała oraz BMI (na podstawie badania *Thorat 2012*) oraz zmiany wyniku w skali CGIDS, zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza (na podstawie badania *Safdi 2006*). Ocena redukcji dolegliwości bólowych pod wpływem 4-miesięcznej terapii pankreatyną wśród pacjentów z PZT w badaniu *Malesci 1995* również nie wykazała istotnych różnic na korzyść pankreatyny. Oceniane w badaniu *Thorat 2012* odsetki pacjentów, u których nasilenie wzdęć oraz bólu brzucha miało stopień ciężki/ umiarkowany/ łagodny bądź objawy te nie występowały w ogóle, również nie różniły się znacząco pomiędzy analizowanymi grupami.

Autorzy badania *Malesci 1995* nie wykazali istotnych statystycznie różnic w efektywności leczenia pankreatyną względem placebo ocenianej pod względem punktów końcowych związanych z dolegliwościami bólowymi. W badaniu tym wystąpiła natomiast statystycznie istotna zależność czasu trwania dolegliwości bólowych od czasu uczestnictwa w badaniach, co może sugerować, że czas terapii ma istotny wpływ na efektywność leczenia, a długotrwała i regularna terapia pankreatyną może przynosić korzyści w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

Tolerancja i profil bezpieczeństwa pankreatyny na podstawie włączonych do raportu badań została oceniona jako bardzo dobra. Ogółem, działania niepożądane wystąpiły u 35,3% pacjentów stosujących pankreatynę oraz u 25% pacjentów przyjmujących placebo w badaniu *Thorat 2012*, oraz u 23,1% pacjentów stosujących pankreatynę i 35,7% pacjentów z grupy placebo w badaniu *Safdi 2006* (różnice nieistotne statystycznie). Żadne z działań niepożądanych nie doprowadziło do przerwania terapii. Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Tylko w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie stosującej pankreatynę w porównaniu z grupą placebo (na podstawie badania *Thorat 2012*).

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno obserwacyjne badanie kohortowe *D'Haese 2014* uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej pankreatyny stosowanej w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki.

Analiza efektywności praktycznej dla pankreatyny, przeprowadzona na podstawie badania *D'Haese 2014* zademonstrowała dowody potwierdzające wysoką skuteczność terapii enzymami z trzustki wieprzowej wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki. Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *D'Haese 2014*, częstość występowania kardynalnych objawów związanych z zaburzeniami trawienia i wchłaniania w przebiegu EPI – czyli biegunki tłuszczowej oraz utraty masy ciała – zostały istotnie zredukowane w obydwu analizowanych kohortach (po 6 i 12 miesiącach leczenia pankreatyną względem stanu początkowego). Poprawa była obserwowana zarówno wśród pacjentów, którzy przed rozpoczęciem okresu obserwacji stosowali już suplementację enzymami trzustkowymi (kohorta 1), jak również u pacjentów nowo zdiagnozowanych, którzy nie stosowali wcześniej leczenia (kohorta 2). Również częstość występowania takich objawów, jak nawracający ból, nudności oraz wymioty została istotnie zmniejszona po 6 i 12 miesiącach leczenia pankreatyną w obydwu kohortach. Leczenie pankreatyną nie zmniejszało częstości występowania wzdęć i niestrawności wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki. Ponadto wykazano, że leczenie pankreatyną istotnie statystycznie poprawia jakość życia chorych, zarówno pod względem wyniku ogólnego GIQLI, jak i poszczególnych subskali kwestionariusza.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż badanie *D'Haese 2014* zostało przeprowadzone w długim okresie obserwacji (12 miesięcy), w dużej populacji pacjentów (N=294), co znacząco podnosi jego wartość dla niniejszej analizy, stanowiąc podstawę do wnioskowania na temat korzyści z leczenia prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Co więcej, fakt iż tak dobra skuteczność 12-miesięcznej terapii była obserwowana u pacjentów, którzy już wcześniej przyjmowali preparaty pankreatyny, może wskazywać na szczególną potrzebę prowadzenia długotrwałych i ciągłych terapii pankreatyną wśród pacjentów z EPI, jednocześnie uzasadniając brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pankreatyną a placebo dla niektórych ocenianych punktów końcowych w badaniach o krótkim okresie obserwacji (kilka tygodni).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

W badaniu *D'Haese 2014* wykazano bardzo dobry profil bezpieczeństwa pankreatyny. W okresie 12 miesięcy leczenia, wśród 294 pacjentów odnotowano zaledwie 4 zdarzenia niepożądane, które zaklasyfikowano jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest pankreatyna (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000) w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową potwierdziła, że preparat ten jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym dla pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000, najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym podczas terapii pankreatyną jest ból brzucha (występowanie częste tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków). Pozostałe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i są to: nudności i wymioty, biegunka, zaparcia i inne nieprawidłowości stolca, a także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, takie jak skórne reakcje alergiczne i świąd skóry.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (pankreatyny).

Wnioski

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (substancja czynna: pankreatyna) stosowanego w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano placebo. Wybór ten podyktowany został aktualną praktyką kliniczną w tym wskazaniu w Polsce.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000 wskazaniami do stosowania leku są stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, mukowiscydozą bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

[Redacted text block]

[Redacted text block], w niniejszej analizie populację docelową stanowią chorzy ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi:

- przewlekłym zapaleniem trzustki;
- resekcją żołądka;
- zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono łącznie sześć badań bezpośrednio porównujących skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (pankreatyny) z wybranym komparatorem (placebo), z których cztery dotyczyły populacji pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, jedno populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka oraz

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

jedno populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Dodatkowo odnaleziono 1 badanie włączone do oceny efektywności praktycznej pankreatyny.

W niniejszej analizie klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy danych z uwagi na różnice metodologiczne i brak wspólnych punktów końcowych dla badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania systematycznego.

Oszacowania przeprowadzone w ramach oceny efektywności klinicznej wykazały istotne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami na korzyść pankreatyny pod względem takich punktów końcowych jak zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA), zmiana zawartości tłuszczu w stolcu, a także zmiana masy stolca. Ponadto, w jednym z badań odnotowano istotną statystycznie poprawę pod względem zmiany częstości wypróżnień oraz poprawę konsystencji stolca wśród pacjentów stosujących pankreatynę. Analiza efektywności praktycznej dla pankreatyny zademonstrowała dowody potwierdzające wysoką skuteczność terapii enzymami z trzustki wieprzowej wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wykazała, że produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 stosowany w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym przez pacjentów.

Podsumowując, wyniki badań wskazują, że pankreatyna jest lekiem skutecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanych populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [9] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [11]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [14];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [24].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [12].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*) z brakiem aktywnego leczenia/placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency*, EPI), spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową u osób dorosłych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja pacjentów z objawami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.	Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	Pankreatyna (<i>Pancreatinum</i>) występująca w postaci kapsułek zawierających peletki, minisfery lub minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego, stosowana doustnie	Inna substancja czynna, inna forma leku, inny schemat podawania, dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory	Brak aktywnego leczenia/placebo	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) względem wartości początkowej; ➤ zmiana współczynnika wchłaniania azotu (CNA) względem wartości początkowej; ➤ zmiana zawartości tłuszczu w stolcu; ➤ zmiana częstości wypróżnień; ➤ zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>clinical global impression</i>, CGI); ➤ zmiana częstości występowania biegunki, wzdęć, nudności; ➤ zmiana nasilenia bólu brzucha i częstości występowania bólu brzucha; ➤ zmiana masy ciała oraz zmiana współczynnika BMI; ➤ zmiana masy wydalanego stolca oraz jego konsystencji; ➤ zmiana spożycia kalorii, białka, tłuszczu i węglowodanów, ➤ zmiana jakości życia oceniana w skali specyficznej dla pacjentów z poszczególnych subpopulacji <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); ➤ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, jednoramienne (w przypadku braku badań z randomizacją)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Okres leczenia <7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <7 dni); ➤ Badania wtórne, ➤ Badania przedkliniczne, ➤ Liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów);

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacja pełnotekstowa; ➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania nieopublikowane; ➤ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej – badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, jednak w istotny sposób przedstawiające punkty końcowe dla bezpośredniego porównania analizowanych interwencji;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - opublikowane badania RCT – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych [9] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci pankreatyny podawanej drogą doustną.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 1 czerwca 2017 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (█). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (IP).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono - przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);

- URPLWMIpB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 1 czerwca 2017 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (██████). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (IP). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [12].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: pancreatin.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 53 i 56 rekordów, jednak tylko 4 z nich spełniały wstępnie predefiniowane kryteria włączenia do analizy oparte o schemat PICOS i zostały scharakteryzowane w Załączniku niniejszego raportu (9.4).

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań nieopublikowanych”.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [14]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [9]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [15, 16]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [9].

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku 9.6.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [9].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [14, 25, 26, 27]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [14, 25]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [28].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [14], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [14].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [14]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie

uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [14] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [14]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [14]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [14].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [14]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE oraz Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*).

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających kryteriom założonym w ramach niniejszego raportu (odnaleziono przeglądy systematyczne oceniające skuteczność terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi podawanymi w inaczej zdefiniowanej populacji bądź w innej formie).

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PANKREATYNY W PORÓWNANIU Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTÓW Z ZEWNĄTRZWYDELNICZĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ TRZUSTKI

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano następujące badania kliniczne porównujące ocenianą interwencję (pankreatynę) z komparatorem (placebo):

1. We wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki:
 - *Malesci 1995* [1],
 - *O'Keefe 2001* [2],
 - *Safdi 2006* [3],
 - *Thorat 2012* [4]
2. We wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka:
 - *Armbrecht 1988* [5],
3. We wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową:
 - *Bruno 1998* [6],

Pięć z odnalezionych badań (*Malesci 1995*, *O'Keefe 2001*, *Safdi 2006*, *Thorat 2012*, *Bruno 1998*) było badaniami z randomizacją (RCT), w których zastosowano podwójne zaślepienie (typ IIA), natomiast badanie *Armbrecht 1988* było badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną, podwójnie zaślepionym, przeprowadzonym w układzie grup naprzemiennych (typ IVC).

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Malesci 1995* odnoszą się do 4 miesięcy leczenia, natomiast w badaniu *Bruno 1998* – do okresu 8 tygodni leczenia, w badaniach *O'Keefe 2001* i *Safdi 2006* – do 2 tygodni leczenia oraz w badaniu *Thorat 2012* i *Armbrecht 1988* – jednego tygodnia leczenia.

Badania *Malesci 1995* i *Armbrecht 1988* zostały przeprowadzone w układzie grup naprzemiennych, natomiast badania *O'Keefe 2001*, *Safdi 2006*, *Thorat 2012* oraz *Bruno 1998* w układzie grup równoległych. Wszystkie badania były zbliżone pod względem liczebności populacji (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów w każdym ramieniu). Wyniki dla badania *Thorat 2012* przedstawiono dla populacji FAS – ang. *full analysis sample* (utracono jednego pacjenta z grupy placebo, stąd zachowanie podejścia ITT nie było możliwe; nie mniej jednak oszacowania dla populacji FAS oceniono na wysoce wiarygodne) oraz dla populacji PP – ang. *per protocol*. W badaniach *O'Keefe 2001*, *Safdi 2006* i *Bruno 1998* przedstawiono wyniki w populacji ITT (dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji). Natomiast w badaniu *Malesci 1995* nie zachowano podejścia ITT w prezentacji wyników badania (wyniki przedstawiono w populacji pacjentów którzy ukończyli badanie).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach stosowano dawkę pankreatyny (w przeliczeniu na liczbę jednostek aktywnej lipazy) dostosowaną do aktualnej diety pacjenta (większa dawka pankreatyny do posiłków głównych, mniejsza do przekąsek). W badaniu *Malesci 1995* dawka dobową wynosiła około 208 000 jednostek lipazy, w badaniach *O'Keefe 2001* i *Safdi 2006* – około 160 000 jednostek lipazy, w badaniu *Thorat 2012* – od 240 000 do 360 000 jednostek lipazy, w badaniu *Armbrecht 1988* – około 120 000 jednostek lipazy, a w badaniu *Bruno 1998* – około 225 000 jednostek lipazy na dobę.

W tekście publikacji *O'Keefe 2001*, pomimo, iż badanie przeprowadzono w układzie dwóch grup równoległych, wyniki dla większości punktów końcowych przedstawiono i opisano dla grupy pacjentów leczonych pankreatyną względem stanu początkowego (*baseline*). Wyników tych nie prezentowano w ramach niniejszego raportu HTA. Natomiast wyniki porównania pankreatyny względem placebo zaprezentowano dla dwóch z opisywanych punktów końcowych (CFA oraz CNA), i zostały one przedstawione w formie wykresów. Dla tych punktów końcowych odczytano dane i przeprowadzono odpowiednie obliczenia a następnie przedstawiono wyniki w ramach niniejszego raportu HTA.

Szczegółowe charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.2).

3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Dla wskazań: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka oraz stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową odnaleziono po jednym badaniu spełniającym kryteria włączenia do raportu. W związku z tym nie przeprowadzono analizy heterogeniczności dla tych badań.

Przeprowadzona analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej dla 4 badań zidentyfikowanych we wskazaniu: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki wykazała istotne różnice w dawkowaniu pankreatyny (sumaryczne dawki dobowe w przeliczeniu na jednostki lipazy) pomiędzy badaniami *O'Keefe 2001* i *Safdi 2006* (około 160 000 jednostek lipazy/dobę), a badaniem *Malesci 1995* (około 208 000 jednostek lipazy/dobę) i badaniem *Thorat 2012* (240 000-360 000 jednostek lipazy/dobę).

Natomiast w przypadku badań *O'Keefe 2001* i *Safdi 2006* stwierdzono istotne różnice pod względem populacji pacjentów włączonych do obydwu badań: w badaniu *O'Keefe 2001* aż 62% pacjentów miało współistniejącą cukrzycę w wywiadzie, podczas gdy w badaniu *Safdi 2006* nie odnotowano informacji na ten temat. Współistniejący stan kliniczny może mieć wpływ na przebieg i wyniki badania, stąd nie zdecydowano się na przeprowadzenie agregacji danych dla tych dwóch badań.

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami *Malesci 1995*, *O'Keefe 2001*, *Safdi 2006* oraz *Thorat 2012*, a tym samym niemożliwe było przeprowadzenie procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne włączone do analizy głównej cechowały się umiarkowanym ryzykiem błędu (badania o średniej wiarygodności: *Safdi 2006*, *Thorat 2012*, *Bruno 1998*) lub wysokim ryzykiem błędu (badania o niskiej wiarygodności: *Malesci 1995*, *O'Keefe 2001*).

3.2. Skuteczność kliniczna

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności pankreatyny w porównaniu z placebo w analizowanych wskazaniach.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania pankreatyna vs placebo w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość <i>baseline</i> średnia (SD/SE [§])	Wartość końcowa, średnia (SD/SE [§])	Zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SD/SE [§])*	MD (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA)	Thorat 2012	Pankreatyna	32	7 dni	66,5 (14,1)	86,1 (7,5)	19,6 (2,1 [§])	13,7 (7,01; 20,38)	<0,001
		Placebo	24		67,0 (14,0)	72,9 (11,5)	5,9 (2,6 [§])		
	O'Keefe 2001	Pankreatyna	15	14 dni	54,0 (9,7 [§])	80,8 (3,8 [§])	26,80 (8,47)	29,10 (7,57; 50,63)	0,008
		Placebo	14		60,3 (8,0 [§]) ^{^^}	58,0 (5,0 [§]) ^{^^}	-2,30 (7,00)		
	Safdi 2006	Pankreatyna	12		49,9 (8,8 [§])	86,6 (2,7 [§])	36,70 (7,81)	24,60 (7,23; 42,00)	0,005
		Placebo	14		55,9 (3,6 [§])	68,0 (4,6 [§])	12,10 (4,19)		
Zmiana współczynnika wchłaniania białka (CNA)	Thorat 2012	Pankreatyna	32	7 dni	78,8 (10,0)	83,3 (6,9)	4,5 (1,6 [§])	2,50 (0,25; -1,73)	0,246
		Placebo	24		79,7 (7,2)	81,7 (7,3)	2,0 (1,5 [§])		
	O'Keefe 2001	Pankreatyna	15	14 dni	80,5 (3,4 [§])	86,8 (2,2 [§])	6,30 (2,99 [§])	4,50 (-3,83; 12,83)	0,290
		Placebo	14		86,2 (3,4 [§])	88,0 (2,4 [§]) ^{^^}	1,80 (3,03 [§])		
Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu	Thorat 2012	Pankreatyna	32	7 dni	37,3 (17,0)	16,2 (9,6)	-21,1 (2,6 [§])	-15,8 (-23,50; -8,10)	<0,001
		Placebo	24		35,3 (14,9)	30,0 (13,8)	5,3 (2,9 [§])		
	Safdi 2006	Pankreatyna	12	14 dni	75,1 (18,4 [§])	18,6 (4,0 [§])	-56,50 (16,76)	-45,20 (-82,05; -8,35)	0,016
		Placebo	14		63,1 (7,2 [§])	51,8 (9,4 [§])	-11,30 (8,52)		
Zmiana zawartości azotu w stolcu		Pankreatyna	32		2,0 (0,5)	1,7 (0,3)	-0,3 (0,08 [§])	-0,20 (-0,42; 0,02)	0,075
		Placebo	24		2,0 (0,4)	1,9 (0,4)	-0,1 (0,08 [§])		
Zmiana masy stolca	Thorat 2012	Pankreatyna	31	7 dni	714,0 (284,0)	423,0 (208,0)	-291,0 (45,7 [§])	-178,0 (-296,7; -59,30)	0,003
		Placebo	27		678,0 (200,0)	565,0 (212,0)	-113,0 (39,7 [§])		
Zmiana częstości wypróżnień		Pankreatyna	34		2,9 (1,7)	2,6 (2,4)	-0,30 (0,37 [§])	-0,20 (-1,03; 0,63)	0,635
		Placebo	27		2,6 (0,9)	2,5 (1,2)	-0,10 (0,21 [§])		
		Pankreatyna	13	14 dni	10,8	5,2	Nie oszacowano. Brak adekwatnych danych.		0,0015 ^{##}

