



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Lipancrea 16 000 (pancreatinum)  
we wskazaniu:**

stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki  
spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją  
żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym  
chorobą nowotworową.

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4350.15.2017

Data ukończenia: 26.10.2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AISP</b>	Italian Association for the Study of the Pancreas
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APC</b>	Australasian Pancreatic Club
<b>APPR</b>	Romanian Association for Pancreatic Pathology
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CCK</b>	cholecystokinina
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CFA</b>	współczynnik wchłaniania tłuszczu (ang. coefficient of fat absorption)
<b>CGI</b>	skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. clinical global impression)
<b>CGIDSS</b>	skala ogólnego wrażenia klinicznych objawów choroby (ang. Clinical Global Impression of Disease Symptoms Scale)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CNA</b>	współczynnik wchłaniania białka/azotu (ang. coefficient of nitrogen absorption)
<b>CP/PZT</b>	przewlekłe zapalenie trzustki (ang. chronic pancreatitis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DD</b>	dzienna dawka
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekowej
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EPI</b>	zewnętrznydzielnicza niewydolność trzustki (ang. exocrine pancreatic insufficiency)
<b>ERCP</b>	Endoskopowa Cholangiopankreatografia Wsteczna (ang. endoscopic retrograde cholangiopancreatography)
<b>ESPEN</b>	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
<b>GIQLI</b>	wskaźnik odzwierciedlający poziom życia i satysfakcji życiowej (ang. Gastrointestinal quality of life index)
<b>GSGDMD</b>	German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems)

<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MJ</b>	megadžul (ang. megajoule)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OTC</b>	leki wydawane bez recepty (ang. over-the-counter drug)
<b>PBS</b>	Pharmaceutical Benefits Scheme
<b>PERT</b>	terapia substytucyjna enzymami trzustkowymi (ang. pancreatic enzyme replacement therapy)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PKT</b>	Polski Klub Trzustkowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RK/RP</b>	Rada Konsultacyjna/Rada Przejrzystości
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SPC</b>	Spanish Pancreatic Club
<b>TEAEs</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TESAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-emergent serious adverse event)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47
4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>51</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	60
5.4.	Komentarz Agencji .....	61
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>64</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	71
6.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>77</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>81</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>85</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>86</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.08.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.852.2017.4.MR

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Lipancrea 16 000 (pankreatyna), kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., EAN 5909990723164
  - Wnioskowane wskazanie:  
Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane:
    - przewlekłym zapaleniem trzustki;
    - resekcją żołądka;
    - zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową;
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X    NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24  
01-207 Warszawa

---

Wnioskodawca

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/ 24  
01-207 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.08.2017, znak PLR.4600.852.2017.4.MR (data wpływu do AOTMiT 18.08.2017) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lipancrea 16 000 (pankreatyna), kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., EAN 5909990723164

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.09.2017, znak OT.4350.15.2017.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.09.2017 pismem z dnia 29.09.2017.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Analiza ekonomiczna dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Lipancrea 16 000 oraz odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.4350.15.2017.BK.2 z dnia 08.09.2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej AWA.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Lipancrea 16 000, kapsułki, 16 000 j. Ph. Eur. lipazy, opakowanie 60 szt., EAN 5909990723164
<b>Kod ATC</b>	A09AA02
<b>Substancja czynna</b>	pankreatyna
<b>Wnioskowane wskazanie*</b>	Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłym zapaleniem trzustki;</li> <li>• resekcją żołądka;</li> <li>• zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową;</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	brak DDD określonej przez WHO, (na potrzeby obliczeń założono 75 000 j. Ph. Eur. Lipazy, zgodnie z opiniami ekspertów) Dorośli Zalecane dawki enzymów: 1 do 2 kapsułek do każdego posiłku. Ustaloną dawkę można stopniowo zwiększać, kontrolując objawy kliniczne. Nie należy stosować dawki większej niż 100 000 j. Ph. Eur. lipazy na posiłek (6 do 7 kapsułek produktu Lipancrea 16 000) lub 400 000 j. Ph. Eur. lipazy na dobę w dawkach podzielonych (25 kapsułek produktu Lipancrea 16 000). Dzieci Zalecane dawki enzymów: od 500 do 1 000 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na posiłek. Ustaloną dawkę można zwiększać stopniowo, kontrolując objawy kliniczne. Nie należy stosować dawki większej niż 2 500 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na posiłek, czyli 10 000 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Lipancrea 16 000 jest wyciągiem zawierającym zwierzęce enzymy trzustkowe. Produkt zawiera lipazę, amylazę oraz proteazy uzyskane z trzustek wieprzowych. Lipaza hydrolizuje tłuszcze. Amylaza rozkłada skrobię, proteazy - białka. Enzymy te działają w środowisku jelita cienkiego. Każda kapsułka zawiera peletki powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego. Dzięki temu zawartość peletki uwalnia się dopiero w świetle dwunastnicy, czyli tam gdzie wydzielany jest sok trzustkowy. W ten sposób produkt może uzupełniać lub zastępować działanie endogennych enzymów trzustkowych.</p> <p>Produkt podany doustnie umożliwia lepsze przyswajanie składników odżywczych zawartych w pożywieniu, usuwa zaburzenia trawienia i zapobiega wystąpieniu objawów takich jak uczucie przepełnienia żołądka po jedzeniu, wzdęcia, bóle brzucha, nudności, wymioty.</p> <p>Lipancrea 16 000 umożliwia trawienie po wycięciu trzustki oraz ułatwia trawienie w stanach zmniejszonego wydzielania enzymów. Zawarte w leku enzymy działają korzystnie w leczeniu późnego etapu ostrego zapalenia trzustki i niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób w podeszłym wieku.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Kapsułki rozpadają się w żołądku pod wpływem kwaśnego soku żołądkowego. Uwolnione peletki, po wymieszaniu z treścią pokarmową, przechodzą do dwunastnicy. Otoczką peletek chroni enzymy, które nie są odporne na kwas żołądkowy. W zasadowym środowisku dwunastnicy z peletek uwalniają się zawarte w nich substancje, które zapewniają prawidłowe trawienie i wchłanianie składników odżywczych.</p> <p>Przyjęcie produktu z pokarmem o pH wyższym niż 5,5 może doprowadzić do wcześniejszego uwolnienia enzymów i ich unieczynnienia w środowisku soku żołądkowego.</p> <p>Substancje czynne produktu działają w świetle jelita cienkiego jako egzogenne uzupełnienie fizjologicznych enzymów trawiennych. Enzymy znajdujące się w produkcie nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego.</p>

\*W formularzu wniosku refundacyjnego zawarto wszystkie zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Lipancrea 16 000, w tym także dwa wskazania niepodlegające ocenie Agencji, tj. resekcja trzustki bądź jej części, mukowiscydoza (patrz Rozdz. 3.1.2.3. AWA)

Dodatkowo dopuszczone do obrotu są również inne opakowania i dawki produktu Lipancrea:

- Lipancrea 8000, pankreatyna, kapsułki, 8 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 20 szt. Kod EAN 5909990869022
- Lipancrea 8000, pankreatyna, kapsułki, 8 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 50 szt. Kod EAN 5909990841370
- Lipancrea 16 000, pankreatyna, kapsułki, 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 30 szt. Kod EAN 5909990723164

Źródło: ChPL Lipancrea 16 000, Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2017 r.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.1997 r., Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłym zapaleniem trzustki;</li> <li>• resekcją trzustki bądź jej części;</li> <li>• resekcją żołądka;</li> <li>• zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową;</li> <li>• mukowiscydozą.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-

Źródło: ChPL Lipancrea 16 000

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lipancrea 16 000 nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, jednak w podobnych wskazaniach oceniano produkt leczniczy Kreon w 2008, 2012 oraz 2016 roku. Opinia Rady Konsultacyjnej z 2008 r. była negatywna ze względu na brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność pankreatyny w leczeniu przewlekłego zapalenia trzustki oraz w zaburzeniach wchłaniania po resekcji trzustki. Opinie Rady Przejrzystości z 2012 r. i 2016 r. były pozytywne, z czego w pierwszej powoływano się na Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego z 2011 r., zgodnie z którymi zaleca się stosowanie preparatów zawierających wysokie stężenia lipazy w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki. W pozytywnej Opinii RP z 2016 r. zwrócono uwagę, iż suplementacja enzymów trzustkowych jest powszechnie przyjętym i rekomendowanym sposobem postępowania w przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 357/2016 z dnia 19 grudnia 2016 roku</b>	Rada Przejrzystości uznała za zasadne rozszerzenie zakresu finansowania leku Kreon 25 000 na inne wskazania zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Suplementacja enzymów trzustkowych jest powszechnie przyjętym i rekomendowanym sposobem postępowania w przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Należy jednakże zauważyć, że wysokiej jakości badania kliniczne dotyczące skuteczności suplementacji były prowadzone przede wszystkim u pacjentów z mukowiscydozą, u których w wyniku terapii zaobserwowano istotną poprawę w zakresie wchłaniania tłuszczów. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że postępowanie suplementacyjne ma charakter objawowy i nie jest w żaden sposób powiązane z wpływem na przyczynę wywołującą niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki, można oczekiwać pozytywnych efektów suplementacji także w przypadku pozostałych wskazań zawartych w charakterystyce produktu leczniczego”.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Opinia</b> <b>Rady Przejrzystości nr 2/2012 z dnia 13 lutego 2012 r.</b></p>	<p>Opinia pozytywna w sprawie objęcia refundacją leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 (pancreatinum) we wskazaniu zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki (PZT). <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <i>„W Rekomendacjach Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego (2011) jednoznacznie zaleca się stosowanie preparatów enzymów trzustkowych o wysokim stężeniu lipazy, w rozpatrywanym wskazaniu. Rada uznaje za zasadne zakwalifikowanie leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 w przebiegu PZT jako świadczenia gwarantowanego, ale tylko w przypadkach potwierdzonej przez specjalistę gastroenterologa, zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.”</i></p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia</b> <b>Rady Konsultacyjnej nr 11/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.</b></p>	<p>Opinia negatywna w sprawie objęcia refundacją pankreatyny w PZT oraz w zaburzeniach wchłaniania po resekcji trzustki. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wnioskodawca nie przedstawił analiz dotyczących skuteczności leku w danym wskazaniu. W uzasadnieniu stwierdzono, iż wykazano skuteczność pankreatyny u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki w odniesieniu do zróżnicowanych punktów końcowych, przy czym nie było danych wskazujących na różnice skuteczności poszczególnych preparatów stosowanych w takich samych dawkach – leku Panzytrat i Lipancrea. Zwrócono również uwagę, iż nie przedstawiono analiz wskazujących na skuteczność wnioskowanego preparatu w wyróżnionych przez wnioskodawcę wskazaniach, wobec czego nie było podstaw do wydania decyzji w zakresie jego finansowania.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. w zewnątrzwydzielniczych stanach niewydolności trzustki
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	13.0, Enzymy trzustkowe
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie dotyczy

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym*	<p>Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłym zapaleniem trzustki;</li> <li>• resekcją żołądka;</li> <li>• zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową;</li> </ul>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

\*W formularzu wniosku refundacyjnego zawarto wszystkie zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Lipancrea 16 000, w tym także dwa wskazania niepodlegające ocenie Agencji, tj. resekcja trzustki bądź jej części, mukowiscydoza (patrz Rozdz. 3.1.2.3. AWA i wyjaśnienie poniżej).

W piśmie przewodnim do wniosku refundacyjnego wnioskodawca poinformował o trwającym w momencie złożenia wniosku „postępowaniu administracyjnym w celu objęcia refundacją w/w leku w stanie klinicznym mukowiscydoza oraz stan po resekcji trzustki, z odpłatnością bezpłatny”. Od dnia 1 września 2017 preparat Lipancrea 16 000, kod EAN 5909990723164, jest refundowany w ramach grupy limitowej 13.0. Enzymy

trzustkowe, we wskazaniach: mukowiscydoza, stan po resekcji trzustki (poziom odpłatności: bezpłatny do limitu, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 0,00 zł).

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

W formularzu wniosku refundacyjnego zawarto wszystkie zarejestrowane wskazania, tj. stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową, mukowiscydozą. W przedstawionych analizach HTA nie odnoszono się do wskazań obejmujących zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (ang. exocrine pancreatic insufficiency, EPI) spowodowaną: resekcją trzustki bądź jej części; mukowiscydozą, gdyż zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę, w chwili opracowywania raportów, w Ministerstwie Zdrowia toczył się proces w sprawie objęcia refundacją leku Lipancrea 16 000 jako odpowiednika leku Kreon 25 000, który refundowany jest w dwóch powyżej wymienionych wskazaniach. W trakcie przeprowadzania w Agencji oceny wnioskowanej technologii medycznej, lek Lipancrea 16 000 został włączony na listę refundacyjną obowiązującą od 1. września 2017 r. we wspomnianych wcześniej wskazaniach, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup>.

Mając na uwadze przedstawione informacje, w niniejszej AWA ocenie poddano lek Lipancrea 16 000 we wskazaniu zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Lipancrea 16 000 (pankreatyna), będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. w zewnątrzwydzielniczych stanach niewydolności trzustki. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ocenianych wskazaniach lek byłby dostępny z odpłatnością dla pacjenta wynoszącą 30%, co jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 4 ustawy o refundacji. We wskazaniach, w których aktualnie objęty jest refundacją (EPI spowodowana: resekcją trzustki bądź jej części, mukowiscydozą) poziom odpłatności określony został jako „bezpłatny do limitu”, gdyż w taki sposób finansowany jest Kreon 25 000. Powyższa kategoria refundacyjna jest niezgodna z obowiązującą ustawą refundacyjną, jednak została ona ustalona jeszcze przez wejściem w życie tejże ustawy.

#### Grupa limitowa

Wnioskowany produkt leczniczy kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej, tj. „13.0, Enzymy trzustkowe”, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej.

#### Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Trzustka jest narządem gruczołowym zlokalizowanym w górnej części brzucha za żołądkiem. Jest głównym organem uczestniczącym w trawieniu, który wydziela enzymy trawienne do dwunastnicy. Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki pojawia się wtedy, gdy ilość enzymów nie jest wystarczająca do prawidłowych procesów trawiennych.

Są 3 główne tego przyczyny:

1. Niewystarczająca zdolność trzustki do syntetyzowania enzymów z powodu utraty lub uszkodzenia miąższu trzustki.

<sup>1</sup> Lek Lipancrea 16 000 był już refundowany jako odpowiednik leku Kreon 25 000 w latach 2012-2015, jednak w związku z problemami związanymi z procesem produkcji, w roku 2015 lek przestał znajdować się w obrocie.



2. Zmniejszona stymulacja do produkcji enzymów. Przyczyny tego zjawiska mogą być anatomiczne, np. spowodowane zespoleniem żołądkowo-jelitowym lub fizjologiczne (krótkie uwalnianie soku trzustkowego po jedzeniu).

3. Upośledzony dopływ enzymów do dwunastnicy z powodu niedrożności przewodu trzustkowego.

Ze względu na dużą pojemność rezerwową trzustki oraz mechanizmy kompensacyjne, które częściowo kompensują utratę enzymów trzustkowych, objawy kliniczne zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki zwykle ujawniają się klinicznie, gdy poziom lipazy w dwunastnicy po posiłku spada poniżej 5-10% normalnego stanu.

Najpoważniejszymi skutkami niewydolności trzustki są złe trawienie i wchłanianie tłuszczów, które powoduje stolce tłuszczowe i utratę masy ciała. Inne objawy mogą również obejmować ból brzucha, wzdęcia i utratę masy ciała u dorosłych lub brak przyrostu masy ciała u dzieci. Nielezione nieprawidłowe trawienie tłuszczów może powodować obniżenie poziomu krążących mikroelementów, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, i lipoprotein, które są związane z wysokim ryzykiem powikłań z niedożywienia, takich jak osteopenia i złamania. Pacjenci często świadomie lub nieświadomie ograniczają spożycie tłuszczu próbując złagodzić objawy, co może potęgować niedożywienie.

[Źródło: APC 2015; raport: OT.434.30.2016 - Kreon]

#### Leczenie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki:

Filarem leczenia jest substytucyjna terapia enzymami trzustkowymi. Celem stosowania enzymów trzustkowych łącznie z posiłkiem, jest utrzymanie wystarczającej aktywności enzymatycznej w świetle dwunastnicy w celu optymalizacji trawienia i przyswajania składników odżywczych.

Wskazania do rozpoczęcia terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi to: postępująca utrata masy ciała oraz biegunka tłuszczowa. Największe znaczenie ma stosowanie lipazy.

Zaleca się przyjmowanie nie mniej niż 25 000-50 000 j.(Ph. Eur.) podczas posiłku lub bezpośrednio po nim oraz 25 000 j.(Ph.Eur.) w czasie przerw między posiłkami głównymi. Wskazane jest stosowanie dodatkowo leków hamujących wydzielanie żołądkowe. Zazwyczaj nie można uzyskać całkowitego ustąpienia biegunki tłuszczowej, jednak terapia ta poprawia trawienie i wchłanianie składników pokarmowych, zmniejsza dolegliwości bólowe oraz ułatwia kontrolę cukrzycy. To wszystko przyczynia się do utrzymania stałej masy ciała przez chorego.

Wsparciem w leczeniu jest konsultacja dietetyczna obejmująca informacje na temat kaloryczności posiłków oraz zawartości tłuszczów w pożywieniu. Wszyscy pacjenci powinni utrzymywać abstynencję alkoholową bowiem w takich przypadkach wykazano spowolnienie rozwoju zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Palenie tytoniu jest czynnikiem rozwoju raka trzustki, przewlekłego oraz ostrego zapalenia trzustki, dlatego zaprzestanie palenia jest również zalecane. W razie potrzeby należy również uzupełniać niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (w szczególności A i D).

[Źródło: Szczekliak 2015; Asbjørn 2013; raport: OT.434.30.2016]

#### **Jednostki chorobowe związane z wystąpieniem zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki odpowiadające wnioskowanym wskazaniom:**

##### Przewlekłe zapalenie trzustki

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest przewlekłym procesem zapalnym powodującym postępujące, nieodwracalne zmiany w mięszu (zanik, włóknienie) oraz stopniowy rozwój niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Częstość PZT nie jest dokładnie znana – ocenia się, że występuje ono u 0,04-5% populacji. W Polsce zachorowalność roczną szacuje się na 5-10/100000, a chorobowość na 30-57/100000.

Zidentyfikowano wiele – zarówno bezsprzecznych, jak i potencjalnych – czynników ryzyka rozwoju choroby, spośród których istotną rolę odgrywa alkohol, nadal jednak etiologia w części przypadków pozostaje nieznana. W obrazie klinicznym u 80–90% chorych przeważają dolegliwości bólowe brzucha, zwykle napadowe, nawracające w postaci epizodów trwających krócej niż 10 dni, po których następuje dłuższy okres bezbólowy (częściej w postaci późno pojawiającego się idiopatycznego PZT). Dolegliwości mogą mieć również charakter przewlekły o znacznym nasileniu, mogą być przedzielone 1–2-miesięcznymi okresami bezbólowymi (częściej w przypadku etiologii alkoholowej oraz postaci wcześniej pojawiającego się zapalenia idiopatycznego). Pozostaje nierozstrzygnięty mechanizm samoistnego ustąpienia dolegliwości bólowych w schyłkowej fazie niepowikłanego PZT. W zaawansowanym stadium choroby pojawiają się objawy niewydolności narządu w postaci złego trawienia i wchłaniania oraz cukrzycy. Najpoważniejszym powikłaniem przewlekłego zapalenia jest rak trzustki, występujący szczególnie często w tej grupie chorych.

W leczeniu znajdują zastosowanie metody zarówno zachowawcze, jak i endoskopowe i chirurgiczne. Do metod zachowawczych „nielekowych” zaliczają się: zmiana trybu życia (zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania

alkoholu), zmiany w diecie (ograniczenie podaży tłuszczów w przypadku utrzymującej się mimo leczenia biegunki) oraz suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Zachowawcze terapie lekowe mają na celu leczenie bólu oraz zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. W leczeniu bólu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz paracetamol, natomiast podstawę leczenia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki stanowi enzymatyczna terapia substytucyjna. Należy rozważyć endoskopowe leczenie PZT w sytuacji nieskuteczności postępowania zachowawczego przed decyzją o radykalnym leczeniu chirurgicznym. Zabiegi endoskopowe mają na celu zmniejszenie bólu poprzez udrożnienie głównego przewodu trzustkowego oraz leczenie powikłań miejscowych. Wskazaniem do leczenia operacyjnego są nasilone dolegliwości bólowe (źle reagujące na leczenie zachowawcze), podejrzenia raka trzustki oraz powikłania PZT przy niepowodzeniu leczenia endoskopowego.

[Źródło: AOTM-OT-433-24-2/2012; raport: OT.434.30.2016]

#### Stan po usunięciu żołądka (gastrektomii)

Zespół poresekcyjny to zespół objawów klinicznych rozwijający się po pewnym czasie po leczeniu operacyjnym żołądka. Po resekcji żołądka, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki jest częstym problemem klinicznym, który może odzwierciedlać się zmniejszoną odpowiedzią enzymu na uwalnianie po endogennej stymulacji lub zmniejszoną aktywacją enzymu spowodowaną przez przerost bakterii. W badaniu przeprowadzonym przez Friess i wsp., uczestniczyło 15 pacjentów, którzy przeszli całkowite wycięcie żołądka z zachowaniem dwunastnicy. Ich masa kałowa była badana po stymulacji pod kątem objętości soku trzustkowego, trypsyny, chymotrypsyny, amylazy i wydzielania wodorowęglanów. Wszystkie te parametry okazały się być zmniejszone po całkowitej resekcji żołądka w porównaniu z poziomami przedoperacyjnymi. Co więcej, pacjenci ci mieli patologiczną tolerancję glukozy ze zwiększonym poziomem insuliny i glukagonu w osoczu.

Epidemiologia: Szacuje się, że u 25% przypadków po operacjach żołądka odczuwa mniej lub bardziej nasilone objawy niepożądane. U ok. 2-4% pacjentów stopień tych objawów jest ciężki i wyniszczający.

Leczenie po usunięciu żołądka polega przede wszystkim na stosowaniu odpowiedniej diety. W 5. dobie od usunięcia żołądka pacjent może rozpocząć żywienie drogą doustną. Zastosowanie w tym przypadku ma dieta bogatobiałkowa, z ograniczeniem tłuszczów. Jednocześnie pacjent powinien spożywać 6-8 małych posiłków dziennie. Ze względu na ryzyko niedokrwistości i niedoborów witamin z gr. B może być zalecona suplementacja. Według wytycznych klinicznych terapię enzymami trzustkowymi zaleca się w przypadku nieprawidłowego trawienia, gdy wszystkie inne przyczyny zostaną wykluczone.

[Źródła: Helmut 2009; Wielka interna cz.II 2011; raport: OT.434.30.2016]

#### Rak trzustki

W obrazie klinicznym wczesne objawy są niecharakterystyczne. Pojawia się dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, brak apetytu, biegunka, nudności. Późniejsze objawy zależą od umiejscowienia nowotworu. Najczęściej guz lokalizuje się w głowie, szyi lub wyrostku haczykowatym trzustki, w związku z tym pojawiają się bóle w nadbrzuszu, bóle pleców oraz żółtaczką mechaniczną. Gdy guz jest już dużych rozmiarów występują spadek masy ciała, wyczerpanie, wymioty, świąd skóry oraz wodobrzusze. Do bardziej swoistych objawów należą również cukrzyca lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, ostre zapalenie trzustki (poprzedza rozpoznanie raka trzustki u 13% chorych), zakrzepica żylna, wędrujące zakrzepowe zapalenie żył (zespół Trousseau), krwawienie z przewodu pokarmowego, powiększenie śledziona oraz niedrożność dwunastnicy.

Objawy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki występują u większości chorych z rakiem trzustki. Są następstwem częściowej lub całkowitej blokady przewodu trzustkowego lub resekcji gruczołu. Przyczyniają się do spadku masy ciała, bólów, wzdęć i biegunki.

Epidemiologia: Znacznie większa część nowotworów trzustki dotyczy części zewnątrzwydzielniczej. Jest to prawie 95% przypadków. W tym 85% stanowi rak trzustki.

Zapadalność na raka trzustki wynosi w Polsce (2012 r.) 6,2/100 000/rok u mężczyzn oraz 4,2/100 000/rok u kobiet. Zapadalność rośnie wraz z wiekiem. Najczęściej rozpoznaje się po 50 roku życia.

Rokowanie pacjentów zależy przede wszystkim od możliwości wykonania resekcji. Jest ona możliwa zaledwie u <20% chorych. Około 80% operowanych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20% (po zabiegach w wyspecjalizowanych ośrodkach).

W terapii paliatywnej stosuje się preparaty enzymów trzustkowych, często w dużych dawkach, zależnie od indywidualnego zapotrzebowania.

[Źródło: Szczeklik 2015; Wielka interna cz. II 2011; raport: OT.434.30.2016]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Obecnie nie ma dokładnych danych epidemiologicznych pozwalających wiarygodnie oszacować populację docelową. Wskazanie z wniosku refundacyjnego jest szerokie, gdyż dotyczy zarówno pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, u których występuje zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (EPI) spowodowana trzema różnymi stanami chorobowymi, tj. przewlekłym zapaleniem trzustki (CP), resekcją żołądka, zwężenie dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Główne wskazanie, jakim jest EPI, nie ma przypisanego kodu wg klasyfikacji ICD-10, co znacznie ogranicza możliwości oszacowania liczebności wnioskowanej populacji. Punktem wyjścia było więc oszacowanie liczebności dla wymienionych wcześniej jednostek chorobowych, następnie oszacowanie odsetka osób, u których wystąpi EPI oraz u których wymagana będzie terapia substytucyjna enzymami trzustkowymi (PERT).

#### Przewlekłe zapalenie trzustki

Według danych NFZ otrzymanych przez Agencję (pismo znak DSOZ.401.1701.2017 z dn. 12.10.2017 r.) w latach 2015 i 2016 oraz w pierwszej połowie 2017 roku odnotowano (jako rozpoznania główne).

- u pacjentów poniżej 18. roku życia odpowiednio: 250, 312 oraz 240 przypadków innego przewlekłego zapalenia trzustki (ICD-10 K86.1) oraz 12, 4 oraz 2 przypadki przewlekłego zapalenia trzustki wywołanego alkoholem (K86.0);
- u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia odpowiednio: 14 669, 14 842, 9 285 przypadków innego przewlekłego zapalenia trzustki (ICD-10 K86.1) oraz 2 879, 2 770, 1 848 przypadków przewlekłego zapalenia trzustki wywołanego alkoholem (ICD-10 K86.0).

Jedynie informacje dotyczące częstości występowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki w populacji z CP odnaleziono w dwóch publikacjach: Dominguez-Munoz 2014 oraz Frulloni 2006, w których analizowano dane pacjentów ze zdiagnozowanym przewlekłym zapaleniem trzustki wraz z powikłaniami. Zgodnie z publikacją Dominguez-Munoz 2014 odsetek pacjentów z EPI wynosi 38,8%, natomiast według publikacji Frulloni 2006 – 45%. Nie odnaleziono jednak informacji, ile osób będzie wymagało PERT.

Zwrócono się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskano jedną opinię ekspercką od Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej prof. M. Czerwionki-Szaflarskiej, zgodnie z którą liczebność populacji pediatrycznej z EPI spowodowaną CP, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana po objęciu refundacją wynosi ok. 40 osób, co stanowi 20% populacji pediatrycznej z EPI spowodowanej CP – oszacowana na ok. 200 pacjentów. Powyższa wartość wydaje się być porównywalna z otrzymanymi danymi NFZ dla populacji poniżej 18. r.ż. dotyczącymi liczby pacjentów z rozpoznaniem K86.1 lub K86.0.

#### Zwężenie dróg żółciowych spowodowane chorobą nowotworową

W przypadku kolejnego wnioskowanego stanu chorobowego jakim jest zwężenie dróg żółciowych spowodowane chorobą nowotworową, dane NFZ wskazują, iż dla rozpoznania K83.1 (Niedrożność przewodów żółciowych) z rozpoznaniem współistniejącym C25 (nowotwór złośliwy trzustki) nie odnotowano żadnych przypadków wśród pacjentów poniżej 18. roku życia, natomiast w populacji  $\geq 18$  r.ż. było to odpowiednio 110, 72, 43. Z tym samym rozpoznaniem głównym ze współistniejącym nowotworem złośliwym innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (ICD-10 C24) również nie odnotowano przypadków w populacji poniżej 18. r.ż., a w populacji  $\geq 18$ . r.ż. było to 40, 27, 17 odpowiednio w latach 2015, 2016, 2017 (pierwsza połowa).

#### Resekcja żołądka

Zgodnie z danymi NFZ, nie sprawozdano przypadków rozpoznania K87.0 (Zaburzenia pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i trzustki w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej<sup>2</sup>) występujących z jednoczesnym przeprowadzeniem procedury resekcji żołądka (klasyfikacja wg ICD-9: 43.4 – Lokalne wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki w zakresie żołądka; 43.5 – Częściowe wycięcie żołądka z zespoleniem z przelykiem; 43.6 – Częściowe wycięcie żołądka z zespoleniem z dwunastnicą; 43.7 – Częściowe wycięcie żołądka z zespoleniem z jelitem czczym; 43.8 – Częściowe wycięcie żołądka – inne; 43.9 – Całkowite usunięcie żołądka). Nie oznacza to jednak braku pacjentów, u których po resekcji żołądka wystąpiła zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. EPI u tych pacjentów mogło być sprawozdane w formie innego kodu wg klasyfikacji ICD-10.