	Safdi 2006	Placebo	14		14,0	14,6				
Zmiana masy ciała	Thorat 2012	Pankreatyna	34	7 dni	-	-	0,2 (1,7)	0,10 (-0,58; 0,78)	0,775	
		Placebo	27		-	-	0,1 (1,0)			
Zmiana BMI	Thorat 2012	Pankreatyna	34	7 dni	-	-	0,1 (0,6)	0,10 (-0,15; 0,35)	0,436	
		Placebo	27		-	-	0,0 (0,4)			
Długość trwania bólu (mediana i zakres wyrażona w dniach)		Pankreatyna	22		-	11* (zakres: 0-126)	Nie oszacowano. Brak adekwatnych danych.		>0,05 ^{##}	
		Placebo	22		-	10* (zakres: 0-132)				
Długość trwania bólu (mediana i zakres wyrażona w godzinach)		Pankreatyna	22		-	69* (zakres: 0-680)	Nie oszacowano. Brak adekwatnych danych.		>0,05 ^{##}	
		Placebo	22		-	71,5* (zakres: 0-602)				
Liczba długotrwałych (>12 h) napadów bólu (mediana i zakres)	Malesci 1995	Pankreatyna	22	4 m-ce	-	3* (zakres: 0-12)	Nie oszacowano. Brak adekwatnych danych.		>0,05 ^{##}	
		Placebo	22		-	1* (zakres: 0-7)				
Skumulowana punktacja bólu (mediana i zakres)		Pankreatyna	22		-	113* (zakres: 0-1005)	Nie oszacowano. Brak adekwatnych danych.		>0,05 ^{##}	
		Placebo	22		-	97,5* (zakres: 0-972)				
Popositkowa odpowiedź cholecystokininy		Pankreatyna	22		-	564 (121)	Nie oszacowano. Brak adekwatnych danych.		>0,05 ^{##}	
		Placebo	22		-	590 (120)				
Zmiana w skali CGIDS (w ocenie pacjenta)	Safdi 2006	Pankreatyna	13	14 dni	1,8 (0,2 [§])	1,5 (0,3 [§])	-0,30 (0,26)	-0,70 (-1,43; 0,03)	0,061	
		Placebo	14		1,7 (0,3 [§])	2,1 (0,2 [§])	0,40 (0,26)			
Zmiana w skali CGIDS (w ocenie lekarza)	Safdi 2006	Pankreatyna	13	14 dni	1,8 (0,2 [§])	1,5 (0,3 [§])	-0,30 (0,26)	-0,70 (-1,43; 0,03)	0,061	
		Placebo	14		1,6 (0,3 [§])	2,0 (0,2 [§])	0,40 (0,26)			
Punkt końcowy		Badanie		Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Konsystencja stolca – stolec twardy	Thorat 2012	Pankreatyna			7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540
		Placebo				27	0 (0,0) ^{^^}			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*																																																																																																																																												
Konsystencja stolca – stolec normalny	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	21 (61,8) ^{^^}	0,81 (0,28; 2,33)	-	0,692																																																																																																																																												
		Placebo		27	18 (66,7) ^{^^}				Konsystencja stolca – stolec miękki	Pankreatyna	7 dni	34	12 (35,3) ^{^^}	1,09 (0,38; 3,17)	-	0,873	Placebo	27	9 (33,3) ^{^^}	Konsystencja stolca – stolec wodnisty	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Konsystencja stolca – poprawa (stolec bardziej zwarty)	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	7 (53,8) ^{^^}	15,17 (1,51; 152,47)	3 (2; 9)	0,021	Placebo	14	1 (7,1) ^{^^}	Konsystencja stolca – brak zmian	Pankreatyna	14 dni	13	4 (30,8) ^{^^}	0,12 (0,02; 0,69)	3 (10; 2)	0,017	Placebo	14	11 (78,6) ^{^^}	Konsystencja stolca – pogorszenie (stolec mniej zwarty)	Pankreatyna	14 dni	13	2 (15,4) ^{^^}	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936	Placebo	14	2 (14,3) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - ciężkie	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)
Konsystencja stolca – stolec miękki		Pankreatyna	7 dni	34	12 (35,3) ^{^^}	1,09 (0,38; 3,17)	-	0,873																																																																																																																																												
		Placebo		27	9 (33,3) ^{^^}				Konsystencja stolca – stolec wodnisty	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Konsystencja stolca – poprawa (stolec bardziej zwarty)	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	7 (53,8) ^{^^}	15,17 (1,51; 152,47)	3 (2; 9)	0,021	Placebo	14	1 (7,1) ^{^^}		Konsystencja stolca – brak zmian	Pankreatyna	14 dni	13	4 (30,8) ^{^^}	0,12 (0,02; 0,69)	3 (10; 2)	0,017	Placebo	14	11 (78,6) ^{^^}	Konsystencja stolca – pogorszenie (stolec mniej zwarty)	Pankreatyna	14 dni	13	2 (15,4) ^{^^}	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936	Placebo	14	2 (14,3) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - ciężkie	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27		0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}				
Konsystencja stolca – stolec wodnisty		Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd																																																																																																																																												
		Placebo		27	0 (0,0) ^{^^}				Konsystencja stolca – poprawa (stolec bardziej zwarty)	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	7 (53,8) ^{^^}	15,17 (1,51; 152,47)	3 (2; 9)	0,021	Placebo	14	1 (7,1) ^{^^}		Konsystencja stolca – brak zmian	Pankreatyna	14 dni	13	4 (30,8) ^{^^}	0,12 (0,02; 0,69)	3 (10; 2)	0,017	Placebo	14		11 (78,6) ^{^^}	Konsystencja stolca – pogorszenie (stolec mniej zwarty)	Pankreatyna	14 dni	13	2 (15,4) ^{^^}	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936	Placebo	14	2 (14,3) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - ciężkie	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27		0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084		Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}													
Konsystencja stolca – poprawa (stolec bardziej zwarty)		Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	7 (53,8) ^{^^}	15,17 (1,51; 152,47)	3 (2; 9)			0,021																																																																																																																																									
			Placebo		14	1 (7,1) ^{^^}			Konsystencja stolca – brak zmian			Pankreatyna	14 dni	13	4 (30,8) ^{^^}	0,12 (0,02; 0,69)	3 (10; 2)	0,017	Placebo	14		11 (78,6) ^{^^}	Konsystencja stolca – pogorszenie (stolec mniej zwarty)	Pankreatyna	14 dni	13	2 (15,4) ^{^^}	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936	Placebo		14	2 (14,3) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - ciężkie	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27		0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084		Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)		-	0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																						
Konsystencja stolca – brak zmian			Pankreatyna	14 dni	13	4 (30,8) ^{^^}	0,12 (0,02; 0,69)	3 (10; 2)			0,017																																																																																																																																									
			Placebo		14	11 (78,6) ^{^^}			Konsystencja stolca – pogorszenie (stolec mniej zwarty)			Pankreatyna	14 dni	13	2 (15,4) ^{^^}	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936	Placebo	14		2 (14,3) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - ciężkie	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd		Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}		Nasilenie wzdęć - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084	Placebo		27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-		0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}		0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																
Konsystencja stolca – pogorszenie (stolec mniej zwarty)	Pankreatyna		14 dni	13	2 (15,4) ^{^^}	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936																																																																																																																																												
	Placebo			14	2 (14,3) ^{^^}				Nasilenie wzdęć - ciężkie		Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd	Placebo	27		0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - umiarkowane		Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne		Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548	Placebo	27		13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048		Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)		-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																												
Nasilenie wzdęć - ciężkie	Thorat 2012		Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd																																																																																																																																											
Placebo			27		0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - umiarkowane						Pankreatyna	7 dni	34	7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne	Pankreatyna		7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna		7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}		Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo		27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-		0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																																								
Nasilenie wzdęć - umiarkowane			Pankreatyna	7 dni	34		7 (20,6) ^{^^}	6,74 (0,77; 58,65)	-			0,084																																																																																																																																								
			Placebo		27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie wzdęć - łagodne			Pankreatyna			7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Brak wzdęć	Pankreatyna		7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna		7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}		Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo		27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-		0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																																																			
Nasilenie wzdęć - łagodne		Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	1,36 (0,49; 3,76)		-	0,548																																																																																																																																											
		Placebo		27	13 (48,1) ^{^^}		Brak wzdęć			Pankreatyna		7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)	5 (152; 3)	0,048	Placebo	27	13 (48,1) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - ciężkie	Pankreatyna	7 dni		34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni		34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne		Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27		7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249		Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																																																															
Brak wzdęć		Pankreatyna	7 dni	34	8 (23,5) ^{^^}	0,33 (0,11; 0,99)		5 (152; 3)	0,048																																																																																																																																											
		Placebo		27	13 (48,1) ^{^^}		Nasilenie bólu brzucha - ciężkie			Pankreatyna		7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)	-	0,540	Placebo	27	0 (0,0) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane	Pankreatyna	7 dni		34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni		34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha		Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27		19 (70,4) ^{^^}																																																																																											
Nasilenie bólu brzucha - ciężkie		Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)		-	0,540																																																																																																																																											
		Placebo		27	0 (0,0) ^{^^}		Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane			Pankreatyna		7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)	-	0,280	Placebo	27	1 (3,7) ^{^^}	Nasilenie bólu brzucha - łagodne	Pankreatyna	7 dni		34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni		34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																																																																																								
Nasilenie bólu brzucha - umiarkowane		Pankreatyna	7 dni	34	4 (11,8) ^{^^}	3,47 (0,36; 33,00)		-	0,280																																																																																																																																											
		Placebo		27	1 (3,7) ^{^^}		Nasilenie bólu brzucha - łagodne			Pankreatyna		7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)	-	0,763	Placebo	27	7 (25,9) ^{^^}	Brak bólu brzucha	Pankreatyna	7 dni		34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																																																																																																				
Nasilenie bólu brzucha - łagodne		Pankreatyna	7 dni	34	10 (29,4) ^{^^}	1,19 (0,38; 3,70)		-	0,763																																																																																																																																											
		Placebo		27	7 (25,9) ^{^^}		Brak bólu brzucha			Pankreatyna		7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249	Placebo	27	19 (70,4) ^{^^}																																																																																																																																
Brak bólu brzucha		Pankreatyna	7 dni	34	19 (55,9) ^{^^}	0,53 (0,18; 1,55)		-	0,249																																																																																																																																											
		Placebo		27	19 (70,4) ^{^^}																																																																																																																																															

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*		
Wynik w skali CGI - pacjent niezdolny do pracy z powodu objawów choroby	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0) ^{^^}	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd		
		Placebo		27	0 (0,0) ^{^^}					
Wynik w skali CGI – poważne objawy choroby		Pankreatyna		34	1 (2,9) ^{^^}	2,88 (0,10; 84,21)			-	0,540
		Placebo		27	0 (0,0) ^{^^}					
Wynik w skali CGI – umiarkowane objawy choroby		Pankreatyna		34	11 (32,3) ^{^^}	1,14 (0,38; 3,39)			-	0,820
		Placebo		27	8 (29,6) ^{^^}					
Wynik w skali CGI – łagodne objawy choroby		Pankreatyna		34	20 (58,8) ^{^^}	2,08 (0,74; 5,81)			-	0,163
		Placebo		27	11 (40,7) ^{^^}					
Wynik w skali CGI – brak objawów choroby		Pankreatyna		34	2 (5,9) ^{^^}	0,15 (0,03; 0,77)			5 (22; 3)	0,023[^]
		Placebo		27	8 (29,6) ^{^^}					
Występowanie długotrwałych napadów bólu brzucha	Malesci 1995	Pankreatyna	4 m-ce	22	14 (63,6)	1,75 (0,52; 5,84)	-	0,363		
		Placebo		22	11 (50,0)					
Ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu nawrotów ciężkiego bólu		Pankreatyna		26	2 (8)	5,41 (0,25; 118,35)			-	0,284
		Placebo		26	0 (0)					
Zużycie analgetyków		Pankreatyna		22	10 (45,4)	2,83 (0,77; 10,43)			-	0,117
		Placebo		22	5 (22,7)					

* - oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^ - pomiędzy analizowanymi grupami istniały różnice pod względem tego punktu końcowego przed rozpoczęciem badania (wartość *baseline* dla odsetka pacjentów z brakiem objawów w skali CGI była wyższa w grupie placebo i pozostała na takim samym poziomie po okresie leczenia); ^^ - dane odczytane z wykresów za pomocą narzędzia graficznego TechDig (version 2.0); ^ - wartość mediany dla ocenianego parametru; ## - istotność oceniona przez autorów badania i przepisana z publikacji źródłowej (brak odpowiednich danych liczbowych do przeprowadzenia własnych obliczeń w ramach raportu HTA); † - wartość SE; N – dla badania Thorat 2012 oznacza populację pacjentów FAS (Full Analysis Sample).;

Obliczenia przeprowadzone w oparciu o dane wyekstrahowane z publikacji źródłowych dotyczących populacji pacjentów leczonych z powodu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, wykazały istotne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami na korzyść pankreatyny pod względem takich punktów końcowych jak:

- **zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA)** - na podstawie badań:
 - *Thorat 2012* po 7 dniach leczenia (MD=13,7 (7,01; 20,38); p<0,001);
 - *O'Keefe 2001* po 14 dniach leczenia (MD=29,10 (7,57; 50,63); p=0,008);
 - *Safdi 2006* po 14 dniach leczenia (MD=24,60 (7,23; 42,00); p=0,005);

- **zmiana zawartości tłuszczu w stolcu** – na podstawie badań:
 - *Thorat 2012* po 7 dniach leczenia (MD=-15,8 (-23,50; -8,10); p<0,001);
 - *Safdi 2006* po 14 dniach leczenia (MD=-45,20 (-82,05; -8,35); p=0,016);

- **zmiana masy stolca** – na podstawie badania *Thorat 2012* po 7 dniach leczenia (MD=-178,0 (-296,7; -59,30); p=0,003).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych pankreatyną i przyjmujących placebo pod względem zmiany współczynnika wchłaniania białka CNA (na podstawie badań *Thorat 2012* oraz *O'Keefe 2001*), zmiany zawartości azotu w stolcu (na podstawie badania *Thorat 2012*), zmiany masy ciała oraz BMI (na podstawie badania *Thorat 2012*) oraz zmiany wyniku w skali CGIDS, zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza (na podstawie badania *Safdi 2006*). Ocena redukcji dolegliwości bólowych pod wpływem 4-miesięcznej terapii pankreatyną wśród pacjentów z PZT w badaniu *Malesci 1995* również nie wykazała istotnych różnic na korzyść pankreatyny. W badaniu oceniano takie punkty końcowe jak: długość trwania bólu, liczba długotrwałych (trwających powyżej 12 godzin) napadów bólu, wyniki skumulowanej punktacji bólu i dla żadnego z nich nie potwierdzono statystycznej przewagi pankreatyny nad placebo (p>0,05 zgodnie z obliczeniami przedstawionymi przez autorów publikacji; przeprowadzenie obliczeń dla powyższych punktów końcowych w ramach niniejszego raportu HTA nie było możliwe z uwagi na niewystraczającą ilość danych). Obliczenia przeprowadzono dla 3 innych punktów końcowych ocenianych w badaniu *Malesci 1995*: występowanie długotrwałych napadów bólu brzucha, zużycie analgetyków oraz ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu nawrotów ciężkiego bólu, jednakże również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pankreatyną a placebo. Oceniane w badaniu *Thorat 2012* odsetki pacjentów, u których nasilenie wzdęć oraz bólu brzucha miało stopień ciężki/ umiarkowany/ łagodny bądź objawy te nie występowały w ogóle, również nie różniły się znacząco pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne wyniki opisano również dla odsetka pacjentów u których wynik w skali CGI wskazywał na poważne/ umiarkowane/ łagodne objawy choroby. W przypadku braku objawów choroby w skali CGI wykazano przewagę na korzyść placebo – jednakże należy tu zaznaczyć, że istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały już przed rozpoczęciem badania.