<sup>2</sup> Stan chorobowy zgodny z klasyfikacją ICD-10 najbardziej zbliżony do stanu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.



**Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i eksperta klinicznego**

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej					
NFZ	Przewlekłe zapalenie trzustki		2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
	Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż wg rozpoznania ICD-10:	K86.1 – Inne przewlekłe zapalenie trzustki	250	312	240
		K86.0 – Przewlekłe zapalenie trzustki wywołane alkoholem	12	4	2
	Liczba pacjentów w wieku ≥18 r.ż. wg rozpoznania ICD-10:	K86.1 – Inne przewlekłe zapalenie trzustki	14 669	14 842	9 285
K86.0 – Przewlekłe zapalenie trzustki wywołane alkoholem		2 879	2 770	1 848	
Prof. M. Czerwionka-Szaflarska – KK w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż z przewlekłym zapaleniem trzustki oraz zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki		200		
	Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż z przewlekłym zapaleniem trzustki, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana po objęciu refundacją		40		
NFZ	Zwężenie dróg żółciowych spowodowane chorobą nowotworową				
	Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż wg rozpoznania ICD-10:	K83.1 – Niedrożność przewodów żółciowych z rozpoznaniem współistniejącym C25 – Nowotwór złośliwy trzustki	0	0	0
		K83.1 – Niedrożność przewodów żółciowych z rozpoznaniem współistniejącym C24 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych			
	Liczba pacjentów w wieku ≥18 r.ż. wg rozpoznania ICD-10:	K83.1 – Niedrożność przewodów żółciowych z rozpoznaniem współistniejącym C25 – Nowotwór złośliwy trzustki	110	72	43
K83.1 – Niedrożność przewodów żółciowych z rozpoznaniem współistniejącym C24 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych		40	27	17	
NFZ	Resekcja żołądka				
	Nie sprawozdano przypadków u których przeprowadzono procedurę resekcji żołądka i u których jednocześnie odnotowano rozpoznania K87.0 (Zaburzenia pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i trzustki w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej)				

W kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz przytoczonej opinii eksperta klinicznego należy stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. 4 700 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego (2018 r. i 2019 r.) wiąże się ze znaczną niepewnością, gdyż brak jest dostatecznych danych dla tak szerokich wskazań, aby przeprowadzić wiarygodne oszacowania.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4-5.10.2017. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji postępowania klinicznego.

Większość odnalezionych rekomendacji dotyczyła zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłą niewydolnością trzustki, jedynie w części rekomendacji odniesiono się do stanu po resekcji żołądka oraz do zwężenia dróg żółciowych spowodowanego chorobą nowotworową (zazwyczaj był to nieresekcyjny rak trzustki).

Niezależnie od przyczyny zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki rekomendacje wskazują na potrzebę stosowania enzymatycznej terapii zastępczej, gdy u pacjenta występują objawy złego wchłaniania, tj. stolce tłuszczowe oraz niedożywienie prowadzące do utraty masy ciała. Podane enzymy mają naśladować fizjologiczną czynność trzustki.

Wytyczne są zgodne co do sposobu dawkowania enzymów. Powinno zaczynać się od najmniejszej zalecanej dawki (25 000 – 50 000 jednostek lipazy na główny posiłek oraz 10 000 – 25 000 jednostek na przekąskę u osób dorosłych) oraz w razie potrzeby zwiększać dawkę do momentu, gdy osiągnięty zostanie stan normalnego wchłaniania składników pokarmowych przy najniższej skutecznej dawce. Tylko dwie rekomendacje (włoska AISP 2013 i hiszpańska SPC 2013) zalecają wyższą dawkę początkową: 40 000 – 50 000 jednostek lipazy na posiłek oraz 25 000 jednostek lipazy na przekąskę.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W rekomendacjach poziom dowodów naukowych i siłę rekomendacji oceniano wg Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>), chyba że zaznaczono inaczej.

Poziom dowodów naukowych: 1a - Przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT; 1b - Badania RCT (z wąskim przedziałem ufności); 2a - Przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych; 2b - Badanie kohortowe lub badania RCT niskiej jakości; 3a - Przegląd systematyczny homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych; 3b - Badania kliniczno-kontrolne; 4 - Serie przypadków (oraz badania kohortowe i kliniczno-kontrolne niskiej jakości), 5 - Opinia eksperta lub ogólnie akceptowane postępowanie.

Siła rekomendacji: Siła rekomendacji: A – Poparte badaniami z poziomu 1; B – Poparte badaniami z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacją badań z poziomu 1; C – Poparte badaniami z poziomu 4 lub ekstrapolacją badań z poziomu 2 lub 3; D – Poparte badaniami z poziomu 5 lub badaniami wątpliwej jakości z jakiegokolwiek poziomu.

**Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PKT 2011 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p><i>Konsekwencją przewlekłego zapalenia trzustki jest niedożywienie i biegunka tłuszczowa, wynikające z upośledzonego trawienia. Enzymatyczna terapia substytucyjna poprawia wchłanianie tłuszczów i rozpuszczalnych w nich witamin, zmniejsza nasilenie lub opóźnia moment wystąpienia biegunki tłuszczowej oraz poprawia stopień odżywienia chorych z PZT. Dyskusyjny pozostaje moment rozpoczęcia terapii. Klasycznym wskazaniem pozostaje biegunka tłuszczowa, która pojawia się jedynie u 35% chorych z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą. Wydaje się jednak, że bezobjawowi pacjenci z subkliniczną niewydolnością egzokrynną mogą odnieść korzyści z zastosowania terapii enzymatycznej.</i></p> <p><i>Enzymatyczna terapia substytucyjna poprawia jakość życia u chorych z <b>przewlekłym zapaleniem trzustki</b>, stanowi podstawę leczenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki i jest elementem postępowania przeciwbólowego. (A – 81%, B – 19%, C – 0%, D – 0%, E – 0%).</i></p> <p><i>Należy stosować preparaty enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych, zawierających wrażliwe na pH otoczenia minimikrosfery o wysokim stężeniu lipazy. Zalecana dawka minimalna wynosi 25 000 jednostek lipazy, stosowanych podczas lub bezpośrednio po każdym posiłku. (A – 81%, B – 19%, C – 0%, D – 0%, E – 0%).</i></p> <p><i>Zalecana dawka substytucyjna u dzieci poniżej 4. roku życia z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki wynosi 1000 jednostek lipazy na 1 kg m.c. na posiłek. U dzieci starszych (&gt; 4. roku życia)</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>500 jednostek lipazy na 1 kg m.c. na posiłek. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 10 000 jednostek lipazy na 1 kg m.c.</p> <p>Najważniejszym kryterium skuteczności terapii enzymatycznej jest kliniczna poprawa stanu odżywienia i ustąpienie dolegliwości żołądkowo-jelitowych. W grupie pacjentów bez poprawy klinicznej można zastosować laboratoryjne metody oceniające wchłanianie tłuszczów i będące miernikiem stopnia niewydolności egzokrynicznej trzustki, jak np. elastaza 1. (A – 69%, B – 19%, C – 12%, D – 0%, E – 0%).</p> <p>Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad rekomendacjami w zakresie postępowania w PZT: A - akceptacja w całości, B - akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C - akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D - odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E - odrzucenie w całości</p>
<p><b>ESPEN 2016</b> (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30181-9/fulltext">http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30181-9/fulltext</a></p>	<p>W wytycznych dotyczących odżywiania <b>pacjentów chorych na nowotwór</b> substytucyjna terapia enzymami trzustkowymi jest wymieniana wśród metod terapii żywieniowej, jako przykład interwencji wpływającej pozytywnie na trawienie. Głównym celem terapii żywieniowej jest poprawa stanu odżywienia pacjentów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedożywienia, które u pacjentów onkologicznych jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.</p> <p>W rekomendacji brak szczegółów dotyczących dawkowania enzymów trzustkowych ani nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</p>
<p><b>ESPEN 2006</b> (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Według wytycznych dotyczących żywienia dojelitowego u pacjentów z chorobami trzustki, w przypadku przewlekłego zapalenia trzustki ponad 80% pacjentów może być odpowiednio leczonych przy zachowaniu normalnego sposobu odżywiania wspieranego przez suplementację enzymami trzustkowymi (rekomendacja stopnia B). U pacjentów z CP zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki objawia się biegunką tłuszczową (dobowe wydalanie tłuszczu &gt; 7g). Ograniczenie tłuszczów w diecie umożliwia częściową kontrolę objawów. Podstawą leczenia jest stosowanie enzymów trzustkowych przyjmowanych wraz z posiłkami o normalnej zawartości tłuszczów.</p>
<p><b>SPC 2013 (Hiszpania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903(12)00540-6/fulltext">http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903(12)00540-6/fulltext</a></p>	<p>W leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej <b>przewlekłym zapaleniem trzustki</b> terapia substytucyjna enzymami trzustkowymi wskazana jest u pacjentów z potwierdzoną biegunką tłuszczową lub upośledzeniem wchłaniania tłuszczów lub u pacjentów, u których wykazano biegunkę, utratę wagi lub inne laboratoryjne objawy niedożywienia (poziom dowodów: 2b, rekomendacja stopnia: B). Skuteczność minimikrosfer i mikrosfer zamkniętych w otoczkę kapsulek została udowodniona w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki. Minimalna dawka lipazy rekomendowana do każdego posiłku wynosi od 40 000 do 50 000 j. Ph. Eur. w przypadku posiłku głównego oraz połowę tej dawki do przekąski porannej i przekąski popołudniowej (poziom dowodów: 1b, rekomendacja stopnia: A).</p> <p>Dla oceny skuteczności terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi w większości przypadków wystarczająca jest poprawa parametrów odżywienia oraz subiektywna poprawa kliniczna.</p> <p>Mimo stosowania odpowiednich dawek w optymalnym schemacie dawkowania, PERT jest nieskuteczne w przywróceniu prawidłowego trawienia tłuszczów w 40% przypadkach pacjentów z EPI powstałego w następstwie CP.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</p>
<p><b>GSGDMD (DGVS) 2015</b> (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje dotyczące potencjalnego konfliktu interesów zostały zgłoszone DGVS i AWMF – dostępne są na życzenie.</p>	<p>U pacjentów z <b>przewlekłym zapaleniem trzustki</b> terapia substytucyjna enzymami trzustkowymi powinna być stosowana u pacjentów z potwierdzonym występowaniem biegunki tłuszczowej lub u których jej występowanie jest prawdopodobne (wykrycie w oparciu o wydalanie tłuszczu w kale &gt; 15g/ dzień, a przy braku takich informacji – nieprawidłowe wyniki testów wydalania tłuszczów w kale lub testów czynności trzustki i współistniejące kliniczne objawy niedożywienia) (poziom dowodów naukowych 1b, rekomendacja stopnia A, mocny konsensus).</p> <p>Pankreatyna powinna być również stosowana przy mniejszych nieprawidłowych wartościach tłuszczu wydalanego w kale (7-15 g/dzień), jeśli równocześnie u pacjentów obecne są oznaki nieprawidłowego przyswajania (np. utrata wagi) lub przy obecnych objawach brzusznych, które mogą być przypisane nieprawidłowemu trawieniu lub nieprawidłowemu wchłanianiu (poziom dowodów naukowych 1b, rekomendacja stopnia A, silny konsensus).</p> <p>Początkowa dawka preparatów pankreatyny powinna wynosić od 20 000 do 40 000 jednostek lipazy na posiłek główny i około 10 000 do 20 000 jednostek lipazy na przekąskę (poziom dowodów naukowych 1b, rekomendacja stopnia B, silny konsensus).</p> <p>W przypadku nieskuteczności terapii, dawka enzymów powinna być podwojona, a w razie potrzeby potrojona (silny konsensus, punkt widzenia klinicystów).</p> <p>Silny konsensus: akceptacja przez &gt; 95% uczestników.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</p>
<p><b>APPR 2015</b> (Rumunia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała</p>	<p>W przypadku zdiagnozowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u pacjentów z <b>przewlekłym zapaleniem trzustki</b> należy niezwłocznie rozpocząć terapię substytucyjną enzymami trzustkowymi, w celu uniknięcia chorób związanych z niedożywieniem i zwiększonej śmiertelności. Wskazaniem do PERT są kliniczne objawy biegunki tłuszczowej (rekomendacja stopnia A, poziom dowodów naukowych 1b) lub nieprawidłowe wyniki testów określających stan trzustki przy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="http://www.jgld.ro/2015/1/21.html">http://www.jgld.ro/2015/1/21.html</a></p>	<p>obecności klinicznie dowodów upośledzenia wchłaniania, np. utraty wagi, wzdęć (rekomendacja stopnia B, poziom dowodów naukowych 2b).</p> <p>Przy <b>nieresekcyjnym raku trzustki</b> PERT pomaga utrzymać wagę i poprawia jakość życia pacjentów (rekomendacja stopnia B, poziom dowodów naukowych 2b).</p> <p>Rekomendowane są pankreatyny w postaci mini-mikrosfer odpornych na soki żołądkowe. Dawka początkowa wynosi 25 000 – 40 000 IU lipazy na posiłek główny i 10 000 – 25 000 IU lipazy na przekąskę. W przypadku braku skuteczności leczenie należy zweryfikować stopień przestrzegania zaleceń przez pacjenta (ang. <i>compliance</i>), a następnie dwukrotnie zwiększyć dawkę i kontrolować moment podawania leku.</p> <p>Ocena skuteczności leczenia dokonywana jest w oparciu o wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA), wyniki testu oddechowego, zachowanie stałej masy ciała oraz częstość oddawania stolca i jego jakość.</p> <p>W rekomendacji brak zaleceń dla populacji pediatrycznej. Jedyna odnosząca się do niej informacja dotyczy wykazania skuteczności PERT w zakresie poprawy CFA i CNA u pacjentów pediatrycznych z mukowiscydozą.</p>
<p><b>AISP 2013 (Włochy)</b> <u>Konflikt interesów:</u> Grant Abbot Italia s.r.l</p>	<p>Według wytycznych AISP 2013 w przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) u pacjentów z <b>przewlekłym zapaleniem trzustki</b> największe korzyści z terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi (PERT) osiąga się u pacjentów, którzy wydalają ponad 15 g tłuszczu w stolcu dziennie lub u których zaobserwowano utratę wagi. W rekomendacji zwrócono uwagę, że wytyczne niemieckie i hiszpańskie zalecają leczenie pacjentów wydalających w stolcu poniżej 15 g przy równoczesnym występowaniu objawów niedożywienia (utrata wagi, osteopenia, utrata masy mięśniowej).</p> <p>W algorytmie leczenia EPI u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki terapię substytucyjną enzymami trzustkowymi zaleca się w przypadku: wystąpienia biegunki tłuszczowej i utraty masy ciała lub w przypadku wartości CFA &lt; 85% lub w przypadku stężenia elastazy-1 w kale &lt; 15 µg/g lub w przypadku nieprawidłowego stanu odżywienia (poziom magnezu &lt; 2,05 mg/dl, obniżenie poziomu prealbumin, albumin, białek wiążących retinol, ferrytyny i hemoglobiny).</p> <p>Początkowa dawka enzymów trzustkowych powinna wynosić 40 000 IU na posiłek główny i 20 000 jednostek na przekąskę. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie zaleca się zwiększenie dawek.</p> <p>Ocena skuteczności terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi w przeprowadzanej jest w oparciu o poprawę parametrów odżywienia oraz poprawę kliniczną. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie można stosować laboratoryjne oznaczenia wchłaniania tłuszczów (CFA, test oddechowy).</p> <p>W przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej <b>resekcją żołądka</b> wytyczne zalecają terapię substytucyjną enzymami trzustkowymi jako obowiązkowe uzupełnienie zmian w diecie (dieta wysokowęglanowa z normalną zawartością tłuszczów i trójglicerydów o średniej długości łańcucha). Dawki enzymów należy dostosować do posiłku, nie powinny być mniejsze niż 40 000 – 50 000 IU lipazy na posiłek.</p> <p>W przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej <b>nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki</b> (PDA) wytyczne zalecają terapię substytucyjną enzymami trzustkowymi jeśli u pacjentów nastąpiła utrata masy ciała &gt; 5% (lub przy jej braku, ale guzie zlokalizowanym w głowie trzustki, po dokonaniu analizy bioimpedancji elektrycznej) i stężenia elastazy-1 w kale wynosi &lt; 100 µg/g lub &gt; 20 µg/g (ciężki przypadek EPI). Jeśli stężenia elastazy-1 w kale wynosi &lt; 20 µg/g (bardzo ciężki przypadek EPI), wtedy oprócz stosowania PERT należy poszukać innych przyczyn zaburzeń trawienia. Dawki enzymów trzustkowych powinny wynosić 40 000 – 50 000 IU lipazy na posiłek główny i 25 000 IU na przekąskę.</p>
<p><b>NCCN 2017.3 (USA)</b> <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanelisting.aspx">https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanelisting.aspx</a></p>	<p>W wytycznych dotyczących leczenia <b>gruczolakoraka trzustki</b> w przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki zalecana jest terapia substytucyjna enzymami trzustkowymi w ramach leczenia paliatywnego i wspomagającego, stosowanego w celu zmniejszenia cierpienia pacjentów oraz zapewnienia im możliwie najlepszej jakości życia. Według rekomendacji zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki u pacjentów z nowotworami trzustki może być spowodowana zarówno zniszczeniem przez nowotwór parenchymy trzustkowej, blokadą przewodu trzustkowego jak i resekcją trzustki. Objawia się ona nieprawidłowym wchłanianiem tłuszczów, węglowodanów i białek, co prowadzi do biegunki tłuszczowej, skurczowych bólów brzucha, utraty wagi i niedożywienia. Terapia substytucyjna enzymami trzustkowymi rekomendowana jest pacjentów, u których występują EPI. W przypadku resekcji trzustki, gdzie EPI dotyka do 94% pacjentów, terapia może być rozpoczęta bez testów diagnostycznych. Wytyczne zalecają stosowanie enzymów trzustkowych w postaci minimikrosfer zamkniętych w otoczce kapsułek w dawce 25 000 – 75 000 IU lipazy na posiłek główny oraz 10 000 – 25 000 IU lipazy na przekąskę, w zależności od zawartości tłuszczu w posiłku.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.</p>
<p><b>APC 2015 (Australia)</b> <u>Konflikt interesów:</u> W trakcie przygotowywania wytycznych nie wystąpiły „poważne</p>	<p>Według rekomendacji pierwszorzędowym celem leczenia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest eliminacja zaburzeń trawienia /zaburzeń wchłaniania i utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia. W momencie wydania rekomendacji w Australii dostępne były dwa produkty zawierające enzymy trzustkowe: Creon (kapsułki z minimikrosferami otoczonymi powłoczką wrażliwą na zmiany pH) oraz Panzytrat (kapsułki z mikrotabletkami otoczonymi powłoczką wrażliwą na zmiany pH).</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
konflikty interesów”.	<p>W przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u pacjentów z <b>przewlekłym zapaleniem trzustki</b> należy pamiętać, że warunkiem rozpoczęcia terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi jest występowanie biegunki tłuszczowej – potwierdzonej lub prawdopodobnej. Jeśli z jakiegoś powodu nie jest możliwe potwierdzenie obecności biegunki tłuszczowej za pośrednictwem pomiaru zawartości tłuszczu w stolcu, wnioskowanie o jej występowaniu można oprzeć w oparciu o diagnozę kliniczną, w tym wyraźne zmiany w cyklu wypróżnień, utratę wagi, laboratoryjnie stwierdzone niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz osteoporozę.</p> <p>Zalecana dawka wynosi od 25 000 do 50 000 jednostek na posiłek (poziom dowodów naukowych: 5). W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, należy sprawdzić czy pacjenci stosują się do zaleceń lekarza (<i>compliance</i>) a następnie dwu- lub trzykrotnie zwiększyć dawkę enzymów.</p> <p>Zmiany w diecie wraz z towarzyszącą im terapią substytucyjną enzymami trzustkowymi nie tylko zmniejszają stopień nasilenia biegunek tłuszczowych i bólu, ale także poprawiają jakość życia pacjentów (poziom dowodów naukowych: 1b).</p> <p>W przypadku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej <b>resekcją żołądka</b> pacjenci o dobrym samopoczuciu nie wymagają długoterminowego stosowania PERT, a jedynie właściwego monitorowania stanu odżywienia (poziom dowodów naukowych: 5).</p> <p>U pacjentów z poważniejszymi objawami ze strony układu pokarmowego, PEI może spowodować zaburzenia trawienia, utratę wagi i niekorzystnie wpłynąć na jakość życia. W takim wypadku należy rozpocząć stosowanie PERT i kontynuować terapię, jeśli u pacjenta zaobserwowano odpowiedź na leczenie i poprawę samopoczucia (poziom dowodów naukowych: 3b). Przy braku poprawy, należy zaprzestać terapii.</p> <p>Dawki enzymów powinny być dobrane indywidualnie. Zazwyczaj wymagana dawka lipazy wynosi od 25 000 do 40 000 IU na główny posiłek i 10 000 na przekąskę, w zależności od zawartości tłuszczu w posiłku (poziom dowodów naukowych: 5).</p> <p>Wystąpienie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u pacjentów z <b>nieresekcyjnym rakiem trzustki</b> (w większości przypadków jest to gruczolakorak przewodowy trzustki), bardziej prawdopodobne jest w przypadku zlokalizowania guza w głowie trzustki, co powoduje niedrożność przewodu trzustkowego i przewodu żółciowego. Stosowanie PERT wraz ze zmianami w diecie przeprowadzonymi według wskazówek dietetyka powinno być rozważone już w momencie diagnozy w celu utrzymania wagi i poprawy jakości życia (poziom dowodów naukowych: 2a).</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę, że utrata wagi jest charakterystyczna dla pacjentów z nowotworami trzustki. Jednocześnie utrata wagi jest wskaźnikiem prognostycznym dla przeżycia pacjentów. Stosowanie PERT u tych pacjentów może zmniejszyć nasilenie objawów PEI i pozwolić pacjentom na przyjmowanie większej ilości pożywienia i poprawę stanu odżywienia.</p> <p>Zalecana początkowa dawka lipazy wynosi od 25 000 do 50 000 IU na główny posiłek i od 10 000 do 25 000 IU na przekąskę. Wraz ze wzrastającą podażą tłuszczów może być konieczne zwiększenie dawek.</p> <p>W rekomendacji nie wyodrębniono osobnych zaleceń dla <b>pacjentów pediatrycznych</b> przy poszczególnych wskazaniach, podano natomiast przeciętne dawki enzymów zalecane w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. U dzieci zaleca się stosowanie od 500 do 4 000 IU lipazy na gram tłuszczu dostarczonego w pożywieniu. Alternatywnie ilość enzymu może być obliczona w oparciu o masę ciała. U dzieci poniżej 4 r. ż. zaleca się stosowanie 1 000 IU lipazy na kg m.c. do każdego posiłku głównego, u dzieci powyżej 4 r. ż. należy stosować 500 IU lipazy na kg m.c. do każdego posiłku głównego. W przypadku przekąsek należy stosować połowę zalecanej dawki.</p> <p>Dla niemowląt dawka wynosi od 500 do 1 000 IU lipazy na gram tłuszczu dostarczonego w pożywieniu, alternatywnie niemowlęta mogą otrzymywać od 2 000 do 4 000 IU lipazy na jedno karmienie piersią.</p> <p>Zarówno u niemowląt jak i u dzieci maksymalna rekomendowana dawka wynosi 10 000 IU lipazy na kg m.c. na dobę.</p>

\*Inne organizacje uczestniczące w tworzeniu wytycznych: German Society for General and Visceral Surgery (DGAV) ► German Society for Internal Medicine (DGIM), German Society of Pathology (DGP), German Society for Paediatric Gastroenterology (DPGE), Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH), Swiss Society of Gastroenterology (SGG), Swiss Society of Visceral Surgery (SGVC), Working Group of Pancreatectomy Patients, German Pancreas Aid, German Radiology Society (DRG), German Association of Private-practice Gastroenterologists

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Interwencja stosowana obecnie	„Enzymy trzustkowe (kilka preparatów różnych firm dostępnych na rynku)”
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	-
Interwencje najtańsze	-
Interwencje najskuteczniejsze	j.w.
Interwencje zalecane przez wytyczne	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105), leki zawierające pankreatynę są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce jedynie we wskazaniach: mukowiscydoza; stan po resekcji trzustki, a więc innych niż wnioskowane.

**Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające pankreatynę finansowane ze środków publicznych we wskazaniach innych niż wnioskowane, tj. mukowiscydoza; stan po resekcji trzustki**

Nazwa, postać i dawka	Kreon 25 000, kaps. Dojel., 25000 J.Ph.Eur.Lipazy	Lipancrea 16 000, kapsułki, 16000 j.Ph. Eur. Lipazy
Substancja czynna	Enzyma pancreatis	
Zawartość opakowania	50 szt. (1 but.po 50 szt.)	60 szt.
Kod EAN	5909990042579	5909990723164
UCZ (zł)	47,42	27,31
CHB (zł)	49,79	28,68
CD (zł)	57,89	35,48
WLF (zł)	46,20	35,48
PO	bezpłatny do limitu	
WDŚ (zł)	11,69	0
Grupa limitowa	13.0, Enzymy trzustkowe	
Zakres wskazań objętych refundacją	Mukowiscydoza; Stan po resekcji trzustki	

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak aktywnego leczenia (placebo) AKL, BIA, AE (CUA)	„Obecnie, poza pankreatyną, nie istnieje żadna inna technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych w przebiegu choroby nowotworowej. Mając na uwadze powyższy fakt, jak właściwy komparator dla pankreatyny w ramach niniejszego raportu HTA wybrano brak aktywnego leczenia.”	Brak uwag
Pankreatyna (nierefundowana) AE (CMA)	„W ramach analiz minimalizacji kosztów jako komparator przyjęto obecnie stosowaną, chociaż nierefundowaną przez płatnika publicznego, praktykę kliniczną obejmującą stosowanie produktów zawierających pankreatynę dostępnych OTC oraz na receptę.”	Brak uwag

W analizach wnioskodawcy głównym komparatorem jest brak aktywnego leczenia, co w opinii analityków Agencji jest wyborem zasadnym. Komparatorem dodatkowym w AE (CMA) są pankreatyny nierefundowane.

W dniu składania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lipancrea 16 000 na liście refundacyjnej znajdował się tylko jeden produkt zawierający pankreatynę – Kreon 25 000, refundowany we wskazaniach:

mukowiscydoza, stan po resekcji trzustki. W dniu 1.09.2017 produkt leczniczy Lipancrea 16 000 również został objęty refundacją w tych wskazaniach. Natomiast we wskazaniach zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, spowodowana: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych z powodu nowotworu; nie są obecnie refundowane żadne produkty zawierające pankreatynę. Zgodnie z danymi przekazanymi przez URPL w latach 2010-2016 w obrocie znajdowały się także inne preparaty zawierające pankreatynę dostępne w aptece bez recepty (OTC). Część produktów leczniczych wymienionych w poniższej tabeli jest dostępna jedynie w ramach importu równoległego, w związku z czym nie jest możliwe przedstawienie ich cen. Jedynie preparaty Kreon Travix 10 000 (BGP Products Poland), Kreon Travix (Delfarma) 10 000, Neo-Pancreatin Forte 10 000, Pangrol 10 000 oraz Kreon 25 000 (dostępny tylko na receptę) znajdują się na rynku polskim, a ich ceny oraz koszt dziennego stosowania zostały przedstawione w AE (rozdz. 5.1.2) oraz AWB (rozdz. 6.1.2) niniejszej AWA.