W przypadku oceny niektórych punktów końcowych, rezultaty okazały się być rozbieżne w poszczególnych analizowanych badaniach. Dla punktu końcowego „**zmiana częstości wypróżnień**” wykazano **istotną statystycznie zmianę na korzyść pankreatyny (p=0,0015) w badaniu Safdi 2006** (oszacowanie autorów publikacji – brak wystarczających danych do przeprowadzenia analizy w ramach niniejszego raportu HTA), natomiast brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu *Thorat 2012*. Również pod względem zmian konsystencji stolca u pacjentów leczonych z powodu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej PZT wyniki różniły się w poszczególnych badaniach. W badaniu *Thorat 2012* nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów, u których po zakończeniu leczenia występował stolec twardy, normalny, miękki lub wodnisty. Natomiast w badaniu *Safdi 2006* wykazano **istotną statystycznie poprawę konsystencji stolca w grupie pacjentów leczonych pankreatyną** (poprawa nastąpiła u 7 z 13 pacjentów

leczonych pankreatyną w okresie 14 dni, podczas gdy w grupie pacjentów przyjmujących placebo poprawę odnotował tylko 1 z 14 pacjentów: **OR=15,2 (95%CI: 1,5; 152,5); p=0,021**).

Ze względu na brak danych liczbowych oraz brak możliwości odczytu danych z wykresu, nie przeprowadzono obliczeń dla niektórych z punktów końcowych ocenianych w badaniu *Malesci 1995*. Wyniki przedstawiono w formie opisowej, uwzględniając dane o istotności statystycznej zamieszczone przez autorów publikacji.

Autorzy badania *Malesci 1995* nie wykazali istotnych statystycznie różnic w efektywności leczenia pankreatyną względem placebo ocenianej pod względem punktów końcowych związanych z dolegliwościami bólowymi (opisanych powyżej). Wystąpiła natomiast statystycznie istotna zależność czasu trwania dolegliwości bólowych od czasu uczestnictwa w badaniach. Liczba godzin trwania bólu doświadczanego w czasie pierwszych 4 miesięcy obserwacji była istotnie wyższa od liczby godzin bólu doświadczanego w trakcie kolejnych 4 miesięcy obserwacji ($p < 0,05$) (analiza przeprowadzona bez uwzględniania sekwencji podawania interwencji, a jedynie z uwzględnieniem czasu trwania terapii). Również liczba dni bólu odczuwanego w czasie pierwszych 4 miesięcy obserwacji była istotnie wyższa od liczby dni, w których wystąpił ból w trakcie kolejnych 4 miesięcy obserwacji ($p < 0,02$) niezależnie od kolejności, w jakiej podawano pacjentom pankreatynę i placebo. Podobne rezultaty dała analiza skumulowanej punktacji bólu, której wynik był istotnie wyższy w pierwszych 4 miesiącach terapii niż w kolejnych 4 miesiącach ($p < 0,05$). Te wyniki, choć nie przedstawiają argumentów wspierających hipotezę o przewadze pankreatyny nad placebo w leczeniu bólu związanego z PZT, sugerują jednakże, że **czas terapii ma istotny wpływ na efektywność leczenia, a długotrwała i regularna terapia pankreatyną może przynosić korzyści w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki**. Co więcej, można przypuszczać, że w przedłużonym czasie badania różnice pomiędzy analizowanymi grupami mogłyby okazać się istotne statystycznie.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania pankreatyna vs placebo w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej resekcją żołądka

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SE)	Wartość końcowa, średnia (SE)	Zmiana względem baseline, średnia (SE)	Różnica pomiędzy grupami	Wartość p*
Częstość wypróżnień (w okresie 7 dni)	Armbrecht 1988	Pankreatyna	15	7 dni	-	12,2 (1,3)	-	Nie wykonano obliczeń ze względu na niedostateczną ilość danych w publikacji źródłowej	NS*
		Placebo	15		-	10,9 (1,5)	-		
Konsystencja stolca		Pankreatyna	15		-	7,6 (0,5)	-		NS*
		Placebo	15		-	9,3 (0,7)	-		
Zawartość tłuszczu w stolcu ogółem (mediana)		Pankreatyna	15		-	338 [^]	-		
		Placebo	15		-	343 [^]	-		
Nasilenie bólu brzucha		Pankreatyna	15		-	3	-		
		Placebo	15		-	3	-		
Nasilenie wymiotów		Pankreatyna	15		-	0	-		
		Placebo	15		-	0	-		
Nasilenie nudności	Pankreatyna	15	-	4	-				
	Placebo	15	-	4	-				
Nasilenie wzdęć	Pankreatyna	15	-	8	-				
	Placebo	15	-	7	-				
Nasilenie zespołu poposiłkowego (ang. dumping)	Pankreatyna	15	-	4	-				
	Placebo	15	-	2	-				

* - wartość p na podstawie obliczeń autorów publikacji źródłowej *Armbrecht 1988*; [^] - w publikacji podano wartość mediany dla parametru; NS – not significant, na podstawie publikacji *Armbrecht 1988* - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (w publikacji źródłowej nie podano dokładnej wartości p dla tych punktów końcowych)

Wyniki badania *Armbrecht 1988* zostały przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie własnych oszacowań w ramach raportu HTA. Wg autorów publikacji, 7-dniowa terapia pankreatyną istotnie poprawiała konsystencję stolca (stolec mniej luźny, p<0,05) wśród pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka. Pod względem pozostałych ocenianych punktów końcowych (częstość wypróżnień, zawartość tłuszczu w stolcu, nasilenie bólu brzucha, wymiotów, nudności i wzdęć oraz nasilenie zespołu poposiłkowego) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania pankreatyna vs placebo w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Procentowa zmiana masy ciała	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	1,2 (4,3)	4,90 (1,17; 8,63)	0,010
		Placebo	10		-	-	-3,7 (4,4)		
Zmiana masy ciała	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	0,7 (2,5)	2,90 (0,67; 5,13)	0,011
		Placebo	10		-	-	-2,2 (2,7)		
Zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	12,0 (25,0)	20,00 (-1,41; 41,41)	0,067
		Placebo	10		-	-	-8,0 (25,0)		
Zmiana częstości wypróżnień	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	-1,0 (1,9)	-1,20 (-2,48; 0,08)	0,067
		Placebo	10		-	-	0,2 (1,0)		
Spożycie energii	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	8,42 (1,88)	1,76 (0,19; 3,33)	0,028
		Placebo	10		-	-	6,66 (1,78)		
Spożycie białka	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	1,27 (0,30)	0,35 (0,12; 0,58)	0,003
		Placebo	10		-	-	0,92 (0,24)		
Spożycie tłuszczu	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	3,31 (1,07)	0,66 (-0,20; 1,52)	0,132
		Placebo	10		-	-	2,65 (0,94)		
Spożycie węglowodanów	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	-	-	3,81 (1,00)	0,71 (-0,12; 1,54)	0,095
		Placebo	10		-	-	3,10 (0,95)		
Nasilenie i częstość występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową	Bruno 1998	Pankreatyna	11	8 tygodni	Brak danych liczbowych w publikacji źródłowej. Zareportowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.				
		Placebo	10						

* - oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie wyników badania *Bruno 1998* oszacowano, że terapia pankreatyną jest istotnie bardziej skuteczna niż placebo w ocenie takich punktów końcowych jak: procentowa zmiana masy ciała (MD=4,90 (1,17; 8,63); p=0,01) i zmiana masy ciała (wyrażona w kg) (MD=2,90 (0,67; 5,13); p=0,01) a także wzrost spożycia energii (MD=1,76 (0,19; 3,33); p=0,028) i białka (MD=0,35 (0,12; 0,58); p=0,003) u pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Nie wykazano natomiast przewagi pankreatyny nad placebo pod względem takich punktów końcowych jak: zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu, zmiana częstości wypróżnień, wzrost spożycia tłuszczów i węglowodanów oraz nasilenie i częstość występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową.

3.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania pankreatyny w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki uwzględniono trzy randomizowane badania kliniczne, tj. *Safdi 2006*, *O'Keefe 2001* oraz *Thorat 2012*, przy czym w publikacji *O'Keefe 2001* uwzględniono jedynie informację o przypadkach zaburzeń równowagi glikemicznej wśród pacjentów biorących udział w badaniu (większość z pacjentów uwzględnionych w badaniu cierpiała na współistniejącą cukrzycę, stąd oceniono, że były to efekty charakterystyczne dla specyficznej populacji w jakiej przeprowadzono terapię); nie odnotowywano natomiast zdarzeń niepożądanych *sensu stricto*, i nie przeprowadzono standardowej oceny bezpieczeństwa. W badaniach *Malesci 1995*, *Armbrecht 1988* oraz *Bruno 1998* nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa analizowanych interwencji.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania pankreatyny w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu.

Tabela 5. Ocena bezpieczeństwa dla porównania pankreatyna vs placebo w w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem	<i>Thorat 2012</i>	Pankreatyna	7 dni	34	12 (35,3)	1,64 (0,54; 4,95)	-	0,383
		Placebo		28	7 (25,0)			
	<i>Safdi 2006</i>	Pankreatyna	14 dni	13	3 (23,1)	0,54 (0,10; 2,93)	-	0,475
		Placebo		14	5 (35,7)			
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) możliwie związane z zastosowanym leczeniem	<i>Thorat 2012</i>	Pankreatyna	7 dni	34	1 (2,9)	2,91 (0,10; 83,06)	-	0,533
		Placebo		28	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE – ang. <i>serious adverse events</i>) zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		Placebo		28	0 (0,0)			
	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		Placebo		14	0 (0,0)			
Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	0 (0,0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		Placebo		28	0 (0,0)			
Zaburzenia żołądkowo - jelitowe	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	9 (26,5)	9,72 (1,15; 82,32)	5 (3; 23)	0,037
		Placebo		28	1 (3,6)			
Ból brzucha	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	3 (8,8)	7,09 (0,31; 163,35)	-	0,221
		Placebo		28	0 (0,0)			
	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500
		Placebo		14	1 (7,1)			
Hiperchlorhydria	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	2 (5,9)	4,93 (0,20; 121,52)	-	0,329
		Placebo		28	0 (0,0)			
Dyskomfort w nadbrzuszu	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	2 (5,9)	4,93 (0,20; 121,52)	-	0,329
		Placebo		28	0 (0,0)			
Wymioty	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	2 (5,9)	4,93 (0,20; 121,52)	-	0,329
		Placebo		28	0 (0,0)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	2 (5,9)	0,81 (0,11; 6,17)	-	0,841
		Placebo		28	2 (7,1)			
Ból stawów	Thorat 2012	Pankreatyna	7 dni	34	2 (5,9)	4,93 (0,20; 121,52)	-	0,329
		Placebo		28	0 (0,0)			
Zaburzenia całego organizmu	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	2 (15,4)	1,09 (0,13; 9,12)	-	0,936
		Placebo		14	2 (14,3)			
Przypadkowe zranienie	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500
		Placebo		14	1 (7,1)			
Astenia	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469
		Placebo		14	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*																																																																																																																															
Ból pleców	<i>Safdi 2006</i>	Pankreatyna	14 dni	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500																																																																																																																															
		Placebo		14	1 (7,1)				Ból szyi	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Ból	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu pokarmowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	0,50 (0,04; 6,28)	-	0,591	Placebo	14	2 (14,3)	Jadłowstręt	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Żółtaczką cholestatyczną	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Nudności	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia odbytnicy	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500
Ból szyi		Pankreatyna		13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)		-		0,500																																																																																																																													
		Placebo		14	1 (7,1)				Ból		Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu pokarmowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	0,50 (0,04; 6,28)	-	0,591	Placebo	14	2 (14,3)	Jadłowstręt	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Żółtaczką cholestatyczną	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Nudności	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia odbytnicy	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)						
Ból		Pankreatyna		13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)		-		0,957																																																																																																																													
		Placebo		14	1 (7,1)				Zaburzenia układu pokarmowego		Pankreatyna	13	1 (7,7)	0,50 (0,04; 6,28)	-	0,591	Placebo	14	2 (14,3)	Jadłowstręt	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Żółtaczką cholestatyczną	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Nudności	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia odbytnicy	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																
Zaburzenia układu pokarmowego		Pankreatyna		13	1 (7,7)	0,50 (0,04; 6,28)		-		0,591																																																																																																																													
		Placebo		14	2 (14,3)				Jadłowstręt		Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Żółtaczką cholestatyczną	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Nudności	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia odbytnicy	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																										
Jadłowstręt		Pankreatyna		13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)		-		0,500																																																																																																																													
		Placebo		14	1 (7,1)				Żółtaczką cholestatyczną		Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Nudności	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia odbytnicy	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																				
Żółtaczką cholestatyczną		Pankreatyna		13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)		-		0,469																																																																																																																													
		Placebo		14	0 (0,0)				Nudności		Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia odbytnicy	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																														
Nudności		Pankreatyna		13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)		-		0,469																																																																																																																													
		Placebo		14	0 (0,0)				Zaburzenia odbytnicy		Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																								
Zaburzenia odbytnicy		Pankreatyna		13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)		-		0,500																																																																																																																													
		Placebo		14	1 (7,1)				Zaburzenia układu kostno-szkieletowego		Pankreatyna	13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)	-	0,957	Placebo	14	1 (7,1)	Ból mięśniowy	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																																		
Zaburzenia układu kostno-szkieletowego		Pankreatyna		13	1 (7,7)	1,08 (0,06; 19,31)		-		0,957																																																																																																																													
		Placebo		14	1 (7,1)				Ból mięśniowy		Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																																												
Ból mięśniowy		Pankreatyna		13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)		-		0,469																																																																																																																													
		Placebo		14	0 (0,0)				Patologiczne złamania		Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																																																						
Patologiczne złamania	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500																																																																																																																																	
	Placebo	14	1 (7,1)				Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469	Placebo	14	0 (0,0)	Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																																																																			
Zaburzenia układu nerwowego (drżenie)	Pankreatyna	13	1 (7,7)	3,32 (0,13; 85,87)	-	0,469																																																																																																																																	
	Placebo	14	0 (0,0)				Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)	Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																																																																													
Zaburzenia układu oddechowego (zapalenia oskrzeli)	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500																																																																																																																																	
	Placebo	14	1 (7,1)				Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500	Placebo	14	1 (7,1)																																																																																																																							
Zaburzenia skórne	Pankreatyna	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500																																																																																																																																	
	Placebo	14	1 (7,1)																																																																																																																																				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia układu moczowo-płciowego (stwardnienie miążdżycopochodne nerki)	Safdi 2006	Pankreatyna	14 dni	13	0 (0,0)	0,32 (0,01; 8,87)	-	0,500
		Placebo		14	1 (7,1)			

* - obliczono na podstawie dostępnych danych

Profil bezpieczeństwa pankreatyny w analizowanych badaniach można ocenić jako bardzo dobry. Tylko w przypadku jednego ocenianego punktu końcowego (**zaburzenia żołądkowo-jelitowe**) wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania zaburzeń w grupie stosującej pankreatynę w porównaniu z grupą placebo (**OR=9,72 (95% CI:1,15; 82,32); p=0,037**) (na podstawie badania *Thorat 2012*). Ogółem, działania niepożądane wystąpiły u 35,3% pacjentów stosujących pankreatynę oraz 25% pacjentów przyjmujących placebo w badaniu *Thorat 2012*, oraz u 23,1% pacjentów stosujących pankreatynę i 35,7% pacjentów z grupy placebo w badaniu *Safdi 2006* (różnice nieistotne statystycznie). Żadne z działań niepożądanych nie doprowadziło do przerwania terapii. Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE - ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań wskazują zatem, że pankreatyna jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PANKREATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ZEWNĄTRZWDZIELNICZĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ TRZUSTKI

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno kohortowe, prospektywne, obserwacyjne badanie (*D'Haese 2014*) [7], oceniające efektywność praktyczną pankreatyny w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki.

Badanie *D'Haese 2014* było badaniem kohortowym bez grupy kontrolnej placebo (porównywano w nim dwie kohorty pacjentów, z których jedna obejmowała pacjentów, którzy już wcześniej stosowali pankreatynę, natomiast w kohorcie drugiej znaleźli się pacjenci nowo-zdiagnozowani, którzy nie stosowali wcześniej terapii), jednakże z uwagi na dużą liczebność populacji analizowanej w ramach badania oraz długi czas obserwacji (12 miesięcy), zdecydowano o włączeniu badania do niniejszego raportu HTA.

Szczegółowa charakterystyka badania *D'Haese 2014* wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów, kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyką interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (9.3).

Nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej pankreatyny względem placebo w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową – tj. pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, baz danych (z uwzględnieniem rejestrów płatnika) czy też baz danych płatnika i innych podmiotów.

4.1. Skuteczność praktyczna

Wyniki z zakresu oceny skuteczności praktycznej zaczerpnięte z badania *D'Haese 2014* przedstawiono w poniższej tabeli (wszystkie wyniki zaprezentowane są w postaci średniej (SD)).