Tabela 11. Technologie alternatywne - produkty lecznicze zawierające pankreatynę dopuszczone do obrotu w Polsce na podstawie danych URPL

Produkt leczniczy	Kategoria dostępności	Postać farmaceutyczna	Wielkość opakowania	Podmiot odpowiedzialny	Wskazania zgodnie z ChPL	Wskazania refundowane	
Kreon 10000	OTC	kapsułki dojelitowe,	50 kaps.,	Tramco Sp. z o.o.	Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dzieci, młodzieży i dorosłych, której wystąpienie jest związane z poniżej wymienionymi lub innymi jednostkami chorobowymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwłóknienie torbielowate (mukowiscydoza)</li> <li>• przewlekłe zapalenie trzustki</li> <li>• stan po usunięciu trzustki (pankreatektomia)</li> <li>• stan po usunięciu żołądka (gastrektomia)</li> <li>• rak trzustki</li> <li>• stan po zespoleniu żołądkowo-jelitowym (np. gastroenterostomia typu Billroth II)</li> <li>• zwężenie przewodu trzustkowego lub przewodu żółciowego wspólnego (np. z powodu nowotworu)</li> <li>• zespół Shwachmana-Diamonda</li> <li>• stan po ataku ostrego zapalenia trzustki i rozpoczęciu żywienia dojelitowego lub doustnego.</li> </ul>	Brak	
			20 kaps.,	PharmaVitae Sp. z o.o. sp. k.		Brak	
		kapsułki dojelitowe, twarde	50 kaps.	InPharm Sp. z o.o.		Brak	
			50 kaps., 20 kaps.,	Avrentim Sp. z o.o.		Brak	
Kreon 25000	Rp	kapsułki dojelitowe	20 kaps. w blisterze 20 kaps. w butelce 50 kaps. 100 kaps.	BGP Products Poland Sp. z o.o.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• mukowiscydoza</li> <li>• stan po resekcji trzustki</li> </ul>	
Kreon 40000	Rp	kapsułki dojelitowe, twarde	20 kaps. w butelce, 50 kaps., 20 kaps. w blisterze, 100 kaps.,	BGP Products Poland Sp. z o.o.		Brak	
Kreon Travix <sup>a</sup>	OTC	kapsułki dojelitowe	20 kaps. w blisterze, 20 kaps. w butelce, 50 kaps., 100 kaps	BGP Products Poland Sp. z o.o.		Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dzieci, młodzieży i dorosłych, której wystąpienie jest związane z poniżej wymienionymi lub innymi jednostkami chorobowymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwłóknienie torbielowate (mukowiscydoza)</li> <li>• przewlekłe zapalenie trzustki</li> <li>• stan po usunięciu trzustki (pankreatektomia)</li> <li>• stan po usunięciu żołądka (gastrektomia)</li> <li>• rak trzustki</li> <li>• stan po zespoleniu żołądkowo-jelitowym (np. gastroenterostomia typu Billroth II)</li> <li>• zwężenie przewodu trzustkowego lub przewodu żółciowego wspólnego (np. z powodu nowotworu)</li> <li>• zespół Shwachmana-Diamonda</li> <li>• stan po ataku ostrego zapalenia trzustki i rozpoczęciu żywienia dojelitowego lub doustnego.</li> </ul>	Brak
			50 kaps., 20 kaps.,	InPharm Sp. z o.o.			Brak
			50 kaps., 20 kaps.,	Delfarma Sp. z o.o.	Brak		
		kapsułki dojelitowe, twarde	20 szt., 50 kaps., 50 szt.,	Forfarm Sp. z o.o.	Brak		
			50 kaps., 20 kaps.,	Pretium Farm Sp. z o.o.	Brak		
			20 kaps., 50 kaps.,	Delfarma Sp. z o.o.	Brak		
			20 kaps., 50 kaps.,	IVA PHARM Sp. z o.o.	Brak		
			20 kaps., 50 kaps.,	IVA PHARM Sp. z o.o.	Brak		
20 kaps., 50 kaps.,	Forfarm Sp. z o.o.	Brak					



Produkt leczniczy	Kategoria dostępności	Postać farmaceutyczna	Wielkość opakowania	Podmiot odpowiedzialny	Wskazania zgodnie z ChPL	Wskazania refundowane
<b>Neo-Pancreatinum Forte</b>	OTC	kapsułki dojelitowe	20 kaps., 50 kaps.,	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.	Stany niedoboru enzymów trzustkowych o różnej etiologii, jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe zapalenie trzustki</li> <li>• mukowiscydoza</li> <li>• niedrożność przewodów trzustkowych lub żółciowych spowodowana przez nowotwór</li> <li>• stan po resekcji trzustki lub jej części</li> <li>• stan po resekcji żołądka</li> </ul>	Brak
<b>Pangrol 10 000</b>	OTC	kapsułki	20 kaps., 50 kaps.,	Berlin-Chemie AG	<p>Uzupełnianie enzymów trzustkowych w zaburzeniach trawienia wynikających z braku lub niedostatecznego wydzielania i (lub) działania enzymów trzustkowych w dwunastnicy. Takie zaburzenia mogą np. wystąpić w następujących okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe zapalenie trzustki niezależnie od jego przyczyny (na tle a alkoholowym, urazowym, autoimmunologicznym, polekowym, zwapnienia tropikalnego, samoistnego);</li> <li>• mukowiscydoza;</li> <li>• zwężenie przewodu trzustkowego spowodowane np. przez chorobę nowotworową lub kamienie żółciowe;</li> <li>• zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;</li> <li>• całkowita lub częściowa resekcja trzustki, wycięcie trzustki i dwunastnicy;</li> <li>• przyspieszony pasaż jelitowy na skutek resekcji żołądka i (lub) jelita cienkiego, stresu lub chorób zapalnych jelit;</li> <li>• spożywanie ciężkostrawnych pokarmów roślinnych, tłuszczów i pokarmów, do których układ trawienny nie jest przyzwyczajony, oraz wynajające z tego zaburzenia wchłaniania substancji odżywczych i niestrawność;</li> <li>• choroba trzewna;</li> <li>• choroba zapalna jelit (zwłaszcza choroba Crohna);</li> <li>• cukrzyca;</li> <li>• zespół nabytego braku odporności (AIDS);</li> <li>• zespół Shwachmana;</li> <li>• zespół Sjögrena.</li> </ul>	Brak
<b>Pangrol 25 000</b>						

<sup>a</sup> wskazania do stosowania na podst. ChPL Kreon Travix, podmiot odpowiedzialny: BGP Products Poland Sp. z o.o

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pankreatyny (Lipancrea 16 000) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych, w porównaniu do placebo.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Populacja pacjentów z objawami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	Nie sprecyzowano, czy włączeniu do analizy podlegają badania obejmujące jedynie populację osób dorosłych, czy także populację pediatryczną – brak informacji zarówno w APD, jak i AKL wnioskodawcy. Zgodnie z ChPL Lipancrea 16 000 produkt leczniczy może być stosowany również u dzieci. W odpowiedzi na uwagi dot. wymagań minimalnych (rozd. 12 niniejszej AWA) wnioskodawca wskazał, że nie odnaleziono danych dotyczących stosowania pankreatyny w populacji pediatrycznej. Brak sprecyzowania terminu „choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia” – w odpowiedzi na uwagi dot. wymagań minimalnych (rozd. 12 niniejszej AWA) wnioskodawca wskazał jedynie, że żadne badanie nie zostało wykluczone przez choroby współistniejące.
<b>Interwencja</b>	Pankreatyna (pancreatinum) 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.	Nie sprecyzowano czy dawkowanie powinno być zgodne z ChPL Lipancrea 16 000, czy z ChPL produktu leczniczego będącego przedmiotem badania. Warto nadmienić, że wnioskodawca nie odniósł się do ewentualnych różnic między dawkowaniem zgodnym z ChPL Lipancrea 16 000 a dawkowaniem innych produktów leczniczych w ramach odnalezionych badań, przyjmując że wie kość dawki produktu leczniczego włączonego do badania nie ma znaczenia przez indywidualnie ustalaną dla każdego pacjenta dzienną dawkę pankreatyny.
<b>Komparatory</b>	Brak aktywnego leczenia/placebo.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) względem wartości początkowej;</li> <li>zmiana współczynnika wchłaniania azotu (CNA) względem wartości początkowej;</li> <li>zmiana zawartości tłuszczu w stolcu;</li> <li>zmiana częstości wypróżnień;</li> <li>zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. clinical global impression, CGI);</li> <li>zmiana częstości występowania biegunki, wzdęć, nudności;</li> <li>zmiana nasilenia bólu brzucha i częstości występowania bólu brzucha;</li> <li>zmiana masy ciała oraz zmiana współczynnika BMI;</li> <li>zmiana masy wydalanego stolca oraz jego konsystencji;</li> <li>zmiana spożycia kalorii, białka, tłuszczu i węglowodanów,</li> <li>zmiana jakości życia oceniana w skali specyficznej dla pacjentów z poszczególnych subpopulacji</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <p>zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>	<p>Nie uwzględniono klinicznego punktu końcowego zgodnie z wytycznymi EUnethTA – przeżycia całkowitego pacjentów</p>
<b>Typ badań</b>	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, jednoramienne (w przypadku braku badań z randomizacją)</p>	<p>Okres leczenia &lt;7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia &lt;7 dni);</p> <p>Badania wtórne, Badania przedkliniczne, Liczba pacjentów &lt;10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne &lt;10 pacjentów);</p>	<p>Brak uwag</p>
<b>Inne kryteria – Status publikacji</b>	<p>Badania opublikowane;</p> <p>Publikacja pełnotekstowa;</p> <p>Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</p>	<p>Badania nieopublikowane;</p> <p>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.</p>	<p>Brak uwag</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 1.06.2017.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł oraz przeszukiwanych baz danych i serwisów internetowych, aczkolwiek w opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może sposób łączenia haseł. Niemniej strategia zaprezentowana w AKL wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4.09.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zidentyfikowano natomiast badanie *Ramesh 2013*, będące kontynuacją w formie open-label randomizowanego badania *Thorat 2012*, włączonego do AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca zdecydował o niewłączeniu badania *Ramesh 2013* do AKL ze względu na brak randomizacji i zaślepienia, przez co zdaniem wnioskodawcy nie stanowi wystarczająco wiarygodnego źródła danych. Jednakże analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników wspomnianego badania, jako dodatkowej informacji dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa pankreatyny w dłuższym okresie obserwacji. Tym bardziej, że mimo nieuwzględnienia w AKL wnioskodawcy, badanie *Ramesh 2013* stanowi główne źródło wejściowych danych klinicznych do modelu ekonomicznego w AE przedłożonej przez wnioskodawcę.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją: 4 badania dotyczyły EPI spowodowanej CP, 1 badanie dotyczyło EPI spowodowanej resekcją żołądka, 1 badanie dotyczyło EPI spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór. We wszystkich badaniach pankreatynę porównywano z placebo. W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego *D'Haese 2014*, oceniającego stosowanie pankreatyny u pacjentów z EPI spowodowanej CP.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanych w poniższej tabeli badań znajduje się w załączniku 9.2 do AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Przewlekłe zapalenie trzustki</b>			
<b>Thorat 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Abbott	- badanie randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - metoda grup równoległych, - wielośrodkowe (Indie), <b>- typ hipotezy: brak informacji,</b> Randomizację poprzedzał 1-tygodniowy okres skringingu oraz ok. 2-tygodniowy okres <i>run-in-period</i> . Faza podwójnie zaślepienia trwała 1 tydzień ( <i>Thorat 2012</i> ), po której rozpoczęto 51-tygodniowe badanie długoterminowe metodą otwartej próby <sup>c</sup> ( <i>Ramesh 2013</i> ). <u>Interwencje:</u> Grupa A: Creon 40 000 MMS (40 000 j. Ph. Eur. lipazy) Grupa B: Placebo w postaci kapsułek podawanych doustnie (2 kapsułki z każdym głównym posiłkiem (3 posiłki/dzień) oraz 1 kapsułka razem z przekąską (2-3 przekąski/dzień), łącznie od 6 do 9 kapsułek/dzień) <u>Czas trwania leczenia:</u> Średnia: 7,8 dnia Mediana: 8 dni Zakres: 7-9 dni w grupie pankreatyny i 5-10 dni w grupie placebo.	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci $\geq 18$ roku życia z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (CFA $\leq 80\%$ ), kobiety niekarmiące, nie będące w okresie rozrodczym lub które wyraziły zgodę na przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania (na przynajmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem skringingu); <u>Kryteria wyłączenia:</u> Stan zdrowia, który mógłby kolidować z badaniem lub przyjmowaną terapią, choroba endokrynną inna niż cukrzyca, zabiegi chirurgiczne z wyjątkiem wycięcia pęcherzyka żółciowego, niedrożność jelit lub ostry brzuch; każdy rodzaj nowotworu obejmujący przewód pokarmowy w ciągu ostatnich 5 lat; przyjmowanie badanego leku przynajmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania; nadużywanie alkoholu lub narkotyków; nadwrażliwość na białka wieprzowe lub pankreatynę. <u>Liczba pacjentów:</u> N= 62 (K/M) (61 ukończyło fazę podwójnie zaślepioną); <ul style="list-style-type: none"> <li>• pankreatyna: N=34 (6/28);</li> <li>• placebo: N=28 (9/19);</li> </ul> <u>Wiek pacjentów (Średnia <math>\pm</math> SD)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pankreatyna: 42,6 <math>\pm</math> 11,1;</li> <li>• placebo: 43,2 <math>\pm</math> 10,4.</li> </ul>	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> <sup>d</sup> współczynnik wchłaniania tłuszczu (CFA) <sup>a</sup> , <u>II-rzędowy punkt końcowy:</u> <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współczynnik absorpcji azotu (CNA)<sup>b</sup>,</li> <li>• konsystencja stolca,</li> <li>• objawy kliniczne zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki,</li> <li>• ocena objawów choroby,</li> <li>• masa ciała oraz BMI,</li> <li>• jakość życia<sup>l</sup>,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Safdi 2006</b> <u>Źródło</u>	- badanie randomizowane - podwójnie zaślepienie,	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci $\geq 18$ roku życia z	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> <sup>l</sup> współczynnik wchłaniania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
finansowania: bd	<p>- metoda grup równoległych, - wieloosrodkowe, - <b>typ hipotezy: brak informacji</b></p> <p>Randomizację poprzedzał dwutygodniowy okres <i>run-in</i> („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo. Faza podwójnie zaślepiona trwała 2 tygodnie.</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa A: Creon 10 (10 000 USP lipazy) Grupa B: Placebo</p> <p>w postaci kapsułek podawanych doustnie (4 kapsułki z każdym głównym posiłkiem oraz 2 kapsułki razem z przekąską)</p>	<p>udokumentowanym przewlekłym zapaleniem trzustki, EPI wymagającą suplementacji enzymami trzustkowymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz zażywanie enzymów trzustkowych przez co najmniej 6 miesięcy z satysfakcjonująca poprawą objawów choroby w wywiadzie.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Mukowiscydoza, niedrożność jelit lub ostry brzuch, ostre zapalenie trzustki w ciągu ostatnich 60 dni. Leki wpływające na sekrecję kwasu żołądkowego, czas opróżniania żołądka, sekrecję pęcherzyka żółciowego lub zmieniające częstość oddawania stolca musiały zostać wypłukane (washout) przed przystąpieniem do fazy podwójnie zaślepionej</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 64 (K/M) (27 ukończyło fazę podwójnie zaślepioną);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pankreatyna: N=13 (10/3);</li> <li>• placebo: N=14 (8/6);</li> </ul> <p><u>Wiek pacjentów (Średnia ± SD)</u> pankreatyna: 51,9 ± 2,7 placebo: 51 ± 3</p>	<p>tłuszczu (CFA)<sup>a</sup></p> <p><u>II-rzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość oddawania oraz konsystencja stolca,</li> <li>• zawartość tłuszczu w stolcu,</li> <li>• ocena objawów choroby wg CGIDSS<sup>j</sup></li> </ul>
<p><b>O’Keefe 2001</b> <u>Źródło</u> finansowania: bd</p>	<p>- badanie randomizowane - brak informacji o zaślepieniu, - metoda grup równoległych, - jednoosrodkowe, - <b>typ hipotezy: brak informacji</b></p> <p>Randomizację poprzedzał tygodniowy okres <i>run-in</i> („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo. Po nim następowała tygodniowa faza obserwacyjna, w której wszyscy pacjenci przyjmowali pankreatynę. Faza grup równoległych trwała 2 tygodnie.</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa A: Pankreatyna w postaci kapsułek zawierających minimikrosfery (10 000 USP lipazy). Grupa B: Placebo</p> <p>Pacjenci przyjmowali 4 kapsułki z każdym głównym posiłkiem oraz 2 kapsułki razem z przekąską, w przybliżeniu 16 kapsułek dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci ≥ 18 roku życia z udokumentowanym zaburzeniem czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki (w postaci tłumienia wydzielania enzymów przez cholecystokininę lub biegunki tłuszczowej), z symptomami typowymi dla przewlekłego zapalenia trzustki potwierdzonymi przez TK albo endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną lub obecność zwapnień trzustki na zdjęciu RTG jamy brzusznej.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Ciężkie niezwiązane lub powikłane choroby (serious unrelated or complicating diseases), udowodniona klinicznie gastropareza z mdłościami i wymiotami po dużych posiłkach, niedrożność jelit lub ostry brzuch, choroba nowotworowa, torbiele rzekome trzustki większe niż 4 cm średnicy, nadużywanie alkoholu lub innych substancji (obecnie), stan po resekcji trzustki lub jelita, pacjenci przyjmujący antybiotykoterapię</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 40 (29 ukończyło fazę grup równoległych, 1 K/28 M);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pankreatyna: N=15</li> <li>• placebo: N=14</li> </ul> <p><u>Wiek pacjentów (Średnia ± SD)</u> pankreatyna: 51,9 ± 2,7 placebo: 51 ± 3</p>	<p><u>I-rzędowe punkty końcowe:</u><sup>k</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współczynnik wchłaniania tłuszczu (CFA)<sup>a</sup></li> <li>• współczynnik absorpcji azotu<sup>b</sup></li> </ul> <p><u>II-rzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• masa stolca</li> <li>• zawartość tłuszczu w stolcu</li> <li>• zawartość azotu w stolcu</li> </ul>
<p><b>Malesci 1995</b> <u>Źródło</u> finansowania: bd</p>	<p>- brak informacji o liczbie osrodków - randomizowane - podwójnie zaślepione - typu cross-over - typ hipotezy: brak informacji</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa A: Pancrex-Duo (Samil-Sandoz) – kapsułki zawierające mikrosfery 13 000 USP lipazy Grupa B: placebo</p> <p>Pacjenci przyjmowali 4 kapsułki 4 razy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nawracający ból spowodowany przewlekłym zapaleniem trzustki, zdiagnozowanym na podstawie obecności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmian w przewodach żółciowych (przy wykorzystaniu endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej);</li> <li>- zwapnień trzustki</li> <li>- nieprawidłowości w USG</li> <li>- niewydolności trzustki wykazana w teście sekretynowo-ceruleinowym</li> </ul>	<p>Nawracające dolegliwości bólowe (ang. pattern of recurrent pain)</p> <p>Po posiłkowa odpowiedź CCK</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	dziennie. <u>Czas leczenia:</u> 4 miesiące, po których następowala zamiana przyjmowanych substancji w grupach na kolejne 4 miesiące	<u>Kryteria wyłączenia:</u> - pseudocysty trzustki - zmiany w przewodach żółciowych, charakterystyczne dla „zaawansowanego zapalenia trzustki” - biegunka tłuszczowa z wydalaniem > 20g tłuszczu dziennie - przebyte operacje trzustki - współwystępujący wrzód trawienny - kamica żółciowa <u>Liczba pacjentów:</u> N=26 (K/M) 5/21 Badanie ukończyło 22 (3/19) pacjentów <u>Wiek pacjentów (Średnia ± SD)</u> 50,2 ± 11,5	
<b>Stan po usunięciu żołądka</b>			
<b>Armbrecht 1988</b> <u>Źródło finansowania:</u> MEDA AB	- brak informacji liczbie ośrodków, - randomizowane, - badanie typu <i>cross-over</i> - kontrolowane placebo, - podwójnie zaślepienie, - <b>typ hipotezy: brak informacji,</b> <u>Interwencje:</u> Grupa A: Kreon (Kali-Chemie) – 3/6 g/dzień, 1 kapsułka zawierała 300 mg pankreatyny (10 000 jednostek FIP lipazy); Grupa B: placebo – 3/6 g/dzień <u>Czas leczenia:</u> badanie składało się z dwóch 7-dniowych okresów leczenia Kreon/placebo, między którymi następował trwający 1 tydzień okres <i>wash-out</i> .	Pacjenci nie byli wyselekcjonowani <u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci po gastrektomii, zespoleniu przełykowo-jelitowym i wytworzeniem 50 cm pętli Roux-en-Y jelitowo-jelitowej z powodu raka żołądka. <u>Kryteria wyłączenia:</u> nie przedstawiono <u>Liczba pacjentów</u> N = 15; średni wiek 64 lata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy kliniczne (zaburzenia wypróżnień, ból brzucha, mdłości, wymioty, wzdęcia, zespół poposiłkowy)<sup>e</sup>,</li> <li>• tygodniowe ruchy jelit i konsystencja stolca<sup>f</sup>,</li> <li>• zawartość tłuszczu w stolcu<sup>g</sup></li> <li>• czas pasażu pomiędzy jamą ustną a jelitem<sup>h</sup>, przerost bakterii jelitowych (wodorowy test oddechowy).</li> </ul>
<b>Zwężenie kanałów żółciowych</b>			
<b>Bruno 1998</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	- badanie jednoośrodkowe - randomizowane - podwójnie zaślepienie - <b>typ hipotezy: brak informacji</b> <u>Interwencje:</u> Grupa A: Panzytrat (Nordmark GbmH) – kapsułki zawierające mikrosfery, 25 000 j. Ph. Eur. lipazy Grupa B: Placebo Pacjenci przyjmowali 2 kapsułki w trakcie głównych posiłków oraz 1 kapsułkę z przekąską. W czasie badania wszyscy pacjenci byli pod opieką dietetyka. <u>Czas leczenia:</u> Podwójnie zaślepiena część badania trwała 8 tygodni. Po tym czasie badanie wchodziło w drugą fazę, <i>follow up</i> , trwającą 12 tygodni, w której pacjentom uprzednio przyjmującym pankreatynę zmniejszono dawkę do 1 kapsułki w trakcie posiłku, natomiast pacjenci uprzednio przyjmujący placebo przechodzili na pankreatynę w dawce 2 kapsułki na posiłek oraz 1 kapsułka na przekąskę.	<u>Kryteria włączenia:</u> Udokumentowany rak głowy trzustki, najlepiej potwierdzony badaniem cytologicznym lub histologicznym; niedrożność wspólnego przewodu żółciowego, potwierdzone endoskopową cholangiopankreatografią wsteczną; niedrożność kanału trzustkowego z wypełnieniem dalszego kanału poniżej 2 cm, lub bez wypełnienia pomimo prób; brak kwalifikacji do resekcji trzustki ze względu na ogólny zły stan zdrowia, umiejscowienie raka w miejscu nieresekcyjnym lub zaawansowaną postać choroby z przerzutami; patentową endoprotezę żółciową przy wejściu do badania, ocenioną na podstawie historii choroby (świąd, kolor moczu i koloru kału), badanie fizykalne (żółtaczką) i próbki krwi (wartości bilirubiny w osoczu, fosfatazy alkalicznej w osoczu i γ-glutamylotransferazy w osoczu); wynik w skali Karnofsky'ego powyżej 60. <u>Kryteria wyłączenia:</u> Przebyte poważne zabiegi układu pokarmowego; choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna);	<u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> % zmiana masy ciała <u>II-rzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współczynnik wchłaniania tłuszczu (CFA)<sup>a</sup></li> <li>• dzienne spożycie kalorii, tłuszczów, węglowodanów i białka;</li> <li>• zmiana częstości występowania oraz nasilenia objawów i dolegliwości związanych z biegunką tłuszczową</li> <li>• występowanie i rodzaj działań niepożądanych.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		współistniejące inne pierwotne choroby nowotworowe; radioterapia lub leczenie cytostatyki; stosowanie leków zobojętniających sok żołądkowy, chroniących błonę śluzową, antagonistów receptora H2 lub inhibitorów pompy protonowej, których stosowania nie można było przerwać <u>Liczba pacjentów:</u> N= 24 (21 ukończyło fazę podwójnie zaślepioną – 13K/8M); • pankreatyna: N=11 (7/4); • placebo: N=10 (6/4); <u>Wiek pacjentów (Średnia ± SD)</u> • pankreatyna: 73 ± 11; • placebo: 79 ± 9.	
<b>Badania włączone do analizy skuteczności praktycznej</b>			
<b>Przewlekłe zapalenie trzustki</b>			
<b>D'Haese 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Arzneimittel GmbH	- badanie wieloośrodkowe (Niemcy) - obserwacyjne; - 2 kohorty (w zależności od historii przyjmowania pankreatyny): • I kohorta – pacjenci, którzy stosowali pankreatynę przed badaniem i kontynuowali leczenie w trakcie badania, • II kohorta – pacjenci nowo zdiagnozowani, którzy rozpoczęli przyjmowanie pankreatyny w momencie rozpoczęcia badania; <u>Interwencja:</u> Kreon (brak informacji o zawartości lipazy) – średnia dawka pankreatyny przyjmowana przez pacjentów dziennie: • I kohorta – średnia ± SD – 99,302 ± 45,779 j. lipazy • II kohorta – średnia ± SD – 83,693 ± 48,931 j. lipazy Czas trwania badania – 1 rok.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci > 18 r.ż. z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłego zapalenia trzustki i zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki; - pacjenci leczeni pankreatyną lub pacjenci, którzy wyrazili zgodę na leczenie pankreatyną; - pacjenci, którzy wyrazili zgodę na wypełnienie kwestionariusza GIQLI. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - pacjenci z nowotworem trzustki lub mukowiscydozą <u>Liczba pacjentów (N = 294):</u> Faza podwójnie zaślepiona: - I kohorta N = 206 (średni wiek: 62,7 ± 12,6) - II kohorta N = 88 (średni wiek: 61,5 ± 12,9)	• objawy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (zaburzenia trawienia, biegunka, biegunka tłuszczowa, utrata masy ciała, wzdęcia, dyspepsja, nawracający ból, mdłości i wymioty), • jakość życia oceniana za pomocą zwalidowanego kwestionariusza GIQLI <sup>1</sup> • bezpieczeństwo.

*EPI – zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (ang. Exocrine Pancreatic Insufficiency); GIQLI – wskaźnik odzwierciedlający poziom życia i satysfakcji życiowej (ang. Gastrointestinal quality of life index); CGI – ocena objawów klinicznych choroby (ang. Clinical Global Impression of Disease Symptoms); CFA – współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. coefficient of fat absorption); CNA – współczynnik absorpcji azotu (ang. coefficient of nitrogen absorption); CGIDSS – skala ogólnego wrażenia klinicznych objawów choroby (ang. Clinical Global Impression of Disease Symptoms Scale)*

<sup>a</sup> 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, liczony jako 100\* [(średnia ilość spożytych tłuszczu – średnia ilość wydalonego z kałem tłuszczu)/ średnia ilość spożytych tłuszczu].

<sup>b</sup> współczynnik absorpcji azotu - liczony jako 100\* [(średnia ilość spożytego azotu – średnia ilość wydalonego z kałem azotu)/ średnia ilość spożytego azotu].

<sup>c</sup> wynik z publikacji dotyczą jedynie okresu randomizacji (1 tydzień). W pierwszym tygodniu *run-in-period* pacjenci byli hospitalizowani, w trakcie trwania tego okresu oceniano podstawowe wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) oraz absorpcji azotu (CNA). Pacjenci nie przyjmowali terapii enzymami trzustkowymi w trakcie hospitalizacji. Pacjenci z wartością podstawową współczynnika CFA ≤ 80% zostali poddani randomizacji (kolejny pomiar ww. współczynników miał miejsce między 4 a 7 dniem od randomizacji).

<sup>d</sup> w celu oznaczenia zawartości tłuszczu (dla oceny współczynnika wchłaniania tłuszczu - CFA) i azotu (współczynnik wchłaniania azotu – CNA) w kale przeprowadzano 72-godzinny zbiórka kału w okresie *run-in* (tydzień - 2 badania), w 2-5 dniu fazy zaślepionej i w ostatnim 52 tygodniu okresu *open-label*. W celu oceny spożycia tłuszczu i azotu pacjenci notowali spożycie produktów żywnościowych przez 96 godzin, rozpoczynając 24 h przed rozpoczęciem zbiórki kału. Podczas zbiórki kału pacjenci spożywali 80-100g tłuszczów dziennie.

<sup>e</sup> punktacja od 0 – brak do 3 – ciężkie objawy

<sup>f</sup> 0 – brak ruchów jelit, 1 – twarde, 2 – miękkie, 3 – wodniste

<sup>g</sup> analizowana w stolcu otrzymanym pomiędzy 4. a 6. dniem obu etapów badania,

<sup>h</sup> zdefiniowany jako okres przejścia żywności przez przewód pokarmowy – od czasu zjedzenia do momentu zidentyfikowania go w kale, mierzony 7. dnia okresu stosowania Kreonu i 7. dnia okresu stosowania placebo

<sup>i</sup> w celu oznaczenia zawartości tłuszczu (dla oceny CFA) w kale przeprowadzono 72-godzinny zbiórka kału na koniec każdego z dwóch 6-dniowych okresów diety wysokotłuszczowej (na początku fazy *run-in* i na końcu fazy podwójnie zaślepionej), podczas których pacjenci spożywali co najmniej 100g tłuszczu dziennie

<sup>j</sup> skala CGIDS - skala ogólnego wrażenia klinicznych objawów choroby (ang. Clinical Global Impression of Disease Symptoms Scale):

w badaniu Safdi 2006 na koniec fazy podwójnie zaślepionej pacjenci oraz lekarze oceniali poprawę ogólnego stanu zdrowia przy wykorzystaniu skali CGIDS, gdzie: 0 – nie oceniano, 1 – bardzo duża poprawa, 2 – duża poprawa, 3 – poprawa, 4 – brak zmian, 5 – pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie;

w badaniu Thorat 2012 używano skrótu CGI, a sposób oceny jakości życia różnił się od oceny jakości życia w badaniu Safdi 2006; w badaniu Thorat 2012 oceny odsetka pacjentów z poszczególnymi stopniami nasilenia objawów choroby dokonywali badacze, którzy prosili pacjentów o określenie odczuwanych symptomów choroby, jako: żadne (nie występujące), łagodne (występujące, ale niekłopotliwe), umiarkowane (kłopotliwe), ciężkie (kolidujące z codzienną aktywnością), powodujące niezdolność do pracy (uniemożliwiająca codzienną aktywność).