Tabela 6. Ocena skuteczności praktycznej pankreatyny w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki – na podstawie publikacji *D'Haese 2014*

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci (N=294)			Kohorta 1 (n=206)			Kohorta 2 (n=88)		
	0	6	12	0	6	12	0	6	12
Nieprawidłowe wchłanianie	286 (97,3)	255 (87,3)	247 (85,5)	199 (96,6)	178 (85,6)	170 (82,9)	87 (98,9)	77 (91,7)	77 (91,7)
Biegunka/biegunka tłuszczowa	225 (76,5)	125* (42,8)	116* (40,1)	155 (75,2)	80* (38,5)	78* (38,0)	70 (79,5)	45* (53,6)	38* (45,2)
Utrata masy ciała	116 (39,5)	55* (18,8)	50* (17,3)	83 (40,3)	40* (19,2)	35* (17,1)	33 (37,5)	15* (17,9)	15* (17,9)
Wzdęcia	217 (73,8)	186 (63,7)	181 (62,6)	152 (73,8)	126 (60,6)	124 (60,5)	65 (73,9)	60 (71,4)	57 (67,9)
Niestrawność	172 (58,5)	122 (41,8)	109 (37,7)	122 (59,2)	83 (39,9)	77 (37,6)	50 (56,8)	39 (46,4)	32 (38,1)
Nawracający ból	195 (66,3)	110* (37,7)	99* (34,3)	134 (65,0)	69* (33,2)	66* (32,2)	61 (69,3)	41* (48,8)	33* (39,3)
Nudności	171 (58,2)	114* (39,0)	96* (33,2)	115 (55,8)	78* (37,5)	64* (31,2)	56 (63,6)	36* (42,9)	32* (38,1)
Wymioty	59 (20,1)	17* (5,8)	16* (5,5)	37 (18,0)	13* (6,3)	11* (5,4)	22 (25,0)	4* (4,8)	5* (6,0)
Jakość życia (zmiany wyniku skali GIQLI i poszczególnych podskali)									
Wynik całkowity GIQLI	60,9 (16,4)	68,8* (15,6)	71,7* (15,9)	64,3 (15,3)	69,4* (15,1)	71,1* (15,9)	53,5 (16,5)	67,6* (16,8)	73,1* (15,9)
Skala objawów	62,9 (15,6)	72,2* (14,6)	74,7* (15,4)	66,7 (14,5)	72,8* (14,01)	74,2* (15,4)	54,2 (14,7)	71,0* (15,7)	75,9* (15,3)
Funkcjonowanie fizyczne	52,2 (21,3)	60,5* (20,9)	64,0* (20,2)	54,4 (21,3)	60,4* (20,6)	62,3* (20,2)	47,2 (20,6)	60,7* (21,8)	67,8* (19,7)
Funkcjonowanie społeczne	68,4 (23,2)	71,1 [^] (22,0)	74,6* (20,8)	70,5 (22,4)	71,5 (21,1)	74,7 ^{^^} (21,0)	63,6 (24,5)	70,1* (24,0)	74,2* (20,7)
Emocje	58,8 (21,3)	65,2* (19,9)	68,1* (20,4)	61,8 (19,9)	65,7 ^{^^} (19,3)	67,2* (20,4)	52,3 (23,1)	64,3* (21,2)	70,1* (20,4)
Leczenie medyczne	71,9 (25,6)	76,0 ^{^^} (24,7)	78,3* (23,8)	76,7 (24,1)	78,9 (23,0)	78,9 (23,9)	61,2 (25,7)	69,6 [^] (27,2)	76,9* (23,4)

* - statystycznie istotna różnica ($p < 0,001$) względem wartości *baseline* zgodnie z obliczeniami autorów publikacji *D'Haese 2014*;

[^] - statystycznie istotna różnica ($p < 0,05$) względem wartości *baseline* zgodnie z obliczeniami autorów publikacji *D'Haese 2014*;

^{^^} - statystycznie istotna różnica ($p < 0,01$) względem wartości *baseline* zgodnie z obliczeniami autorów publikacji *D'Haese 2014*.

Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *D'Haese 2014*, częstość występowania kardynalnych objawów związanych z zaburzeniami trawienia i wchłaniania w przebiegu EPI – czyli **biegunki tłuszczowej oraz utraty masy ciała** – zostały istotnie zredukowane w obydwu analizowanych kohortach (względem stanu początkowego) ($p < 0,001$). Również częstość występowania takich objawów, jak **nawracający ból, nudności oraz wymioty** została istotnie zmniejszona po 6 i 12 miesiącach leczenia pankreatyną w obydwu kohortach. Leczenie pankreatyną nie zmniejszało częstości występowania wzdęć i niestrawności wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki.

Wyniki oceny jakości życia pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w populacji ogólnej wykazały, że **leczenie pankreatyną istotnie statystycznie poprawia jakość życia chorych, zarówno pod względem wyniku ogólnego GIQLI, jak i poszczególnych subskali kwestionariusza** ($p < 0,001$). Analiza w obrębie kohorty 1 wykazała istotną statystycznie poprawę wyniku ogólnego GIQLI, oraz wyników dla skali objawów, skali funkcjonowania fizycznego, oraz skali emocji na poziomie $p < 0,001$ oraz dla skali funkcjonowania społecznego na poziomie $p < 0,01$ pod koniec 12-miesięcznego okresu obserwacji. Wyniki analizy dla kohorty 2 również wykazały istotną statystycznie poprawę jakości życia w ogólnej skali GIQLI oraz we wszystkich jej subskalach na poziomie $p < 0,001$.

Analiza efektywności praktycznej dla pankreatyny, przeprowadzona na podstawie badania *D'Haese 2014* zademonstrowała dowody potwierdzające wysoką skuteczność terapii enzymami z trzustki wieprzowej wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki. Warty podkreślenia jest fakt, iż badanie to zostało przeprowadzone w długim okresie obserwacji (12 miesięcy, przy czym oceny punktów końcowych dokonywano również po 6 miesiącach), w dużej populacji pacjentów ($N=294$), co znacząco podnosi jego wartość dla niniejszej analizy, stanowiąc podstawę do wnioskowania na temat korzyści z leczenia prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. **Pankreatyna istotnie redukowała częstość występowania objawów związanych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, w tym najbardziej charakterystycznymi dla tego schorzenia: biegunki tłuszczowej oraz utraty masy ciała.** Poprawa była obserwowana zarówno wśród pacjentów, którzy przed rozpoczęciem okresu obserwacji stosowali już suplementację enzymami trzustkowymi (kohorta 1), jak również u pacjentów nowo zdiagnozowanych, którzy nie stosowali wcześniej leczenia (kohorta 2). **Co więcej, fakt iż tak dobre efekty terapii były obserwowane u pacjentów, którzy już wcześniej przyjmowali preparaty pankreatyny, może wskazywać na szczególną potrzebę prowadzenia długotrwałych i ciągłych terapii pankreatyną wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, jednocześnie uzasadniając, dlaczego w badaniach o krótkim okresie obserwacji (kilka tygodni) efekty skuteczności leczenia nie są widoczne dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.**

4.2. Bezpieczeństwo

Podczas okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, w badaniu odnotowano jedynie 3 przypadki (u 4 pacjentów) wystąpienia działań niepożądanych. Trzech pacjentów zmarło w wyniku współistniejącej choroby nowotworowej, jednak te zgony zostały zaklasyfikowane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Ponadto, u jednego z tych pacjentów wystąpiły objawy ciężkiego działania niepożądanego w postaci bólu nadbrzusza związanego z przewlekłym zapaleniem trzustki. Również ten epizod zaklasyfikowany został jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem.

5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest pankreatyna (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Lipancrea® 16 000 w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 12.07.2017, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Lipancrea® 16 000 (lub innych produktów leczniczych zawierających pankreatynę w postaci kapsułek zawierających peletki, minisfery lub minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego w przypadku braku danych dla produktu Lipancrea® 16 000).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Lipancrea® 16 000, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000 [18].

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lipancrea® 16 000

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000 [18].

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądany podczas terapii pankreatyną jest ból brzucha ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Pozostałe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [18]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha (ICD10: R10)		+			
	Nudności i wymioty (ICD10: R11)			+		
	Biegunka (ICD10: K52.9)			+		
	Zaparcia (ICD10: K59.0)			+		
	Nieprawidłowe stolce (ICD10: R19.5)			+		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Skórne reakcje alergiczne (ICD10: L27.0-L27.1)			+		
	Świąd skóry (ICD10: L29)					+

Zwężenie odcinka krętniczko-kątniczego oraz okrężnicy wstępującej (kolonopatia włókniejąca), a także zapalenie jelita grubego było opisywane u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym trzustki (mukowiscydozą) przyjmujących duże dawki produktów pankreatyny. Badania kliniczno-kontrolne nie wykazały dowodów świadczących o związku przyczynowym między stosowaniem lipazy, a występowaniem kolonopatii włókniejącej.

W ramach środków ostrożności jakiegokolwiek nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej lub zmiany dotychczasowych objawów należy zbadać w celu wykluczenia ewentualnego uszkodzenia jelita grubego, zwłaszcza jeżeli pacjent przyjmuje ponad 10 000 j. Ph. Eur. lipazy/kg masy ciała/dobę.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne przyjmowanie leków z grupy antagonistów receptora H₂ (cymetydyna, ranitydyna, famotydyna) może spowodować zmniejszenie siły działania produktu.

W rzadkich przypadkach, u dzieci z mukowiscydozą otrzymujących duże dawki enzymów odnotowano przypadki zwężenia jelita. Przyczyna tego powikłania nie jest znana, uważa się jednak, że może ono być związane z podawaniem zbyt dużych dawek produktu. Dlatego też należy bezwzględnie przestrzegać zalecanego dawkowania oraz nie przekraczać u dzieci dawki 2 500 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na posiłek.

Podanie leku z pożywieniem o pH wyższym niż 5,5 (np. jaja, kurczaki, cielęcina, zielony groszek) może zmniejszać jego skuteczność. W takich warunkach istnieje możliwość wcześniejszego uwolnienia substancji czynnych z

peletek (zanim lek dotrze do dwunastnicy), co może powodować unieczynnienie enzymów w świetle żołądka, a także prowadzić do podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Antagoniści receptorów H2 (cymetydyna, ranitydyna, famotydyna) oraz inne leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego mogą zmniejszać siłę działania produktu leczniczego.

Pankreatyna może ograniczać wchłanianie kwasu foliowego z przewodu pokarmowego - pacjenci przyjmujący produkt mogą wymagać uzupełnienia ewentualnych niedoborów tego związku.

Pankreatyna może również zmniejszać wchłanianie soli żelaza. Dotychczas nie określono klinicznego znaczenia tej interakcji.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań u ludzi, nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia płodu w wyniku podawania produktu kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat wydzielania substancji czynnych produktu do mleka kobiecego.

Produkt może być stosowany w ciąży oraz w okresie karmienia piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, białko wieprzowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostre zapalenie trzustki.

5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [9] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [20], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [19], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [21], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [22] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [23].

Na stronach FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (pankreatyna).

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa pankreatyny, aktualne na dzień 12.07.2017r.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (substancja czynna: pankreatyna) stosowanego w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Analiza obejmuje porównanie z najbardziej adekwatnym komparatorem, na który w tym przypadku wybrano placebo. Wybór ten podyktowany został aktualną praktyką kliniczną w tym wskazaniu w Polsce.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000 wskazaniami do stosowania leku są stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, mukowiscydozą bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] w niniejszej analizie populację docelową stanowią chorzy ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi:

- przewlekłym zapaleniem trzustki;
- resekcją żołądka;
- zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono cztery randomizowane badania bezpośrednio porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (pankreatyny) z wybranym komparatorem (placebo) we wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki (*Malesci 1995, O’Keefe 2001, Safdi 2006, Thorat 2012*); jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną porównujące pankreatynę z placebo we wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka (*Armbrecht 1988*), oraz jedno randomizowane badania porównujące pankreatynę z placebo we wskazaniu stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową (*Bruno 1998*).

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Malesci 1995* odnoszą się do 4 miesięcy leczenia, natomiast w badaniu *Bruno 1998* – do okresu 8 tygodni leczenia, w badaniach *O’Keefe 2001* i *Safdi 2006* – do 2 tygodni leczenia oraz w badaniu *Thorat 2012* i *Armbrecht 1988* – jednego tygodnia leczenia.

Badania *Malesci 1995* i *Armbrecht 1988* zostały przeprowadzone w układzie grup naprzemiennych, natomiast badania *O’Keefe 2001*, *Safdi 2006*, *Thorat 2012* oraz *Bruno 1998* w układzie grup równoległych. Wszystkie badania były zbliżone pod względem liczebności populacji (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów w każdym ramieniu).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach stosowano dawkę pankreatyny (w przeliczeniu na liczbę jednostek aktywnej lipazy) dostosowaną do aktualnej diety pacjenta (większa dawka pankreatyny do posiłków głównych, mniejsza do przekąsek). W badaniu *Malesci 1995* dawka dobową wynosiła około 208 000 jednostek lipazy, w badaniach *O’Keefe 2001* i *Safdi 2006* – około 160 000 jednostek lipazy, w badaniu *Thorat 2012* – od 240 000 do 360 000 jednostek lipazy, w badaniu *Armbrecht 1988* – około 120 000 jednostek lipazy, a w badaniu *Bruno 1998* – około 225 000 jednostek lipazy na dobę.

W niniejszej analizie klinicznej nie przeprowadzono metaanalizy danych z uwagi na różnice metodologiczne badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania systematycznego.

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z prób klinicznych dotyczących populacji pacjentów leczonych z powodu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, wykazały istotne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami na korzyść pankreatyny pod względem takich punktów końcowych jak zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) po 7 i 14 dniach terapii (w badaniach *Thorat 2012*, *O’Keefe 2001* oraz *Safdi 2006*), zmiana zawartości tłuszczu w stolcu po 7 i 14 dniach terapii (w badaniach *Thorat 2012* oraz *Safdi 2006*) a także zmiana masy stolca po 7 dniach leczenia – (w badaniu *Thorat 2012*). Ponadto, w badaniu *Safdi 2006* odnotowano istotną statystycznie poprawę pod względem zmiany częstości wypróżnień oraz poprawę konsystencji stolca wśród pacjentów stosujących pankreatynę po 14 dniach terapii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych pankreatyną i przyjmujących placebo pod względem zmiany współczynnika wchłaniania białka CNA (na podstawie badań *Thorat 2012* oraz *O’Keefe 2001*), zmiany zawartości azotu w stolcu (na podstawie badania *Thorat 2012*), zmiany masy ciała oraz BMI (na podstawie badania *Thorat 2012*) oraz zmiany wyniku w skali CGIDS, zarówno w ocenie pacjenta, jak i lekarza (na podstawie badania *Safdi 2006*). Ocena redukcji dolegliwości bólowych pod wpływem 4-miesięcznej terapii pankreatyną wśród pacjentów z PZT w badaniu *Malesci 1995* również nie wykazała istotnych różnic na korzyść pankreatyny. Oceniane w badaniu *Thorat 2012* odsetki pacjentów, u których nasilenie wzdęć oraz bólu brzucha miało stopień ciężki/ umiarkowany/ łagodny bądź objawy te nie występowały w ogóle, również nie różniły się znacząco pomiędzy analizowanymi grupami.

Autorzy badania *Malesci 1995* nie wykazali istotnych statystycznie różnic w efektywności leczenia pankreatyną względem placebo ocenianej pod względem punktów końcowych związanych z dolegliwościami bólowymi (opisanych powyżej). W badaniu tym wystąpiła natomiast statystycznie istotna zależność czasu trwania dolegliwości bólowych od czasu uczestnictwa w badaniach, co może sugerować, że czas terapii ma istotny wpływ na efektywność leczenia, a długotrwała i regularna terapia pankreatyną może przynosić korzyści w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

Do podobnych wniosków prowadziły wyniki oceny efektywności praktycznej pankreatyny, przeprowadzonej na podstawie badania kohortowego *D’Haese 2014*. Analiza efektywności praktycznej dla pankreatyny, przeprowadzona na podstawie badania *D’Haese 2014* zademonstrowała dowody potwierdzające wysoką skuteczność terapii enzymami z trzustki wieprzowej wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki.

Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *D'Haese 2014*, częstość występowania kardynalnych objawów związanych z zaburzeniami trawienia i wchłaniania w przebiegu EPI – czyli biegunki tłuszczowej oraz utraty masy ciała – zostały istotnie zredukowane w obydwu analizowanych kohortach (po 6 i 12 miesiącach leczenia pankreatyną względem stanu początkowego). Poprawa była obserwowana zarówno wśród pacjentów, którzy przed rozpoczęciem okresu obserwacji stosowali już suplementację enzymami trzustkowymi (kohorta 1), jak również u pacjentów nowo zdiagnozowanych, którzy nie stosowali wcześniej leczenia (kohorta 2). Również częstość występowania takich objawów, jak nawracający ból, nudności oraz wymioty została istotnie zmniejszona po 6 i 12 miesiącach leczenia pankreatyną w obydwu kohortach. Leczenie pankreatyną nie zmniejszało częstości występowania wzdęć i niestrawności wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki. Ponadto wykazano, że leczenie pankreatyną istotnie statystycznie poprawia jakość życia chorych, zarówno pod względem wyniku ogólnego GIQLI, jak i poszczególnych subskali kwestionariusza ($p < 0,001$).

Wartym podkreślenia jest fakt, iż badanie *D'Haese 2014* zostało przeprowadzone w długim okresie obserwacji (12 miesięcy), w dużej populacji pacjentów ($N=294$), co znacząco podnosi jego wartość dla niniejszej analizy, stanowiąc podstawę do wnioskowania na temat korzyści z leczenia prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Co więcej, fakt iż tak dobra skuteczność 12-miesięcznej terapii była obserwowana u pacjentów, którzy już wcześniej przyjmowali preparaty pankreatyny, może wskazywać na szczególną potrzebę prowadzenia długotrwałych i ciągłych terapii pankreatyną wśród pacjentów z EPI, jednocześnie uzasadniając brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pankreatyną a placebo dla niektórych ocenianych punktów końcowych w badaniach o krótkim okresie obserwacji (kilka tygodni).