<sup>k</sup> przez cały okres badania pacjenci spożywali posiłki zawierające ok. 12,6 MJ/d energii w przyp. mężczyzn i 10,5 MJ/d w przyp. kobiet, składające się w 31% z tłuszczu (ok. 100g dziennie), w 54% z węglowodanów, w 15% z białek; w celu oznaczenia w celu oznaczenia zawartości tłuszczu (dla oceny CFA) i azotu (dla oceny CNA) w kale przeprowadzono 72-godzinny zbiórka kału na koniec obu faz badania (tj. fazy *run-in* i fazy podwójnie zaślepionej); dodatkowo rzeczywiste spożycie tłuszczu i białka przez poszczególnych pacjentów było oceniane przez dietetyka na podstawie resztek pozostawianych przez pacjentów po każdym posiłku.

<sup>l</sup> kwestionariusz GIQLI (wskaźnik odzwierciedlający poziomu życia i satysfakcji życiowej, ang. Gastrointestinal quality of life index) był wypełniany przez pacjentów w momencie rozpoczęcia badania, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach. Kwestionariusz składa się z 36 pozycji, zawartych w pięciu obszarach: skali objawów (poz. 1-19, ang. symptom scale), skali funkcjonowania fizycznego (poz. 20-26, ang. physical function scale), skali funkcjonowania społecznego (poz. 27-30, ang. social function scale), skali emocjonalnej (poz. 31-35, ang. emotional scale) oraz pozycji dotyczącej obciążenia leczeniem (poz. 36, ang. burden of medical treatment). Pytania zawierają odpowiedzi w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza najgorszy wynik a 4 – najlepszy. Wynik kwestionariusza GIQLI stanowi sumę ocen ze wszystkich pytań, maksymalny możliwy do zdobycia wynik wynosi 144 punkty, przy czym osoba zdrowa zdobywa (średnio) około 120 punktów. W badaniu D'Haese kwestionariusz został zmodyfikowany i wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 100, a przeciętnie zdrowa osoba powinna osiągnąć wynik wynoszący około 83 punktów.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania włączone do analizy nie były oceniane w skali Jadad. W skali NOS oceniono badanie *Armbrecht 1998* oraz *D'Haese 2014* – pierwsze z badań otrzymało 9/9 pkt, drugie otrzymało 8/9 pkt (jeden punkt odjęty w pytaniu dot. czynników zakłócających).

Wnioskodawca przeprowadził także ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędów (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę, jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędów wg Cochrane

Oceniany element	Thorat 2012	Safdi 2006	O'Keefe 2001	Bruno 1998	Malessi 1995
Metoda randomizacji	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	niskie	nieznane	niskie	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
Selektywne raportowanie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Cytaty pochodzą z rozdz. 7 AKL wnioskodawcy:

1. „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”;

#### Komentarz analityka Agencji:

W badaniach włączonych do analizy stosowano pankreatynę w dawkach nie będących wielokrotnością 16 000, a stosowane dziennie dawki były znacznie wyższe. W AE wnioskodawca powołuje się na opinie ekspertów, którzy wskazali, że pankreatyna powinna być przyjmowana w dawce 25 000 – 75 000 j. lipazy na posiłek. Zgodnie z ChPL Lipancrea 16 000 kapsułki można dzielić, dzięki czemu możliwe byłoby stosowanie leku w zalecanych dawkach, jednak zgodnie z opinią eksperta (rozdz. 3.5.2. niniejszej AWA) nie powinno się tego robić.

Dodatkowo, jak wskazano w rozdz. 4.1.1, jednym z kryteriów wykluczenia badań z analizy było dawkowanie niezgodne z ChPL. Jeśli przyjąć, że chodzi o ChPL Lipancrea 16 000, to dzienna dawka pankreatyny wynosi od 48 000 do 160 000 jednostek lipazy. W związku z tym z analizy powinny być wyłączone badania *Malessi 1995* (208 000 j. lipazy), *Thorat 2012* (od 240 000 do 360 000 j. lipazy) oraz badanie *Bruno 1998* (225 000 j. lipazy).



2. „*Krótki okres leczenia i obserwacji w fazie zaślepionej 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*”;

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Powyższy wniosek o szybkim odczuwaniu przez pacjentów zmian objawów EPI nie został potwierdzony – w badaniu Safdi 2006 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami ankietowanymi CGIDS. Dodatkowo zgodnie z literaturą medyczną „najlepszym klinicznym sposobem oceny skuteczności enzymatycznej terapii substytucyjnej jest monitorowanie masy ciała chorego” (Szczeklik 2014), natomiast w badaniu Thorat 2012, w którym oceniano zmianę masy ciała oraz BMI, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w zakresie wspomnianych parametrów po 7 dniach. Zatem krótki okres leczenia w wymienionych przez wnioskodawcę badaniach jest dużym ograniczeniem.

3. „*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*”;
4. „*Brak opisu metody losowego przydziału do grup oraz opisu metody zaślepienia w poszczególnych badaniach włączonych do analizy*”;
5. „*Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną badań zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania systematycznego nie przeprowadzono agregacji danych z tych badań*”;
6. „*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*”;
7. „*Niewielka liczebność analizowanych populacji w badaniach włączonych do raportu (od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów w ramieniu)*”;
8. „*W badaniu O’Keefe 2001 duża część populacji miała współtowarzyszącą cukrzycę (62%)*”.

#### **Komentarz analityka Agencji:**

W badaniu Thorat 2012 współtowarzyszącą cukrzycę miało 48% pacjentów. Autorzy badań nie wskazali jednak czy i jaki wpływ na przebieg EPI lub leczenia może mieć współistniejąca cukrzyca. Wnioskodawca także nie przedstawił żadnych informacji dotyczących chorób współistniejących w przebiegu i leczeniu EPI, choć jest to jedno z kryteriów wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Z tego też względu wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia metaanalizy, argumentując, że współistniejąca cukrzyca u pacjentów w badaniu O’Keefe 2001 „może mieć wpływ na przebieg i wyniki badania” (AKL rozdz. 3.1.).

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Autorzy badania Thorat 2012 wskazują, że populacja włączona do badania była młodsza niż w innych badaniach (w populacji europejskiej lub amerykańskiej), co może wynikać ze specyfiki populacji hinduskiej – częściej występuje idiopatyczne CP, które występuje u osób młodszych.
2. W badaniach włączonych do analizy nierówna była także proporcja kobiet do mężczyzn. Autorzy nie podają jednak informacji, czy może mieć to wpływ na wyniki badań.
3. We włączonych do AKL badaniach I-rzędowe punkty końcowe stanowiły punkty końcowe surogatowe: współczynnik absorpcji tłuszczu (CFA (%)), współczynnik absorpcji azotu (CNA (%)), % zmiany masy ciała.
4. W znacznej części odnalezionych rekomendacji klinicznych (rozdz. 3.5.1. niniejszej AWA) stosowanie pankreatyny jest wskazane u osób, u których występuje biegunka tłuszczowa. Tylko w jednym z włączonych badań (O’Keefe 2001) występowanie biegunki tłuszczowej stanowiło jedno z kryteriów włączenia do badania. W badaniu Thorat 2012 biegunka tłuszczowa występowała u 9,7% pacjentów, natomiast w pozostałych badaniach nie podano takiej informacji.
5. W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie podawano informacji o testowanej hipotezie.
6. W badaniu D’Haese 2014 nie raportowano wielkości dawek pankreatyny przyjmowanej przez pacjentów.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „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”;
2. „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)”;

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioskodawca przyjął, że postać farmaceutyczna pankreatyny (peletki, minisfery, minimikrosfery) nie wpływa na wyniki badań, nie przedstawiając przy tym żadnych dowodów naukowych potwierdzających takie założenie.
2. Istotnym ograniczeniem analizy jest także wnioskowanie o skuteczności pankreatyny na podstawie badań włączonych do analizy ze względu na różny sposób dawkowania, zwłaszcza tych badań gdzie dawkowanie znacznie przekraczało wskazane w ChPL Lipancrea. Zgodnie z ChPL Lipancrea 16 000 powinno stosować się 1-2 kapsułki do każdego posiłku, czyli od 48 000 (3 posiłki) do 160 000 (5 posiłków) j. Ph. Eur. lipazy dziennie. Wytyczne kliniczne zalecają większe dawki dziennie, tj. od 25 000 do 50 000 j. Ph. Eur. lipazy na posiłek główny i połowę tej dawki na przekąskę. Natomiast we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach stosowano pankreatynę w dawkach: 120 000 FIP lipazy dziennie – *Armbrecht 1988*; 160 000 USP lipazy dziennie (Creon 10 000) – *Safdi 2006*; 160 000 USP lipazy dziennie – *O’Keefe 2001*; 200 000 USP lipazy dziennie (Panzytrat) – *Bruno 1998*; 208 000 USP lipazy dziennie (Pancrex-Duo) – *Malesci 1995*; 240 000 – 360 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie (Creon 40 000 ) – *Thorat 2012*. Należy także zauważyć, że w AE oraz BIA wnioskodawca przyjąłienne dawkowanie produktu Lipancrea 16 000 na poziomie 75 000 j. Ph. Eur. lipazy, a więc dużo niższym niż w badaniach dowodzących skuteczności stosowania pankreatyny.
3. Należy zwrócić również uwagę na charakterystykę pacjentów włączonych do poszczególnych badań. Populacje pacjentów nie są jednorodnie przede wszystkim ze względu na wiek oraz strukturę względem płci. Najmłodszy pacjent brał udział w badaniu *Thorat 2012* – średnia wieku pacjentów wyniosła 42,6 ( $\pm 11,1$ ) lat w grupie pankreatyny i 43,2 ( $\pm 10,4$ ) lat w grupie placebo. Autorzy badania także zwrócili na to uwagę, wskazując że przyczyną może być etiologia CP wywołującego EPI – pacjenci włączeni do badania to hindusi, u których częściej występuje idiopatyczne CP, natomiast w populacji europejskiej i amerykańskiej CP częściej spowodowane jest nadużywaniem alkoholu, przy czym podkreślają, że badanie dotyczy skuteczności leczenia EPI, a jej przyczyna nie powinna wpływać na wnioskowanie. W żadnym z badań odsetki kobiet i mężczyzn nie były do siebie zbliżone. W badaniach *Thorat 2012*, *O’Keefe 2001* i *Malesci 1995* udział wzięło więcej mężczyzn niż kobiet, a w badaniach *Safdi 2006* i *Bruno 1998* większy był odsetek kobiet. Największa dysproporcja dotyczy badania *O’Keefe 2011*, w którym udział wzięła 1 kobieta i 28 mężczyzn (3,5% vs. 96,5%). Autorzy badań włączonych do AKL wnioskodawcy oraz autorzy AKL wnioskodawcy nie wskazują, czy różnice w badanych populacjach w zakresie wieku i płci mogą wpływać na otrzymane wyniki.

#### 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

##### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

##### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawione w tabelach wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

##### **Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki**

**Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:**

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy dotyczących stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych przewlekłym zapaleniem trzustki nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. Liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa jedynie w badaniu Thorat 2012, w którym nie odnotowano żadnych zgonów.

W badaniach oceniano jakość życia – wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki – jakość życia w badaniu Safdi 2006**

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna					Placebo					MD (95% CI)*	Wartość p*
		Średnia wartość				Zmiana względem baseline, średnia (±SD)*	Średnia wartość				Zmiana względem baseline, średnia (±SD)*		
		N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)		N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)			
Zmiana w skali CGIDS (w ocenie pacjenta) <sup>b</sup>	Safdi 2006 <sup>a</sup>	13	1,8 (0,2)	13	1,5 (0,3)	-0,3 (0,3)	14	1,6 (0,3)	14	2,0 (0,2)	0,4 (0,2)	-0,7 (-1,4 – 0,0)	bd
Zmiana w skali CGIDS (w ocenie lekarza) <sup>b</sup>		13	1,8 (0,2)	13	1,5 (0,3)	-0,3 (0,3)	14	1,7 (0,3)	14	2,1 (0,2)	0,4 (0,2)	-0,7 (-1,4 – 0,0)	bd

CGIDS - skala ogólnego wrażenia klinicznych objawów choroby

<sup>a</sup> w badaniu podawano Creon 10 000 w dawce 160 000 USP lipazy dziennie; faza podwójnie zaślepiona trwała 2 tygodnie, poprzedzał ją dwutygodniowy okres *run-in* („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo<sup>b</sup> w badaniu Safdi 2006 na koniec fazy podwójnie zaślepionej pacjenci oraz lekarze oceniali poprawę ogólnego stanu zdrowia przy wykorzystaniu skali CGIDS, gdzie: 0 – nie oceniano, 1 – bardzo duża poprawa, 2 – duża poprawa, 3 – poprawa, 4 – brak zmian, 5 - pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie;

\* obliczenia wnioskodawcy

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki – jakość życia w badaniu Thorat 2012**

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna		Placebo		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		N	n (%)	N	n (%)			
Jakość życia wg CGIDS <sup>a</sup>	Pacjent niezdolny do pracy z powodu objawów choroby	34	0 (0,0) <sup>b</sup>	27	0 (0,0) <sup>b</sup>	nd	nd	nd
	Poważne objawy choroby		1 (2,9) <sup>b</sup>		0 (0,0) <sup>b</sup>	2,88 (0,1; 84,21)	-	0,540
	Umiarkowane objawy choroby		11 (32,3) <sup>b</sup>		8 (29,6) <sup>b</sup>	1,14 (0,38; 3,39)	-	0,820
	Łagodne objawy choroby		20 (58,8) <sup>b</sup>		11 (40,7) <sup>b</sup>	2,08 (0,74; 5,81)	-	0,163
	Brak objawów choroby		2 (5,9) <sup>b</sup>		8 (29,6) <sup>b</sup>	<b>0,15 (0,03; 0,77)</b>	<b>5 (22;3)</b>	<b>0,023</b>

CGIDS - skala ogólnego wrażenia klinicznych objawów choroby

<sup>a</sup> w badaniu Thorat 2012 używano skrótu CGI; oceny odsetka pacjentów z poszczególnymi stopniami nasilenia objawów choroby dokonywali badacze, którzy prosili pacjentów o określenie odczuwanych symptomów choroby, jako: żadne (nie występujące), łagodne (występujące, ale nie kłopotliwe), umiarkowane (kłopotliwe), ciężkie (kolidujące z codzienną aktywnością), powodujące niezdolność do pracy (uniemożliwiająca codzienną aktywność)<sup>b</sup> wartość szczytana z wykresu przez wnioskodawcę<sup>c</sup> w badaniu podawano Creon 40 000 w dawce 240 000 – 360 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie; mediana czasu leczenia w fazie podwójnie zaślepionej wyniosła: 8 dni (zakres: 7-9 dni w grupie pankreatyny i 5-10 dni w grupie placebo)

---

W badaniach randomizowanych jedyna statystycznie istotna różnica w jakości życia była na niekorzyść pankreatyny - niższy odsetek pacjentów z wynikiem w skali CGI oznaczającym brak objawów choroby (*Thorat 2012*). Pozostałe różnice w skali CGIDS nie osiągnęła istotności statystycznej (*Thorat 2012*) lub były na granicy istotności statystycznej (*Safdi 2006*).