Tolerancja i profil bezpieczeństwa pankreatyny na podstawie włączonych do raportu badań została oceniona jako bardzo dobra. Ogółem, działania niepożądane wystąpiły u 35,3% pacjentów stosujących pankreatyną oraz 25% pacjentów przyjmujących placebo w badaniu *Thorat 2012*, oraz u 23,1% pacjentów stosujących pankreatynę i 35,7% pacjentów z grupy placebo w badaniu *Safdi 2006* (różnice nieistotne statystycznie). Żadne z działań niepożądanych nie doprowadziło do przerwania terapii. Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Tylko w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie stosującej pankreatynę w porównaniu z grupą placebo (na podstawie badania *Thorat 2012*). Również w badaniu włączonym do oceny skuteczności praktycznej (*D'Haese 2014*) podkreślono dobry profil bezpieczeństwa pankreatyny. W okresie 12 miesięcy leczenia, wśród 294 pacjentów odnotowano zaledwie 4 zdarzenia niepożądane, które zaklasyfikowano jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Podsumowując, wyniki badań wskazują, że pankreatyna jest lekiem skutecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem. Można zatem założyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanych populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki.

6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest pankreatyna (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000) w leczeniu w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową potwierdziła, że preparat ten jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym dla pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000, najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym podczas terapii pankreatyną jest ból brzucha (występowanie częste tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków). Pozostałe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 występują niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i są to: nudności i wymioty, biegunka, zaparcia i inne nieprawidłowości stolca, a także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, takie jak skórne reakcje alergiczne i świąd skóry.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (pankreatyny).

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 stosowany w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym, a jego profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Ze względu na brak dostępnych badań dotyczących pankreatyny w dawce 16 000 jednostek lipazy, do przeglądu zostały włączone badania obejmujące inne dawki pankreatyny; postępowanie takie jest jednak uzasadnione ze względu na ogólnie przyjęty tok postępowania w terapii pacjentów z EPI – tj. indywidualny dobór dawki, uzależniony m.in. od spożycia tłuszczu w diecie i odpowiedzi pacjenta;
- Krótki okres leczenia i obserwacji w fazie zaślepienia w niektórych badaniach zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego i włączonych do analizy efektywności klinicznej: 2 tygodnie (badanie *O'Keefe 2001* i *Safdi 2006*) lub 1 tydzień (badanie *Thorat 2012*); jednakże, ze względu na fakt, iż zmiana objawów EPI dla pacjentów przyjmujących pankreatynę w badaniach jest odczuwalna szybko (zmiana częstości wypróżnień i konsystencji stolca), krótki okres zaślepienia należy uznać za uzasadniony;
- Brak randomizacji w badaniu *Toussaint 1981*; należy jednak podkreślić, że było to jedyne badanie odnalezione w analizowanym wskazaniu (stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka), stąd włączenie go do analizy uznano za uzasadnione;
- Brak opisu metody losowego przydziału do grup oraz opisu metody zaślepienia w poszczególnych badaniach włączonych do analizy;
- Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną badań zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego nie przeprowadzono agregacji danych z tych badań;
- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration ocena jakości prób klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż badania randomizowane włączone do analizy głównej cechowały się umiarkowanym lub wysokim ryzykiem błędu (badania o średniej lub niskiej wiarygodności); niższa jakość badań włączonych do przeglądu wynika m.in. z braku opisu metody zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie powinny mieć jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, które miały największe znaczenie dla przebiegu i wnioskowania w niniejszej analizie klinicznej
- W badaniach *O'Keefe 2001* oraz *Thorat 2012* wyniki dla niektórych punktów końcowych zaprezentowano w formie wykresu; dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania nieprecyzyjnych wyników;
- Niewielka liczebność analizowanych populacji w badaniach włączonych do raportu (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów w ramieniu);
- Brak własnych obliczeń statystycznych autorów raportu dla niektórych punktów końcowych (z powodu braku zaprezentowania danych liczbowych przez autorów publikacji – w badaniach: *Malesci 1995*, *Safdi 2006*, *Armbrecht 1988* i *Bruno 1998*);
- W badaniu *O'Keefe 2001* duża część populacji miała współtowarzyszącą cukrzycę (62%).

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających kryteriom założonym w ramach niniejszego raportu.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono pięć randomizowanych opublikowanych prób klinicznych z podwójnym zaślepieniem (typ IIA) (*Malesci 1995*, *O'Keefe 2001*, *Safdi 2006* oraz *Thorat 2012* w populacji pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki i badanie *Bruno 1998* w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową) oraz jedno badanie w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka (*Armbrecht 1988*) obserwacyjne z grupą kontrolną i podwójnym zaślepieniem (typ IVC), które włączono do analizy efektywności klinicznej. Odnaleziono również jedno kohortowe, prospektywne, obserwacyjne badanie bez grupy kontrolnej (*D'Haese 2014*), oceniające efektywność praktyczną pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki. Nie odnaleziono natomiast badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej pankreatyny względem placebo w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [10, 11] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [9].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [9]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [10, 11].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (pankreatyna) właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu jest placebo. Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii, jako komparatory, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [24].

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważanymi w ramach niniejszej analizy populacjami docelowymi w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Populacje pacjentów uwzględnione we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych (*Malesci 1995, O'Keefe 2001, Safdi 2006, Thorat 2012, Armbrecht 1988, Bruno 1998*) są zbieżne z populacjami docelowymi, zdefiniowanymi w Analizie Problemu Decyzyjnego. Dodatkowo, w badaniu *O'Keefe 2001* analizowano pacjentów, z których część oprócz zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki cierpiała jednocześnie na cukrzycę. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Niektóre z analizowanych badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji w fazie podwójnie zaślepionej (1 lub 2 tygodnie), który uznano jednakże za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne oraz dostępne próby kliniczne.

W związku z tym, do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej pankreatynę (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000) z brakiem aktywnego leczenia/placebo wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
 - zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. *coefficient of fat absorption*, CFA) względem wartości początkowej (współczynnik wchłaniania tłuszczu oznacza procent tłuszczu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem tłuszczu);
 - zmiana współczynnika wchłaniania azotu (ang. *coefficient of nitrogen absorption*, CNA) względem wartości początkowej (współczynnik wchłaniania azotu oznacza procent azotu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem azotu);
 - zmiana zawartości tłuszczu w stolcu;
 - zmiana częstości wypróżnień;
 - zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *clinical global impression*, CGI);
 - zmiana częstości występowania biegunki, wzdęć, nudności;
 - zmiana nasilenia bólu brzucha i częstości występowania bólu brzucha;
 - zmiana masy ciała oraz zmiana współczynnika BMI (ang. *Body Mass Index*);
 - zmiana masy wydalanego stolca oraz jego konsystencji;
 - zmiana spożycia kalorii, białka, tłuszczu i węglowodanów,
 - zmiana jakości życia oceniana w skali specyficznej dla pacjentów z poszczególnych subpopulacji;
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia);
 - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - rezygnacji z leczenia.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać reprezentatywność ocenianej interwencji za wysoką oraz że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (pankreatyna) vs placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) większość z włączonych do analizy głównej badań klinicznych (*Malesci 1995, O'Keefe 2001, Safdi 2006, Thorat 2012, Bruno 1998*) zakwalifikowano, jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Jedno z badań (*Armbrecht 1988*) było badaniem obserwacyjnym bez randomizacji (podtyp IVC), jednakże z uwagi na fakt, iż było to jedyne badanie zidentyfikowane dla populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka, zdecydowano o włączeniu go do analizy głównej niniejszego raportu.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Badania włączone do niniejszej analizy cechowały się

umiarkowanym bądź wysokim ryzykiem błędu (średnia lub niska wiarygodność badania). Niższa jakość badań włączonych do przeglądu wynika m.in. z braku opisu metody zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie powinny mieć jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, które miały największe znaczenie dla przebiegu i wnioskania w niniejszej analizie klinicznej.

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych w pełni odpowiadających kryteriom założonym w ramach niniejszego raportu (odnalezione przeglądy systematyczne oceniające skuteczność terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi podawanymi w inaczej zdefiniowanej populacji bądź w innej formie).

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Pancreatitis"[Mesh]	47151
2.	pancreatitis OR "pancreas inflammation" OR "pancreatic inflammation" OR pancreatitides	61470
	#1 OR #2	
3.	((pancreatitis OR "pancreas inflammation" OR "pancreatic inflammation" OR pancreatitides)) OR "Pancreatitis"[Mesh]	61470
4.	"Pancreatectomy"[Mesh]	11318
5.	"pancreas resection" OR hemipancreatectomy OR pancreatectomy OR pancreatectomies	14441
	#4 OR #5	
6.	("Pancreatectomy"[Mesh]) OR ("pancreas resection" OR hemipancreatectomy OR pancreatectomy OR Pancreatectomies)	14441
7.	"Gastrectomy"[Mesh]	30767
8.	gastrectomy OR "gastric resection" OR gastrosresection OR hemigastrectomy OR "stomach extirpation" OR "stomach resection" OR "stomach transection" OR gastrectomies	40354
	#7 OR #8	
9.	("Gastrectomy"[Mesh]) OR (gastrectomy OR "gastric resection" OR gastrosresection OR hemigastrectomy OR "stomach extirpation" OR "stomach resection" OR "stomach transection" OR gastrectomies)	40354
10.	"Bile Ducts"[Mesh]	43915
11.	"bile duct" OR "bile ducts" OR "biliary duct"	68267
	#10 OR #11	
12.	("Bile Ducts"[Mesh]) OR ("bile duct" OR "bile ducts" OR "biliary duct")	73319
13.	"Neoplasms"[Mesh]	2914845
14.	Cancer or cancers or tumor or tumors or neoplasia or neoplasias or neoplasm or "malignant neoplasia" or "malignant neoplastic disease" or "malignant tumor" or "malignant tumour" or "Benign Neoplasms" or Malignancy or Malignancies	3924957
	#13 OR #14	
15.	("Neoplasms"[Mesh]) OR (Cancer or cancers or tumor or tumors or neoplasia or neoplasias or neoplasm or "malignant neoplasia" or "malignant neoplastic disease" or "malignant tumor" or "malignant tumour" or "Benign Neoplasms" or Malignancy or Malignancies)	3924957

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	#12 AND #15	
16.	((("Bile Ducts"[Mesh]) OR (("bile duct" OR "bile ducts" OR "biliary duct")))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR ((Cancer or cancers or tumor or tumors or neoplasia or neoplasias or neoplasm or "malignant neoplasia" or "malignant neoplastic disease" or "malignant tumor" or "malignant tumour" or "Benign Neoplasms" or Malignancy or Malignancies)))	28289
17.	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	31362
18.	"cystic fibrosis" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR "pancreas cystic disease" OR "pancreas cystic fibrosis" OR "pancreas fibrocystic disease" OR "pancreatic cystic disease" OR "pancreatic cystic fibrosis"	47938
19.	("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR (("cystic fibrosis" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR "pancreas cystic disease" OR "pancreas cystic fibrosis" OR "pancreas fibrocystic disease" OR "pancreatic cystic disease" OR "pancreatic cystic fibrosis"))	47938
20.	"Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]	1784
21.	"exocrine pancreatic insufficiency" OR "exocrine pancreas insufficiency" OR "exocrine pancreatic insufficiencies" OR "pancreatic insufficiency" OR "pancreatic insufficiencies"	3309
	#20 OR #21	
22.	("Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]) OR (("exocrine pancreatic insufficiency" OR "exocrine pancreas insufficiency" OR "exocrine pancreatic insufficiencies" OR "pancreatic insufficiency" OR "pancreatic insufficiencies"))	3309
	#3 OR #6 OR #9 OR #16 OR #19 OR #22	
23.	(((((pancreatitis OR "pancreas inflammation" OR "pancreatic inflammation" OR pancreatitides))) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR (("Pancreatectomy"[Mesh]) OR (("pancreas resection" OR hemipancreatectomy OR pancreatectomy OR Pancreatectomies)))) OR (("Gastrectomy"[Mesh]) OR ((gastrectomy OR "gastric resection" OR gastrosresection OR hemigastrectomy OR "stomach extirpation" OR "stomach resection" OR "stomach transection" OR gastrectomies)))) OR (((("Bile Ducts"[Mesh]) OR (("bile duct" OR "bile ducts" OR "biliary duct")))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR ((Cancer or cancers or tumor or tumors or neoplasia or neoplasias or neoplasm or "malignant neoplasia" or "malignant neoplastic disease" or "malignant tumor" or "malignant tumour" or "Benign Neoplasms" or Malignancy or Malignancies)))) OR (("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR (("cystic fibrosis" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR "pancreas cystic disease" OR "pancreas cystic fibrosis" OR "pancreas fibrocystic disease" OR "pancreatic cystic disease" OR "pancreatic cystic fibrosis")))) OR (("Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]) OR (("exocrine pancreatic insufficiency" OR "exocrine pancreas insufficiency" OR "exocrine pancreatic insufficiencies" OR "pancreatic insufficiency" OR "pancreatic insufficiencies"))))	185472
24.	"Pancreatin"[Mesh]	1305
25.	pancreatin OR "diastase vera" OR entozyme OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR	1859

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon	
	#25 OR #26	
26.	("Pancreatin"[Mesh]) OR ((pancreatin OR "diastase vera" OR entozyme OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon))	1859
	#23 AND #26	
27.	((("Pancreatin"[Mesh]) OR ((pancreatin OR "diastase vera" OR entozyme OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon)))) AND (((((((pancreatitis OR "pancreas inflammation" OR "pancreatic inflammation" OR pancreatitides))) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((("Pancreatectomy"[Mesh]) OR ("pancreas resection" OR hemipancreatectomy OR pancreatectomy OR Pancreatectomies)))) OR ((("Gastrectomy"[Mesh]) OR (gastrectomy OR "gastric resection" OR gastrosresection OR hemigastrectomy OR "stomach extirpation" OR "stomach resection" OR "stomach transection" OR gastrectomies)))) OR (((("Bile Ducts"[Mesh]) OR ("bile duct" OR "bile ducts" OR "biliary duct")))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((Cancer or cancers or tumor or tumors or neoplasia or neoplasias or neoplasm or "malignant neoplasia" or "malignant neoplastic disease" or "malignant tumor" or "malignant tumour" or "Benign Neoplasms" or Malignancy or Malignancies)))) OR ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR ("cystic fibrosis" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR "pancreas cystic disease" OR "pancreas cystic fibrosis" OR "pancreas fibrocystic disease" OR "pancreatic cystic disease" OR "pancreatic cystic fibrosis")))) OR ((("Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh]) OR ("exocrine pancreatic insufficiency" OR "exocrine pancreas insufficiency" OR "exocrine pancreatic insufficiencies" OR "pancreatic insufficiency" OR "pancreatic insufficiencies"))))	453

Data wyszukiwania: 1.06.2017 r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Pancreatitis]	1142
2.	pancreatitis OR 'pancreas inflammation' OR 'pancreatic inflammation' OR pancreatitides	3791
3.	#1 OR #2	3791
4.	MeSH descriptor: [Pancreatectomy]	212
5.	'pancreas resection' OR hemipancreatectomy OR pancreatectomy OR pancreatectomies	745

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#4 OR #5	745
7.	MeSH descriptor: [Gastrectomy]	962
8.	gastrectomy OR 'gastric resection' OR gastroresection OR hemigastrectomy OR 'stomach extirpation' OR 'stomach resection' OR 'stomach transection' OR gastrectomies	3040
9.	#7 OR #8	3040
10.	MeSH descriptor: [Bile Ducts]	485
11.	'bile duct' OR 'bile ducts' OR 'biliary duct'	2235
12.	#10 OR #11	2279
13.	MeSH descriptor: [Neoplasms]	61307
14.	Cancer or cancers or tumor or tumors or neoplasia or neoplasias or neoplasm or 'malignant neoplasia' or 'malignant neoplastic disease' or 'malignant tumor' or 'malignant tumour' or 'Benign Neoplasms' or Malignancy or Malignancies	138423
15.	#13 OR #14	142279
16.	#12 AND #15	842
17.	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis]	1211
18.	'cystic fibrosis' OR 'fibrocystic disease' OR 'mckusick 21970' OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR 'pancreas cystic disease' OR 'pancreas cystic fibrosis' OR 'pancreas fibrocystic disease' OR 'pancreatic cystic disease' OR 'pancreatic cystic fibrosis'	4671
19.	#17 OR #18	4671
20.	MeSH descriptor: [Exocrine Pancreatic Insufficiency]	77
21.	'exocrine pancreatic insufficiency' OR 'exocrine pancreas insufficiency' OR 'exocrine pancreatic insufficiencies' OR 'pancreatic insufficiency' OR 'pancreatic insufficiencies'	432
22.	#20 OR #21	432
23.	#3 OR #6 OR #9 OR #16 OR #19 OR #22	12385
24.	MeSH descriptor: [Pancreatin]	82
25.	pancreatin OR 'diastase vera' OR entozyme OR lipazym OR neopancreatin OR 'pancreatin granulate' OR pancreatine OR pancrex OR 'pancrex v' OR 'pancrex y forte' OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR 'pankreon fuerte' OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon	186
26.	#24 OR #25	186

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	#23 AND #26	130

Data wyszukiwania: 1.06.2017 r.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'pancreatitis'/exp	89350
2.	'pancreas resection'/exp	18933
3.	'gastrectomy'/exp	49931
4.	'bile duct'/exp	66993
5.	'malignant neoplasm'/exp	2110007
6.	#4 AND #5	11410
7.	'cystic fibrosis'/exp	60313
8.	'exocrine pancreatic insufficiency'/exp	1820
9.	'exocrine pancreatic insufficiency' OR 'exocrine pancreas insufficiency' OR 'exocrine pancreatic insufficiencies' OR 'pancreatic insufficiency' OR 'pancreatic insufficiencies'	6234
10.	pancreatitis OR 'pancreas inflammation' OR 'pancreatic inflammation' OR 'pancreatitides'	97688
11.	'pancreas resection' OR hemipancreatectomy OR pancreatectomy	20860
12.	gastrectomy OR 'gastric resection' OR gastroresection OR hemigastrectomy OR 'stomach extirpation' OR 'stomach resection' OR 'stomach transection' OR gastrectomies	55897
13.	#3 OR #12	56451
14.	'bile duct' OR 'bile ducts' OR 'biliary duct'	117872
15.	#4 OR #14	132204
16.	'malignant neoplasm' OR cancer OR cancers OR 'malignant neoplasia' OR 'malignant neoplastic disease' OR 'malignant tumor' OR 'malignant tumour'	3364935
17.	#5 OR #16	4071174
18.	#15 AND #17	42669
19.	'cystic fibrosis' OR 'fibrocystic disease' OR 'mckusick 21970' OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR 'pancreas cystic disease' OR	74414

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	'pancreas cystic fibrosis' OR 'pancreas fibrocystic disease' OR 'pancreatic cystic disease' OR 'pancreatic cystic fibrosis'	
20.	#9 OR #10 OR #11 OR #13 OR #18 OR #19	279622
21.	'pancreatin'/exp	1839
22.	pancreatin	2313
23.	'diastase vera' OR entozyme OR lipazym OR neopancreatin OR 'pancreatin granulate'	12
24.	pancreatine OR pancrex OR 'pancrex v' OR 'pancrex y forte' OR pankreatan OR pankreatin	143
25.	pankreon OR 'pankreon fuerte' OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon	250
26.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2458
27.	#20 AND #26	675

Data wyszukiwania: 1.06.2017 r.

9.2. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badania dla porównania: pankreatyna vs placebo w populacji pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki to: *Malesci 1995, O’Keefe 2001, Safdi 2006, Thorat 2012.*

Tabela 11. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Malesci 1995*)

Badanie	<i>Malesci 1995</i>	
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Brak danych	
Metodyka	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami w układzie naprzemiennym (ang. <i>crossover</i>) (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (pankreatyna vs placebo) w stosunku 1:1 (brak danych na temat metody randomizacji)
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Częstość występowania bólu brzucha, nasilenie bólu brzucha, skumulowana punktacja bólu, zużycie analgetyków, poposiłkowa odpowiedź cholecystokininy	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów, którzy ukończyli badanie)	
Utrata pacjentów z badania	Utracono 4 pacjentów.	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania	<i>Malesci 1995</i>	
Kryteria włączenia		

- Pacjenci z PZT rozpoznany na podstawie:
 - oceny klinicznej,
 - zmian przewodów potwierdzonych badaniem ERCP, lub
 - zwapnień trzustki, lub
 - nieprawidłowości wykazane badaniem USG, lub
 - niewydolności trzustki potwierdzonej testem próbą sekretynowo-ceruleinową;
- Pacjenci z nawracającym bólem typowym dla PZT, który wystąpił w okresie 4 mies. przed kwalifikacją do badania;
- Pacjenci z historią co najmniej jednego epizodu bólu długotrwałego (> 12 godzin) z jednoczesnym podniesieniem poziomu enzymów trzustkowych w surowicy.

Kryteria wykluczenia

Z badania wyłączono pacjentów, u których wystąpiły:

- torbiele rzekome trzustki;
- zmiany przewodów charakterystyczne dla PZT w zaawansowanym stadium;
- biegunka tłuszczowa z wydalaniem powyżej 20 g tłuszczów/dzień.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Ogółem (n=26)	
Wiek (średnia \pm SD), lata	50,2 \pm 11,5	
Kobiety (n, %)	5 (19%)	
Mężczyźni (n, %)	21 (81%)	
Czas trwania objawów PZT (lata) (średnia \pm SD)	6,75 \pm 1,05	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Pankreatyna (Pancrex-Duo®): 4 kapsułki 4 razy dziennie (skład 1 kapsułki: 13 000 USP lipazy, 43 570 USP amylazy, 34 375 USP proteazy).</p> <p>Sumarycznie: 16 kapsułek dziennie (208 000 USP lipazy)</p>	<p>Placebo: 4 kapsułki 4 razy dziennie</p> <p>Sumarycznie: 16 kapsułek dziennie</p>
Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami naprzemiennymi (ang. <i>crossover</i>). Pacjenci losowo przydzieleni do przyjmowania aktywnego leczenia lub placebo stosowali terapię przez 4 miesiące, po czym następowały kolejne 4 miesiące w odwrotnym układzie grup.		
Sposób podawania leku	Doustnie (pankreatyna)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	4 miesiące	
Okres obserwacji	8 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość występowania bólu brzucha	Liczba występujących napadów bólu brzucha w okresie leczenia	n
Długość trwania bólu	Łączny czas trwania wszystkich napadów bólu brzucha w trakcie trwania terapii	Mediana (zakres) [godziny, dni]
Skumulowana punktacja bólu	<p>Liczba godzin, w czasie których ból był odczuwany, pomnożona przez liczbę punktów intensywności bólu, a następnie zsumowana do uzyskania sum częściowych.</p> <p>Intensywność bólu brzucha oceniano na podstawie wizualnej skali analogowej od 0 do 10, gdzie 0 – dyskomfort brzuszny a 10 – najcięższy odczuwany ból.</p>	<p>Średnia (SEM)</p> <p>Mediana (zakres)</p>
Zużycie analgetyków	Liczba pacjentów, którzy stosowali dodatkowe środki przeciwbólowe podczas terapii	n
Poposiłkowa odpowiedź cholecystokininy	Poziom cholecystokininy mierzony w próbkach osocza pobranych 150 minut po spożyciu standardowego posiłku	Średnia (SEM) [pmol/l]

	zawierającego 31 g tłuszczu, 60 g węglowodanów, 26 g białka, 623 Kcal.	
Występowanie długotrwałych napadów bólu	Liczba i odsetek pacjentów u których w trakcie leczenia wystąpiły długotrwałe napady bólu (czyli napady bólu trwające nie krócej niż 12 godzin).	n (%)
Liczba długotrwałych (>12 h) napadów bólu	Liczba długotrwałych napadów bólu (czyli napadów bólu trwających nie krócej niż 12 godzin) występujących w trakcie okresie leczenia wynoszącym 4 miesiące.	Mediana (zakres)

Tabela 12. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (O'Keefe 2001)

Badanie		O'Keefe 2001
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		1 ośrodek
Metodyka	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (pankreatyna vs placebo) w stosunku 1:1 (brak informacji na temat metody randomizacji)
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p>I-rzędowe punkty końcowe: zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i>) względem wartości <i>baseline</i> oraz zmiana współczynnika wchłaniania białka (ang. <i>coefficient of protein absorption</i>) względem wartości <i>baseline</i>.</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: masa stolca, konsystencja stolca, nasilenie wzdęć, nasilenie bólu brzucha.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: w badaniu nie oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych, oceniono natomiast zmiany poziomu glukozy we krwi.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania		Nie podano informacji o utracie pacjentów z badania – wszyscy pacjenci ukończyli badanie.
Analiza ITT		Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania		Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.
Źródła finansowania		Kali-Chemie Pharma
Publikacje do badania		O'Keefe 2001
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność trzustki; • wiek > 18 lat; • zaburzona egzokrynną funkcją trzustki, udokumentowana osłabieniem sekrecji enzymów, stymulowanej cholecystokininą; 		

- typowe objawy PZT udokumentowane badaniami TK lub USG, ERCP lub obecnością zwapnień na zdjęciu RTG;

Kryteria wykluczenia

- obecność poważnych chorób, niezwiązanych lub będących powikłaniami PZT;
- potwierdzona klinicznie gastropareza, z występowaniem mdłości i wymiotów po większych posiłkach;
- zaporowość jelita lub zespół ostrego brzucha;
- choroba nowotworowa;
- występowanie torbieli rzekomych trzustki o średnicy pow. 4 cm.;
- trwające nadużywanie alkoholu lub innych substancji;
- historia resekcji trzustki lub jelita;
- leczenie antybiotykami;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Pankreatyna (n=15)	Placebo (n=14)
Wiek, średnia (SE) [lata]	49,1 (1,8)	57,8 (2,1)
Masa ciała, średnia (SE) [kg]	57,2 (2,1)	65,5 (3,1)
Wzrost, średnia (SE) [cm]	174,0 (2,1)	171,4 (1,6)
BMI, średnia (SE) [kg/m ²]	18,9 (0,7)	22,3 (1,0)
Alkoholowa etiologia PZT, n	13/15	14/14
Zwapnienie trzustki, n	5/15	8/14
Chirurgiczna dekompresja, n	7/15	2/14
Diabetycy leczeni insuliną, n	5/15	10/14
Diabetycy leczeni doustnie, n	1/15	2/14
Impotencja, n	13/15	11/14

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Pankreatyna: 4 kapsułki do głównego posiłku + 2 kapsułki do przekąski (skład 1 kapsułki: 10 000 USP lipazy, 33 200 USP amylazy, 37 500 USP proteazy)	Placebo: 4 kapsułki do głównego posiłku + 2 kapsułki do przekąski
	Sumarycznie: 16 kapsułek dziennie (160 000 USP lipazy)	Sumarycznie: 16 kapsułek dziennie
Sposób podawania leku	Doustnie (pankreatyna)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	14 dni	
Okres obserwacji	14 dni	

Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi (ang. *parallel*). Pacjenci przydzieleni zostali losowo do dwóch grup po 15 i 14 uczestników. Schemat badania obejmował 7 dni fazy run-in w której pacjenci stosowali placebo, następnie 7 dniowy okres obserwacji w którym podawano pacjentom standardową terapię suplementacyjną, a potem okres 14 dni fazy podwójnie zaślepionej z randomizacją.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu	Zmiana wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i>) względem wartości <i>baseline</i> Parametr wyliczono na podstawie równania: $\text{współczynnik wchłaniania tłuszczu} = 100 * [(\text{spożyty tłuszcz} - \text{tłuszcz w wydalonym stolcu}) / \text{spożyty tłuszcz}]$	Średnia (\pm SE) [%/d]
Zmiana wartości współczynnika wchłaniania białka	Zmiana wartości współczynnika wchłaniania białka (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i>) względem wartości <i>baseline</i> Parametr wyliczono na podstawie równania: $\text{współczynnik wchłaniania białka} = 100 * [(\text{spożyte białko} - \text{białko w wydalonym stolcu}) / \text{spożyty azot}]$	Średnia (\pm SE) [%/d]
Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu*	Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SE) [g/dzień]
Zmiana zawartości azotu w stolcu*	Zmiana zawartości azotu w stolcu względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SE) [g/dzień]
Masa stolca (72 h) *	Średnia masa stolca w 3-dniowym (72 h) okresie pobierania próby	Średnia (\pm SE) [g/dzień]
Zmiana częstości wypróżnień*	Zmiana częstości wypróżnień względem wartości <i>baseline</i>	Brak danych liczbowych w publikacji
Konsystencja stolca*	Konsystencja stolca pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo	Brak danych liczbowych w publikacji
Nasilenie wzdęć*	Nasilenie wzdęć u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo	Brak danych liczbowych w publikacji
Nasilenie bólu brzucha*	Nasilenie bólu brzucha u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo	Brak danych liczbowych w publikacji

* - wyniki dla tych punktów końcowych przedstawiono dla grupy leczonej pankreatyną względem wartości *baseline* (faza run-in w której stosowano placebo) a nie względem równoległej grupy placebo z fazy randomizowanej badania, dlatego nie zostały one zaprezentowane w ramach niniejszego raportu HTA.

Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Safdi 2006)

Badanie	Safdi 2006
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe

Metodyka	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (pankreatyna vs placebo) w stosunku 1:1 (brak danych na temat typu randomizacji)
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		I-rzędowy punkt końcowy: zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i> , CFA) względem wartości <i>baseline</i> .
		II-rzędowe punkty końcowe: zmiana zawartości tłuszczu w stolcu, zmiana częstości wypróżnień, zmiana konsystencji stolca, zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>clinical global impression disease symptoms</i> , CGIDS).
		Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE – ang. <i>treatment emergent adverse events</i>), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE – ang. <i>serious adverse events</i>).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania	Safdi 2006	

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat;
- z udokumentowanym PZT;
- z 12-mies. historią niewydolności egzokrynnej trzustki, w stopniu wymagającym uzupełniania poziomu enzymów trzustkowych;
- z historią satysfakcjonującej kontroli objawów poprzez suplementację enzymów trzustkowych przez co najmniej 6 mies.;
- zawartość tłuszczu w stolcu podczas fazy run-in ≥ 10 g/dzień i/lub współczynnik wchłaniania tłuszczu $< 80\%$.

Kryteria wykluczenia

Z badania wyłączano pacjentów z:

- mukowiscydozą;
- zatorowością jelita;
- zespołem ostrego brzucha;
- ostrą niewydolnością trzustki (w 60-dniowym okresie naboru).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Pankreatyna (n=13)	Placebo (n=14)
Mężczyźni, n (%)	3 (23,1%)	6 (42,9%)
Kobiety, n (%)	10 (76,9%)	8 (57,1%)
Wiek, średnia (SE) [lata]	51,9 (9,73)	51,0 (11,22)
Wiek, zakres [lata]	38–74	31–69

Rasa, n (%)	Kaukaska	7 (53,8%)	9 (64,3%)
	Afroamerykanie	5 (38,5%)	5 (35,7%)
	Azjaci	0 (0%)	0 (0%)
	Filipińscy	1 (7,7%)	0 (0%)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Pankreatyna (pankrelipaza) (Creon® 10 MMS, skład: 10 000 USP lipazy, 33 200 amylazy oraz 37 500 USP proteazy): 4 kapsułki do posiłku, 2 kapsułki do przekąski Sumarycznie: ok. 16 kapsułek dziennie (przybliżone oszacowanie na podstawie założenia o 3 posiłkach i 3 przekąskach dziennie) (160 000 USP lipazy)		Placebo: 2 kapsułki do głównego posiłku + 1 kapsułka do przekąski Sumarycznie: ok. 16 kapsułek dziennie (przybliżone oszacowanie na podstawie założenia o 3 posiłkach i 3 przekąskach dziennie)
Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi (ang. <i>parallel</i>). Pacjenci przydzieleni zostali losowo do dwóch grup po 13 i 14 uczestników.			
Sposób podawania leku	Doustnie (pankreatyna)		Doustnie (placebo)
Okres leczenia	14 dni		
Okres obserwacji	14 dni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zmiana wartości CFA	Zmiana wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption, CFA</i>) względem wartości <i>baseline</i> Parametr CFA wyliczono na podstawie równania: $CFA = 100 * \left[\frac{\text{średni spożyty tłuszcz} - \text{średni tłuszcz w wydalonym stolcu}}{\text{średni spożyty tłuszcz}} \right]$	Średnia (±SE) [%]	
Zmiana w skali CGIDS (w ocenie pacjenta i w ocenie lekarza)	Zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>clinical global impression disease symptoms, CGIDS</i>) względem wartości <i>baseline</i> Pacjentów oceniano wg punktacji: 0 - nie oceniono 1 - bardzo duża poprawa 2 - duża poprawa 3 - minimalna poprawa 4 - bez zmian 5 - minimalne pogorszenie 6 - duże pogorszenie 7 - bardzo duże pogorszenie	Średnia (SE)	
Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu	Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (SE) [g/dzień]	
Zmiana częstości wypróżnień	Zmiana częstości wypróżnień względem wartości <i>baseline</i>	Średnia	
Zmiana konsystencji stolca	Zmiana konsystencji stolca (stolec bardziej zwarty, stolec mniej zwarty, stolec bez zmian) względem wartości <i>baseline</i>	n [%]	

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE – ang. <i>serious adverse events</i>)	n [%]
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE – ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)	n [%]

Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Thorat 2012)

Badanie		Thorat 2012
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	11 ośrodków w Indiach	
Metodyka	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (pankreatyna vs placebo) w stosunku 1:1 (randomizacja blokowa)
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowy punkt końcowy: zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i>, CFA) względem wartości <i>baseline</i>.</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: zmiana współczynnika wchłaniania azotu (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i>, CNA) względem wartości <i>baseline</i>, wynik w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>clinical global impression</i>, CGI), zmiana zawartości tłuszczu w stolcu, zmiana zawartości azotu w stolcu, zmiana masy stolca, zmiana częstości wypróżnień, konsystencja stolca, nasilenie wzdęć, nasilenie bólu brzucha, zmiana masy ciała i BMI pacjenta.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE – ang. <i>treatment emergent adverse events</i>), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE – ang. <i>serious adverse events</i>), poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla populacji FAS – ang. <i>full analysis sample</i> oraz dla populacji PP – ang. <i>per protocol</i>)	
Utrata pacjentów z badania	Utracono 1 pacjenta z grupy placebo.	
Źródła finansowania	Abbott (całkowite finansowanie)	
Publikacje do badania	Thorat 2012	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe zapalenie trzustki potwierdzone za pomocą endoskopowej cholangiopancreatografii wstecznej, endosonografii, ultrasonografii wskazującej zwężenia lub rozszerzenia przewodu trzustkowego, lub innych odpowiednich technik obrazowania (np. radiografii płaskiej, tomografii komputerowej) i/lub histologii; 		

- EPI potwierdzona na podstawie parametru CFA (ang. *coefficient of fat absorption*) - CFA ≤ 80% w trakcie fazy *run-in* badania;
- Wiek ≥ 18 lat;
- W przypadku kobiet: brak laktacji, stosowanie metod antykoncepcyjnych w trakcie i na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub kobiety lub wiek porozrodzcy

Kryteria wykluczenia

- Choroby współtowarzyszące, które mogłyby wpłynąć na przebieg badania;
- Zaburzenia endokrynne inne niż cukrzyca;
- Poważna operacja chirurgiczna za wyjątkiem usunięcia pęcherzyka żółciowego lub usunięcia wyrostka robaczkowego,
- Niedrożność jelit;
- Jakiegolwiek rodzaj nowotworu obejmującego przewód pokarmowy w ciągu ostatnich 5 lat;
- Stosowanie badanego leku w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- Nadmierne spożywanie lub uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- Nadwrażliwość na białko wieprzowe lub pankreatynę

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		Pankreatyna (n=34)	Placebo (n=28)
Mężczyźni, n (%)		28 (82,4)	19 (67,9)
Kobiety, n (%)		6 (17,6)	9 (32,1)
Wiek, lata	Średnia (SD)	42,6 (11,1)	43,2 (10,4)
	Mediana (min/max)	44 (19/62)	44 (18/60)
Rasa	Azjatycka, n (%)	34 (100)	28 (100)
Masa ciała, kg	Średnia (SD)	51,1 (9,9)	49,0 (7,5)
BMI, kg/m ²	Średnia (SD)	19,1 (3,1)	18,4 (2,5)
Choroby (stany) współtowarzyszące, n (%)	Cukrzyca	18 (52,9)	12 (42,9)
	Wcześniejsza operacja trzustki	8 (23,5)	10 (35,7)
	Ból brzucha	5 (14,7)	3 (10,7)
	Nadciśnienie	5 (14,7)	3 (10,7)
	Biegunka tłuszczowa	4 (11,8)	2 (7,1)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Pankreatyna (Creon® 40 000): 2 kapsułki (80 000 Ph. Eur. U. lipazy) do głównego posiłku + 1 kapsułka (40 000 Ph. Eur. U. lipazy) do przekąski	Placebo: 2 kapsułki do głównego posiłku + 1 kapsułka do przekąski
	Sumarycznie: 6 – 9 kapsułek dziennie (240 000 – 360 000 Ph. Eur. U. lipazy)	Sumarycznie: 6 – 9 kapsułek dziennie
<p>Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi (ang. <i>parallel</i>). Pacjenci przydzieleni zostali losowo do dwóch grup po 34 i 28 uczestników. Po fazie <i>screeningu</i> do badania następował 2-tygodniowy okres fazy <i>run-in</i>, przy czym w pierwszym tygodniu pacjenci nie przyjmowali żadnej terapii enzymatycznej (w tym okresie zebrano próbki w których oznaczono wartości <i>baseline</i> dla parametrów CFA i CNA). W drugim tygodniu fazy <i>run-in</i> wszyscy pacjenci stosowali standardową, dotychczas przyjmowaną terapię enzymami trzustkowymi. Następnie następował okres 7 dni fazy podwójnie zaślepionej.</p>		

Sposób podawania leku	Doustnie (pankreatyna)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	1 tydzień	
Okres obserwacji	Badanie zostało wydłużone o 51 tygodni fazy otwartej (<i>extension phase</i>), gdzie wszyscy pacjenci stosowali pankreatynę. Wyniki opublikowane w osobnej pracy Ramesh 2013.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana wartości CFA	Zmiana wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i> , CFA) względem wartości <i>baseline</i> Parametr CFA wyliczono na podstawie równania: $CFA=100*[(\text{średni spożyty tłuszcz} - \text{średni tłuszcz w wydalonym stolcu}) / \text{średni spożyty tłuszcz}]$	Średnia (\pm SD) [%]
Zmiana wartości CNA	Zmiana wartości współczynnika wchłaniania białka (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i> , CNA) względem wartości <i>baseline</i> Parametr CNA wyliczono na podstawie równania: $CNA=100*[(\text{średni spożyty azot} - \text{średni azot w wydalonym stolcu}) / \text{średni spożyty azot}]$	Średnia (\pm SD) [%]
Wynik w skali CGI	Wynik w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>clinical global impression</i> , CGI) pod względem występowania objawów (brak objawów, łagodne objawy, umiarkowane objawy, poważne objawy, pacjent niezdolny do pracy z powodu objawów) po 7 dniach leczenia	Liczna i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach [%]
Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu	Zmiana zawartości tłuszczu w stolcu względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SD) [g/dzień]
Zmiana zawartości azotu w stolcu	Zmiana zawartości azotu w stolcu względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SD) [g/dzień]
Zmiana masy stolca	Zmiana masy stolca względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SD) [g/dzień]
Zmiana częstości wypróżnień	Zmiana częstości wypróżnień względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SD)
Zmiana masy ciała	Zmiana masy ciała pacjenta względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SD)
Zmiana BMI	Zmiana BMI pacjenta względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (\pm SD)
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca (stolec twardy, stolec normalny, stolec miękki, stolec wodnisty) po 7 dniach leczenia	Liczna i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach [%]
Nasilenie wzdęć	Nasilenie wzdęć (ciężkie, umiarkowane, łagodne, brak wzdęć) po 7 dniach leczenia	Liczna i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach [%]

Nasilenie bólu brzucha	Nasilenie bólu brzucha (ciężkie, umiarkowane, łagodne, brak bólu brzucha) po 7 dniach leczenia	Liczba i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach [%]
Zdarzenia niepożądane (AE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE – ang. <i>adverse events</i>)	n [%]
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE – ang. <i>serious adverse events</i>)	n [%]
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE – ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)	n [%]
Poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (severe TEAE)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>severe TEAE</i> – ang. <i>severe treatment emergent adverse events</i>)	n [%]

Badanie dla porównania: pankreatyna vs placebo w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka to: *Armbrecht 1988*.

Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Armbrecht 1988*)

Badanie		<i>Armbrecht 1988</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NOS		9/9 (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Brak danych
Metodyka	Typ badania	Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie, w układzie grup naprzemiennych (podtyp IVC)
	Randomizacja	Badanie bez randomizacji
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Efektywność kliniczna: Zawartość tłuszczu w stolcu; konsystencja stolca; wypróżnienia (liczba stolców), nasilenie: bólu brzucha, wymiotów, nudności, wzdęć oraz zespołu poposiłkowego (ang. <i>dumping</i>) (wyniki w postaci całkowitego wyniku grupowego pacjentów leczonych pankreatyną oraz placebo); czas pasażu żołądkowo-kątniczego (OCTT) [^] ; obecność przerostu bakteryjnego jelit (wynik wodorowego testu oddechowego) [^] .

	<p>Profil bezpieczeństwa: w badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa terapii. (^ - punkty końcowe oceniane tylko podczas fazy placebo; brak porównania ze stanem po leczeniu pankreatyną)</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.
Analiza ITT	Brak oceny – badanie bez randomizacji. W publikacji przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.
Źródła finansowania	MEDA AB (Göteborg, Szwecja)
Publikacje do badania	Armbrecht 1988
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci po zabiegu pełnej gastrektomii z powodu choroby nowotworowej; występowanie biegunki tłuszczowej; 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> brak informacji; 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	Pankreatyna/placebo n=15
Wiek, średnia (zakres) [lata]	64 (47-83)
Kobiety, n (%)	5 (33,3%)
Mężczyźni, n (%)	10 (66,7%)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	<p>Pankreatyna: Kreon o zawartości 300 mg pankreatyny (skład 1 kapsułki 300 mg: 10 000 FIP lipazy, 10 000 FIP amylazy, 650 FIP proteazy).</p> <p>Podawano w dawce łącznej 3,6 g dziennie</p> <p>Przeliczenie porównawcze wobec standardowych badań z zastosowaniem pankreatyny: 3,6 g pankreatyny/d = 3600 mg 1 kapsułka = 300 mg, stąd 3600 mg = 12 kapsułek</p> <p>12 kapsułek: 120 000 FIP lipazy dziennie[^]</p> <p>Placebo: Kapsułki pankreatyny inaktywowane termicznie, łączna dawka 3,6 g/dzień</p>
	<p>(^ - obliczenie szacunkowe wykonane przez autorów niniejszego raportu HTA)</p>
	<p>Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami naprzemiennymi (ang. <i>crossover</i>). Pacjenci przez tydzień przyjmowali placebo lub pankreatynę (rozkład pacjentów w tych grupach nie został zaprezentowany w publikacji), następnie następował</p>

	tygodniowy okres fazy <i>wash-out</i> , po czym pacjenci stosowali zamienione terapie przez okres kolejnego tygodnia. Wyniki końcowe przedstawiono dla wszystkich pacjentów (n=15) ogółem.	
Sposób podawania leku	Doustnie (pankreatyna)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	7 dni	
Okres obserwacji	21 dni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zawartość tłuszczu w stolcu	Zawartość tłuszczu w stolcu wyrażona w mmol kwasów tłuszczowych wydanych w ciągu 72 godzin	Mmol kwasów tłuszczowych/72 h
Częstość wypróżnień (w okresie 7 dni)	Liczba wypróżnień występujących w tygodniowym okresie obserwacji	Średnia (SE)
Konsystencja stolca	Konsystencja stolca oceniana w 4-stopniowej skali, gdzie: 0 – brak wypróżnień 1 – stolec twardy 2 – stolec miękki 3 – stolec wodnisty Oceny stolca w ciągu 7 dni terapii były sumowane dla każdego pacjenta, po czym wyciągano średnią dla grupy placebo i grupy leczonej pankreatyną.	Średnia (SE)
Nasilenie bólu brzucha	Nasilenie bólu brzucha u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Nasilenie oceniano w 4-stopniowej skali, gdzie: wynik „0” oznaczał brak objawu, a wynik „3” – nasilenie w stopniu ciężkim.	Średnia dla całkowitego wyniku grupowego
Nasilenie wymiotów	Nasilenie wymiotów u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Nasilenie oceniano w 4-stopniowej skali, gdzie: wynik „0” oznaczał brak objawu, a wynik „3” – nasilenie w stopniu ciężkim.	Średnia dla całkowitego wyniku grupowego
Nasilenie nudności	Nasilenie nudności u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Nasilenie oceniano w 4-stopniowej skali, gdzie: wynik „0” oznaczał brak objawu, a wynik „3” – nasilenie w stopniu ciężkim.	Średnia dla całkowitego wyniku grupowego
Nasilenie wzdęć	Nasilenie wzdęć u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Nasilenie oceniano w 4-stopniowej skali, gdzie: wynik „0” oznaczał brak objawu, a wynik „3” – nasilenie w stopniu ciężkim.	Średnia dla całkowitego wyniku grupowego

Nasilenie zespołu poposiłkowego (ang. <i>dumping</i>)	Nasilenie zespołu poposiłkowego (ang. <i>dumping</i>) u pacjentów przyjmujących pankreatynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo. Nasilenie oceniano w 4-stopniowej skali, gdzie: wynik „0” oznaczał brak objawu, a wynik „3” – nasilenie w stopniu ciężkim.	Średnia dla całkowitego wyniku grupowego
Czas pasażu żołądkowo-kątniczego (OCTT)		
Obecność przerostu bakteryjnego jelit (wynik wodorowego testu oddechowego)	Punkty końcowe oceniane tylko podczas fazy placebo; brak porównania ze stanem po leczeniu pankreatyną	Nie przedstawiono

Badanie dla porównania: pankreatyna vs placebo w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; Bruno 1998.

Tabela 16. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Bruno 1998)

Badanie		Bruno 1998
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Badanie jednoośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (pankreatyna vs placebo) w stosunku 1:1 (brak danych na temat typu randomizacji)
	Zaślepienie	Badanie podwójnie zaślepienie
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowy punkt końcowy: procentowa zmiana masy ciała względem wartości <i>baseline</i> II-rzędowe punkty końcowe: zmiana masy ciała względem wartości <i>baseline</i> , zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i> , CFA) względem wartości <i>baseline</i> , zmiana częstości wypróżnień, dzienne spożycie energii, białka, tłuszczu i węglowodanów, nasilenie i częstość występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową (brak danych liczbowych w publikacji źródłowej). Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie (fazę podwójnie zaślepioną)	
Źródła finansowania	Knoll BV (Amsterdam, Holandia)	

Publikacje do badania	Bruno 1998	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona cytologicznie lub histologicznie obecność nowotworu głowy trzustki, • niedrożność przewodu żółciowego wspólnego potwierdzona endoskopową cholangiopankreatografią wsteczną; • przeszkoda w obrębie przewodu trzustkowego o długości nie większej niż 2 cm; • brak kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego ze względu na zły stan ogólny; • nowotwór lokalnie niekwalifikujący się do wycięcia, bądź zaawansowany z przerzutami; • potwierdzona endoproteza dróg żółciowych; • potwierdzona badaniem fizykalnym żółtaczka; • wynik w skali sprawności Karnofsky'ego powyżej 60. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • poważny zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie; • przewlekła choroba przewodu pokarmowego w wywiadzie • współistniejąca inna choroba nowotworowa; • leczenie cytostatyczne bądź radiologiczne; • stosowanie leków zubożniających sok żołądkowy, chroniących śluzówkę, antagonistów receptora H₂, lub inhibitorów pompy protonowej. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Placebo (n=10)	Pankreatyna (n=11)
Mężczyźni/kobiety, n	4/6	4/7
Cukrzyca, n	3	2
Wiek, średnia (SD) [lata]	79 (9)	73 (11)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	58,1 (8,1)	59,0 (5,2)
Utrata masy ciała, średnia (SD) [kg]	-12,9 (9,1)	-9,9 (5,7)
Rodzaj nowotworu, n	Rak trzustki	10
	Rak przewodu żółciowego dystalnego	0
	Rak brodawki Vatera	1
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Pankreatyna (Panzytrat 25 000, skład: 25 000 Ph.Eur. lipazy, 22 500 Ph.Eur. amylazy oraz 1 250 Ph.Eur. proteazy): 2 kapsułki do posiłku, 1 kapsułka do przekąski Mediana kapsułek zużytych w badaniu: 8 (5,9-8,9) kapsułek/dzień (200 000 USP lipazy)	
	Placebo: 2 kapsułki do głównego posiłku + 1 kapsułka do przekąski Mediana kapsułek zużytych w badaniu: ~8 (4,6-9,0) kapsułek/dzień	
	Badanie przeprowadzono w schemacie z grupami równoległymi (ang. <i>parallel</i>). Pacjenci przydzieleni zostali losowo do dwóch grup po 10 i 11 uczestników.	
Sposób podawania leku	Doustnie (pankreatyna)	Doustnie (placebo)
Okres leczenia	8 tygodni	

Okres obserwacji	12 tygodni (8 tygodni fazy podwójnie zaślepionej + 4 tygodnie fazy <i>open-label</i>)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Procentowa zmiana masy ciała	Procentowa zmiana masy ciała po 8 tygodniach leczenia względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (SD)
Zmiana masy ciała	Zmiana masy ciała po 8 tygodniach leczenia względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (SD)
Zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu	Zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption, CFA</i>) po 8 tygodniach względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (SD)
Zmiana częstości wypróżnień	Zmiana częstości wypróżnień po 8 tygodniach leczenia względem wartości <i>baseline</i>	Średnia (SD)
Spożycie energii	Dzienne spożycie energii przez pacjentów w okresie 8 tygodni leczenia wyrażone w MJ	Średnia (SD)
Spożycie białka	Dzienne spożycie białka przez pacjentów w okresie 8 tygodni leczenia wyrażone w MJ	Średnia (SD)
Spożycie tłuszczu	Dzienne spożycie tłuszczu przez pacjentów w okresie 8 tygodni leczenia wyrażone w MJ	Średnia (SD)
Spożycie węglowodanów	Dzienne spożycie węglowodanów przez pacjentów w okresie 8 tygodni leczenia wyrażone w MJ	Średnia (SD)
Nasilenie i częstość występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową	Nasilenie i częstość występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową po 8 tygodniach leczenia	Brak danych liczbowych w publikacji źródłowej
Zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie 8 tygodni leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane	n [%]

9.3. Charakterystyka badań dodatkowych – analiza efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych oraz punkty końcowe zaczerpnięte z badania *D’Haese 2014* uwzględnione w analizie efektywności praktycznej.

Tabela 17. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*D’Haese 2014*)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie kohortowe, prospektywne, obserwacyjne Podtyp badania: IVC Źródło finansowania: Abbott Arzneimittel GmbH	Pacjenci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; potwierdzona zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki oraz PZT; obecne przyjmowanie pankreatyny lub zgoda na rozpoczęcie terapii pankreatyną; chęć wypełnienia kwestionariuszy oceny QoL; 	<ul style="list-style-type: none"> mukowiscydoza bądź nowotwór trzustki w wywiadzie;
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg skali NOS
Pankreatyna (Kreon®); dawkowanie było ustalone indywidualnie przez lekarza prowadzącego w zależności od stopnia ciężkości choroby	<ul style="list-style-type: none"> występowanie objawów związanych z EPI: nieprawidłowe trawienie, biegunka/biegunka tłuszczowa, utrata masy ciała, wzdęcia, niestrawność, nawracający ból, nudności, wymioty; ocena jakości życia wg kwestionariusza GIQLI* 	<p>Okres leczenia/obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>Spośród 351 pacjentów włączonych do badania, 57 miało niekompletne dane lub zostało utraconych z okresu obserwacji. Analizę efektywności przeprowadzono w grupie pozostałych 291 pacjentów</p>	Przeprowadzono: badanie dobrej jakości – szczegółowe informacje w załączniku
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	Kohorta 1	Kohorta 2	
Liczba pacjentów, N	206	88	
Mężczyźni/kobiety, n	120/86	42/46	
Wiek w latach, średnia (SD)	62,7 (12,6)	61,5 (12,9)	
BMI w kg/m ² , średnia (SD)	24,4 (5,9)	24,8 (4,2)	
Długość trwania EPI w latach, średnia (SD)	5,2 (4,8)	NA	

* - kwestionariusz GIQLI (ang. *Gastrointestinal Quality of Life Index*) - służy do oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego. Ukazuje głównie wpływ występujących objawów gastrycznych na poziom jakości życia pacjentów, w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Składa się z 36 pytań zawartych w 5 domenach. Kwestionariusz jest punktowany w 5-stopniowej skali Likerta. Całkowita możliwa suma punktów zdobytych po wypełnieniu kwestionariusza wynosi 144 pkt. Im więcej uzyskanych punktów, tym lepsza jakość życia badanych chorych [29].

9.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

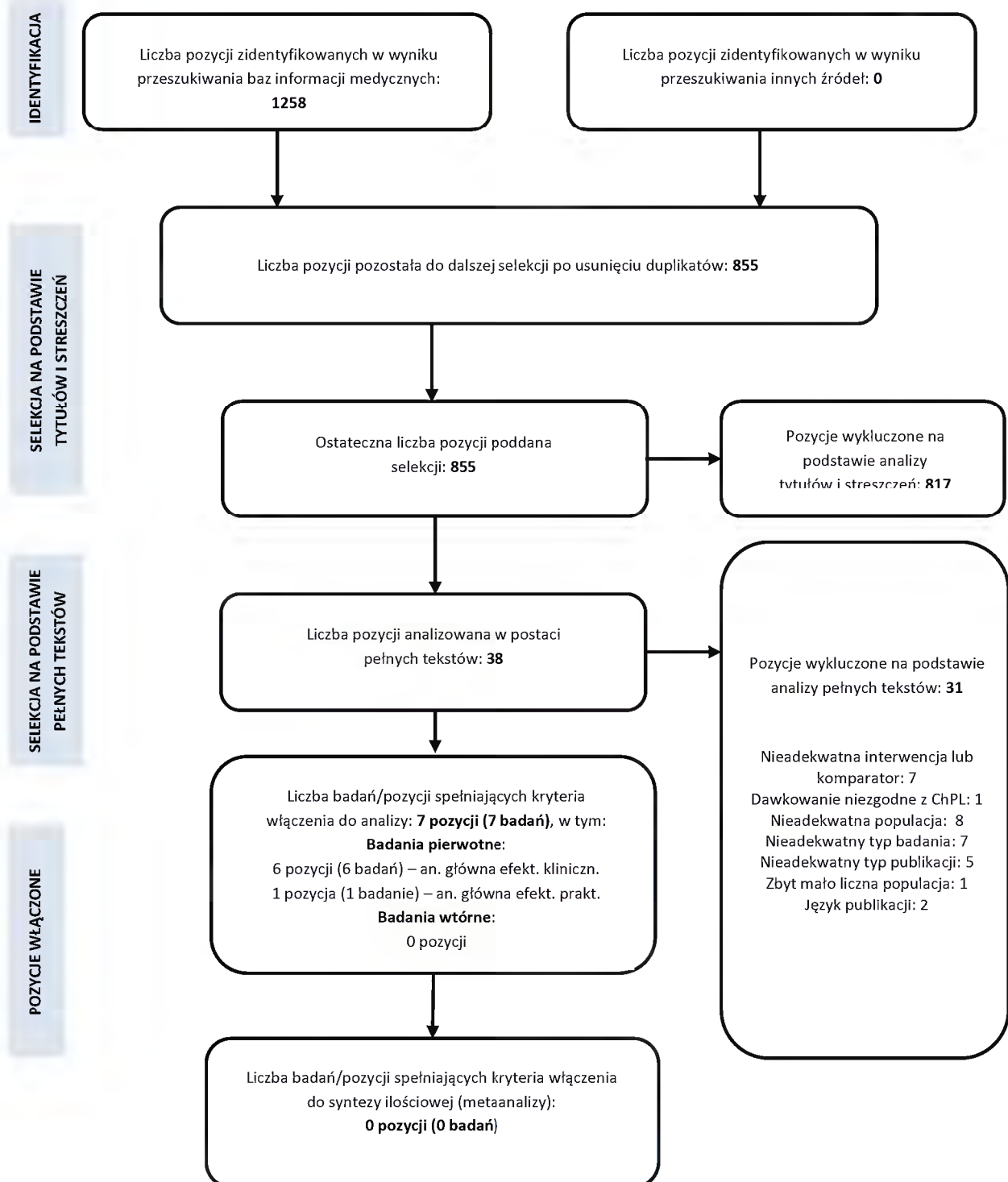
Tabela 18. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ClinicalTrials.gov				
Na stronie ClinicalTrials.gov odnaleziono łącznie 53 rekordy dla wyszukiwania "Pancreatic Exocrine Insufficiency" AND "Pancreatin", lecz tylko 2 z nich spełniały kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (opisane poniżej).				
ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
NCT00705978	RCT, podwójnie zaślepione, grupy równoległe	Zakończone (wyniki nieopublikowane)	Pankreatyna vs placebo Pacjenci z PZT	Wyniki badania niedostępne
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00705978?term=%22Pancreatic+Exocrine+Insufficiency%22+AND+%22Pancreatin%22&rank=3&view=results				
NCT00788593	RCT, podwójnie zaślepione, grupy naprzemienne	Zakończone (wyniki nieopublikowane)	APT-1008 (pankrelipaza) vs placebo Pacjenci z PZT	Wyniki badania niedostępne
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00788593?term=%22Pancreatic+Exocrine+Insufficiency%22+AND+%22Pancreatin%22&rank=31				
Clinicaltrialsregister.eu				
Na stronie Clinicaltrialsregister.eu odnaleziono łącznie 56 rekordów dla hasła „pancreatin”: 44 – dotyczyły tylko populacji dzieci jednak żadne nie zostało przeprowadzone w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem; 12 – badania przeprowadzone w populacji osób dorosłych, lecz tylko 2 z nich spełniały kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (opisane poniżej).				
EudraCT Number	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
2004-002468-89	RCT, podwójnie zaślepione	Zakończone	Pankreatyna vs placebo Pacjenci z PZT	Wyniki badania niedostępne
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002468-89/DE				
2011-006019-73	RCT, podwójnie zaślepione	Trwające	Pankreatyna vs placebo Pacjenci z EPI	Wyniki badania niedostępne
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-006019-73/GB				

Data wyszukiwania: 14.06.2017r.

9.5. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [12]



9.6. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [14]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Mailesci 1995* [1] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *O'Keefe 2001* [2] zgodnie z „*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Safdi 2006* [3] zgodnie z „*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Thorat 2012 [4] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bruno 1998 [6] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 25. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych [30]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

	<p>a) tak *</p> <p>b) nie</p>
Czynniki zakłócające	<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <p>a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</p> <p>b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</p>
	<p>1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</p> <p>a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</p> <p>b) łączenie rekordów (ang. record linkage) *</p> <p>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</p> <p>d) brak opisu</p>
Ocena efektów zdrowotnych	<p>2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</p> <p>a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)</p> <p>b) nie</p>
	<p>3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</p> <p>a) tak *</p> <p>b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>

Tabela 26. Ocena wiarygodności badań D'Haese 2014 [7] i Armbrecht 1988 [5] w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Wynik
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Pytanie										
<i>D'Haese 2014</i>	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8/9
<i>Armbrecht 1988</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9/9

9.1. Formularze ekstrakcji danych

9.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMI:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

9.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

9.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

9.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

10. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej - porównanie bezpośrednio pankreatyna vs placebo

1. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, Bocchia P, Ciravegna G, Cantor P, Vantini I. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30(4): 392 – 398.
2. O'Keefe SJD, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32(4): 319 – 323.
3. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33: 156 – 162.
4. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, Kalla MM, Ramesh H. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(5): 426 – 436.
5. Armbrecht U, Lundell L, Stockbrügger RW. The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 1988; 2: 493 – 500.
6. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GNJ, Van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut.* 1998; 42(1): 92 – 96.

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

7. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, i wsp. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: A 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas.* 2014; 43(6): 834 – 841.

Pozycje uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

8. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
13. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10

16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
17. Obwieszczenie z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
19. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
20. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
21. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
22. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
23. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
24. 
25. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
26. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
27. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
28. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
29. Bąk E, Wojtuń S, Gil J, Dyrła P. Znaczenie wybranych kwestionariuszy w ocenie jakości życia pacjentów z chorobą refluksową przełyku. *Problemy Pielęgniarstwa* 2013, tom 21, zeszyt nr 4.
30. EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015

Publikacje wykluczone z analizy

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

31. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. *Drug Invest.* 1993; 5(4): 229 – 237.
32. Mossner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion.* 1992; 53(1-2): 54 – 66.
33. Jorgensen BB, Pedersen NT, Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26(3): 321 - 326.
34. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences.* 1983; 28: 97 – 102.
35. Duvnjak M, Dodig M, Smircic DL, Simicevic VN. Enzyme substitution therapy of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis - A comparison of three different regimens *Pharmaca.* 1998; 36: 49 – 58.
36. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias GJ, Iglesias RM, Figueiras A, Vilariño IM. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2005; 21: 993 – 1000.
37. Brägelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(3): 231 – 237.

Dawkowanie niezgodne z ChPL

38. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1986; 21(1):104-8.

Nieadekwatna populacja

39. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vasileva G, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S, Whitcomb DC A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(10): 1152 – 1161.
40. Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M, Frey CF, Halsted CH Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis *Pancreas.* 1997; 14(2): 174 – 180.
41. Whitcomb D, Malecka PE, Gubergrits N, Caras S, Shen Y, Sander SS Effect of underlying disease type on efficacy and safety of pancrelipase delayed-release capsules (creon) in a randomized trial of patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery *American journal of gastroenterology.* 2010; 105: S51 - S52.
42. Whitcomb DC, Malecka-Panas E, Lehman G, Vasileva G, Gubergrits N, Caras S, Shen Y, Sander-Struckmeier S Pancrelipase delayed-release capsules (creonT«) for pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis (CP) or pancreatic surgery (PS) *Pancreas.* 2009; 38(8): 1061.
43. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(10): 2276 – 2286.
44. Whitcomb DC, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Caras S, Shen Y, Sander-Struckmeier S Effect of underlying disease type on efficacy of creonT« in a randomized trial of patients with exocrine pancreatic insufficiency (EPI) due to chronic pancreatitis (CP) or pancreatic surgery (PS) *Pancreas.* 2010; 39(8): 1356
45. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K, Sander-Struckmeier S, Liu S, Fuldeore M, Pollack PF, Khurmi RP Efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin in patients with exocrine pancreatic insufficiency and a medical history of diabetes mellitus *Pancreas.* 2016; 45(5): 679 – 686.
46. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, Koh YH, Chung SH, Kim YH, Moon H, Hong EK, Lee WJ Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial *Pancreatology.* 2016; 16: 1099 – 1105.

Typ badania

47. Pasquali C, Fogar P, Sperti C, Basso D, De PM, Plebani M, Pedrazzoli S Efficacy of a pancreatic enzyme formulation in the treatment of steatorrhea in patients with chronic pancreatitis *CURR THER RES CLIN EXP.* 1996; 57(5): 358 – 365.
48. Nakamura T, Tandoh Y, Terada A, Yamada N, Watanabe T, Kaji A, Imamura K, Kikuchi H, Suda T Effects of high-lipase pancreatin on fecal fat, neutral sterol, bile acid, and short-chain fatty acid excretion in patients with pancreatic insufficiency resulting from chronic pancreatitis *Int J Pancreatol.* 1998; 23(1): 63 – 70.
49. Malesci A, Mariani A, Mezzi G, Bocchia P, Basilio M New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea *J Clin Gastroenterol.* 1994; 18(1): 32 – 35.
50. Gullo L, Pezzilli R, Cassano A, Ligabue A, Ventrucci M, Barbara L Clinical effectiveness of a new enteric-coated pancreatic enzyme extract in the treatment of pancreatic steatorrhea *CURR THER RES CLIN EXP.* 1988; 44(1): 105 – 109.
51. Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R; ZENPEP Study Group. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2011, 40(3):376-82.
52. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, Kalla M, Thorat V A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis *Pancreatology.* 2013; 13(2): 133 – 139.
53. Rydzewska G, Turecka-Kulesza E, Ciok J, Pietrzak J, Gabryelewicz A, Butruk E, Dzieniszewski J Evaluation of the effectiveness of the preparation Panzytrat 20,000 U in the substitute treatment of chronic pancreatitis *Wiad Lek.* 1994; 47(19-20): 738 – 744.

Typ publikacji (list do redakcji, abstrakt konferencyjny)

54. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The effects of pancreatic enzyme supplementation on nutrient absorption and diabetic control in patients with chronic pancreatitis (CP). *Gastroenterology*. 1997 112: A468.
55. Ramesh H, Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A Pancreatin (Creon) for pancreatic exocrine insufficiency (PEI) due to chronic pancreatitis (CP): A 7-day, double-blind (DB), multicentre trial in India with a 51-week, open-label extension (OLE) *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 227.
56. McMahon MJ, Thomas WFG, Puntis MCA Enteric coated microspheres of pancreatin (creon) in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis : a double blind randomised placebo controlled crossover study *Gut*. 1991; 32: A344.
57. Tamura S, Taniguchi H, Takeno A, Murakami K, Katsura Y, Ohmura Y, Naito A, Kagawa Y, Takeda Y, Kato T A randomized phase II study of pancrelipase in patients with gastrectomy to assess the prevention of weight loss *Ann Oncol*. 2016; 27.
58. Park SS, Woo SM, Kim SY, Joo J, Chung SH, Yun S, Park SJ, Han S-S, Kim TH, Koh YH, Hong EK, Lee WJ Efficacy of pancreatic enzyme supplementation therapy in patients with unresectable pancreatic cancer *Gastroenterology*. 2015; 148(4): S578.

Zbyt mało liczna populacja

59. Opekun ARJ, Sutton FMJ, Graham DY Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11(5): 981 – 986.

Język publikacji

60. Backes G Comparison of efficacy of new gastric acid-resistant microcapsulated formulations of pancreatic enzymes *Therapiewoche*. 1986; 36(18): 1901 - 1904.
61. Brackmann P, Ruther HG A comparative study of the digestive effect of acid-protected lipase in pancreatogenic steatorrhoea *FORTSCHR MED*. 1984; 102(44): 1143 – 1145.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	13
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania pankreatyna vs placebo w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT).....	26
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania pankreatyna vs placebo w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej resekcją żołądka	32
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania pankreatyna vs placebo w terapii zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.....	33
Tabela 5. Ocena bezpieczeństwa dla porównania pankreatyna vs placebo w w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki	34
Tabela 6. Ocena skuteczności praktycznej pankreatyny w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki – na podstawie publikacji <i>D’Haese 2014</i>	39
Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [18]	42
Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	53
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	55
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	57
Tabela 11. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Malesci 1995</i>)	59
Tabela 12. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>O’Keefe 2001</i>).....	61
Tabela 13. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Safdi 2006</i>)	63
Tabela 14. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Thorat 2012</i>).....	66
Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Armbrecht 1988</i>)	69
Tabela 16. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Bruno 1998</i>).....	72
Tabela 17. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (<i>D’Haese 2014</i>)	75
Tabela 18. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	76
Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” [14]	78
Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Malesci 1995</i> [1] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	78
Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>O’Keefe 2001</i> [2] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	79
Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Safdi 2006</i> [3] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	79
Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Thorat 2012</i> [4] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	80
Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Bruno 1998</i> [6] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	81
Tabela 25. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS) dla badań kohortowych [30].....	81

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

Tabela 26. Ocena wiarygodności badań *D'Haese 2014 [7]* i *Armbrecht 1988 [5]* w skali NOS 82

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [12] 77