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki – parametry ciągłe**

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna					Placebo					MD (95% CI)*	Wartość p*
		Średnia wartość				Zmiana względem baseline, średnia (±SD)*	Średnia wartość				Zmiana względem baseline, średnia (±SD)*		
		N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)		N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)			
CFA (%)	Thorat 2012 <sup>g</sup>	34	66,5 (14,1)	32	86,1 (7,5)	19,6 (2,1 <sup>a</sup> )	27	67,0 (14,0)	24	72,9 (11,5)	5,9 (2,6 <sup>a</sup> )	<b>13,7 (7,01; 20,38)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Safdi 2006 <sup>h</sup>	12	49,9 (8,8)	12	86,6 (2,7)	36,7 (7,81)	14	55,9 (3,6)	14	68,0 (4,6)	12,1 (4,19)	<b>24,6 (7,23; 42,0)</b>	<b>0,005</b>
	O'Keefe 2001 <sup>i</sup>	15	54,0 (9,7 <sup>a</sup> )	14	80,8 (3,8 <sup>a</sup> )	26,8 (3,8)	15	60,3 (8,0 <sup>a</sup> ) <sup>b</sup>	14	58,0 <sup>e</sup> (5,0 <sup>a</sup> ) <sup>b</sup>	-2,3 (7,0)	<b>29,1 (7,57; 50,63)</b>	<b>0,008</b>
CNA (%)	Thorat 2012	32	78,8 (10,0)	32	83,8 (6,9)	4,5 (1,6 <sup>a</sup> )	23	79,7 (7,2)	24	81,7 (7,3)	2,0 (1,5 <sup>a</sup> )	2,5 (0,25; -1,73)	0,246
	O'Keefe 2001	15	80,5 (3,4 <sup>a</sup> )	15	86,8 (2,2 <sup>a</sup> )	6,3 (2,99 <sup>a</sup> )	14	86,8 (3,4 <sup>a</sup> )	14	88,0 (2,4 <sup>a</sup> ) <sup>b</sup>	1,8 (3,03 <sup>a</sup> )	4,5 (-3,83; 12,83)	0,290
Zawartość tłuszczu w stolcu (g/dzień)	Thorat 2012	34	37,3 (17,0)	32	16,2 (9,6)	-21,1 (2,6 <sup>a</sup> )	27	35,3 (14,9)	24	30,0 (13,8)	-5,3 (2,9 <sup>a</sup> )	<b>-15,8 (-23,5; -8,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Safdi 2006	12	75,1 (18,4)	12	18,6 (4,0)	-56,5 (16,76)	14	63,1 (7,2)	14	51,8 (9,4)	-11,3 (8,52)	<b>-45,2 (-82,05; -8,35)</b>	<b>0,016</b>
	O'Keefe 2001	15	48,0 (10,6)	14	20,3 (4,3)	bd	14	44,3 (9,9)	15	bd)	bd	bd	bd
Zawartość azotu w stolcu (g/dzień)	Thorat 2012	32	2,0 (0,5)	32	1,7 (0,3)	-0,3 (0,08 <sup>a</sup> )	23	2,0 (0,4)	24	1,9 (0,4)	-0,1 (0,08 <sup>a</sup> )	-0,2 (-0,42; 0,02)	0,075
Masa stolca (g/dzień)	Thorat 2012	34	714 (284)	31	423 (208)	-291,0 (45,7 <sup>a</sup> )	27	678 (200)	24	565 (212)	-113 (39,7 <sup>a</sup> )	<b>-178 (-296,7; -59,3)</b>	<b>0,003</b>
	O'Keefe 2001	15	360 (64)	bd	267 (44)	bd	14	379 (65)	bd	360 (64)	bd	bd	bd
Częstość wypróżnień (dziennie)	Thorat 2012	34	2,9 (1,7)	34	2,6 (2,4)	-0,3 (0,37 <sup>a</sup> )	27	2,6 (0,9)	27	2,5 (1,2)	-0,1 (0,21 <sup>a</sup> )	-0,2 (-1,03; 0,63)	0,635
	Safdi 2006	bd	10,8	bd	5,2	Nie policzono	bd	14,0	bd	14,6	Nie policzono	bd	bd
Zmiana masy ciała (kg)	Thorat 2012	bd	-	bd	-	0,2 (1,7)	bd	-	bd	-	0,1 (1,0)	0,1 (-0,58; 0,78)	0,775
Zmiana BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Thorat 2012	bd	-	bd	-	0,1 (0,6)	bd	-	bd	-	0,0 (0,4)	0,1 (-0,15; 0,35)	0,436
Skumulowany 4-miesięczny wynik odczuwania bólu <sup>k</sup>	Malesci 1995 <sup>j</sup>	22	-	22	113 <sup>c</sup> (0-1005)	-	22	-	22	97,5 <sup>c</sup> (0-972)	-	-	>0,05

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna					Placebo					MD (95% CI)*	Wartość p*
		Średnia wartość				Zmiana względem baseline, średnia (±SD)*	Średnia wartość				Zmiana względem baseline, średnia (±SD)*		
		N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)		N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)			
Liczba dni z bólem		22	-	22	11° (0-126)	-	22	-	22	10° (0-132)	-	-	>0,05
Liczba godzin z bólem		22	-	22	69° (0-680)	-	22	-	22	71,5° (0-602)	-	-	>0,05
Liczba długotrwałych (>12h) napadów bólowych		22	-	22	3° (0-12)	-	22	-	22	1° (0-7)	-	-	>0,05
Poposiłkowa odpowiedź CCK <sup>d</sup>		22	-	22	564±121 <sup>f</sup>	-	22	-	22	590±120 <sup>f</sup>	-	-	>0,05

CFA – współczynnik absorpcji tłuszczu, CNA – współczynnik absorpcji azotu, CCK – Cholecystokinina, BMI – wskaźnik masy ciała

<sup>a</sup> wnioskodawca wskazuje, że jest to SE

<sup>b</sup> wartość szczytana z wykresu przez wnioskodawcę

<sup>c</sup> mediana

<sup>d</sup> wskaźnik mierzono ostatniego dnia każdej z faz; próbki pobierano po 150 minutach po posiłku, składającym się z gotowanego jajka, kromki chleba z masłem, 50g sera, 250 ml soku pomarańczowego i 250 ml mleka (31g tłuszczów, 60g węglowodanów, 26g białek, 623 kcal)

<sup>e</sup> w tekście publikacji źródłowej podano wartość niższą (tj. 54,0), jednakże wg zamieszczonego w publikacji wykresu wartość równa jest wartości podanej w tabeli (przez wnioskodawcę)

<sup>f</sup> pmol/1\*150 min

<sup>g</sup> w badaniu podawano Creon 40 000 w dawce 240 000 – 360 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie; mediana czasu leczenia w fazie podwójnie zaślepionej wyniosła: 8 dni (zakres: 7-9 dni w grupie pankreatyny i 5-10 dni w grupie placebo)

<sup>h</sup> w badaniu podawano Creon 10 000 w dawce 160 000 USP lipazy dziennie; faza podwójnie zaślepiona trwała 2 tygodnie, poprzedzała ją dwutygodniowy okres *run-in* („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo

<sup>i</sup> w badaniu podawano pankreatynę w dawce 160 000 USP lipazy dziennie; faza grup równoległych trwała 2 tygodnie, randomizację poprzedzała tygodniowy okres *run-in* („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo – po nim następowała tygodniowa faza obserwacyjna, w której wszyscy pacjenci przyjmowali pankreatynę<sup>j</sup> w badaniu podawano Pancrex-Duo w dawce 208 000 USP lipazy dziennie; leczenie trwało 4 miesiące, po których następowała zamiana przyjmowanych substancji w grupach na kolejne 4 miesiące

<sup>k</sup> pacjenci codziennie raportowali brak lub obecność bólu oraz czas jego trwania; oceniali także intensywność odczuwanego bólu na dziesięciocentymetrowej wizualnej skali analogowej (gdzie 0 = dyskomfort brzuszny, 10 = najcięższy kiedykolwiek odczuwany ból); otrzymane wyniki intensywności bólu badacze oceniali w skali od 1 do 4 (wykorzystując 2,5 centymetrowe interwały na tej samej skali analogowej); wynik skumulowany stanowi sumę iloczynów godzin z bólem oraz jego intensywności

\* obliczenia wnioskodawcy

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badań porównujących pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki – parametry dychotomiczne**

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna		Placebo		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		N	n (%)	N	n (%)			
Konsystencja stolca	Stolec twardy	34	1 (2,9) <sup>a</sup>	27	0 (0,0) <sup>a</sup>	2,88 (0,1; 84,21)	-	0,540
	Stolec normalny		21 (61,8) <sup>a</sup>		18 (66,7) <sup>a</sup>	0,81 (0,28; 2,33)	-	0,692
	Stolec miękki		12 (35,3) <sup>a</sup>		9 (33,3) <sup>a</sup>	1,09 (0,38; 3,17)	-	0,873

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna		Placebo		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		N	n (%)	N	n (%)			
Stolec wodnisty			0 (0,0) <sup>a</sup>		0 (0,0) <sup>a</sup>	nd	nd	nd
Poprawa (stolec bardziej zwarty)	Safdi 2006 <sup>c</sup>	13	7 (53,8) <sup>a</sup>	14	1 (7,1) <sup>a</sup>	<b>15,17 (1,51; 152,47)</b>	<b>3 (2;9)</b>	<b>0,021</b>
Brak zmian			4 (30,8) <sup>a</sup>		11 (78,6) <sup>a</sup>	<b>0,12 (0,02; 0,69)</b>	<b>3 (10;2)</b>	<b>0,017</b>
Pogorszenie (stolec mniej zwarty)			2 (15,4) <sup>a</sup>		2 (14,3) <sup>a</sup>	1,09 (0,136; 9,12)	-	0,936
Nasilenie wzdęć	Thorat 2012	34	0 (0,0) <sup>a</sup>	27	0 (0,0) <sup>a</sup>	nd	nd	nd
			7 (20,6) <sup>a</sup>		1 (3,7) <sup>a</sup>	6,74 (0,77; 58,65)	-	0,084
			19 (55,9) <sup>a</sup>		13 (48,1) <sup>a</sup>	1,36 (0,49; 3,76)	-	0,548
			8 (23,5) <sup>a</sup>		13 (48,1) <sup>a</sup>	<b>0,33 (0,11; 0,99)</b>	<b>5 (152;3)</b>	<b>0,048</b>
Nasilenie bólu brzucha	Thorat 2012	34	1 (2,9) <sup>a</sup>	27	0 (0,0) <sup>a</sup>	2,88 (0,1; 84,21)	-	0,540
			4 (11,8) <sup>a</sup>		1 (3,7) <sup>a</sup>	3,47 (0,36; 33,0)	-	0,280
			10 (29,4) <sup>a</sup>		7 (25,9) <sup>a</sup>	1,19 (0,38; 3,7)	-	0,763
			19 (55,9) <sup>a</sup>		19 (70,4) <sup>a</sup>	0,53 (0,18; 1,55)	-	0,249
Występowanie długotrwałych napadów bólu brzucha	Malesci 1995 <sup>d</sup>	22	14 (63,6)	22	11 (50,0)	1,75 (0,52; 5,84)	-	0,363
Ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu nawrotów ciężkiego bólu		26	2 (8,0)	26	0 (0,0)	5,41 (0,25; 118,35)	-	0,284
Zużycie analgetyków		22	10 (45,4)	22	5 (22,7)	2,83 (0,77; 10,43)	-	0,117

CGI – ogólne wrażenie kliniczne

<sup>a</sup> wartość szczytana z wykresu przez wnioskodawcę

<sup>b</sup> w badaniu podawano Creon 40 000 w dawce 240 000 – 360 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie; mediana czasu leczenia w fazie podwójnie zaślepionej wyniosła: 8 dni (zakres: 7-9 dni w grupie pankreatyny i 5-10 dni w grupie placebo)<sup>c</sup> w badaniu podawano Creon 10 000 w dawce 160 000 USP lipazy dziennie; faza podwójnie zaślepiona trwała 2 tygodnie, poprzedzał ją dwutygodniowy okres *run-in* („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo

<sup>d</sup> w badaniu podawano Pancrex-Duo w dawce 208 000 USP lipazy dziennie; leczenie trwało 4 miesiące, po których następowała zamiana przyjmowanych substancji w grupach na kolejne 4 miesiące

\* obliczenia wnioskodawcy

W badaniach porównujących pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, włączonych do AKL przez wnioskodawcę, u pacjentów przyjmujących pankreatynę w dawkach od 120 000 do 360 000 jedn. lipazy na dobę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść pankreatyny w zakresie następujących parametrów: wzrost CFA (*Thorat 2012, Safdi 2006, O’Keefe 2001*), zmniejszenie zawartości tłuszczu w stolcu (*Thorat 2012, Safdi 2006*), zmniejszenie masy stolca (*Thorat 2012*), poprawa konsystencji stolca (*Safdi 2006*). Natomiast statystycznie istotną różnicę na niekorzyść pankreatyny zaobserwowano w zakresie nasilenia wzdęć: niższy odsetek pacjentów z brakiem wzdęć w grupie pankreatyny niż w grupie placebo (*Thorat 2012*).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany: wartości CNA, zawartości azotu w stolcu, częstości wypróżnień, masy ciała, BMI, nasilenia bólu brzucha, występowania długotrwałych napadów bólu brzucha, ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu nawrotów ciężkiego bólu, zużycia analgetyków.



**Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka****Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:**

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy dotyczących stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych resekcją żołądka nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności ani nie raportowano liczby zgonów w ramach analizy bezpieczeństwa. Nie oceniano też jakości życia.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności badania Ambrecht 1988, porównującego pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej resekcją żołądka**

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna, N=15			Placebo, N=15			Różnica pomiędzy grupami	Wartość p*
		Średnia wartość		Zmiana względem baseline, średnia (SE)	Średnia wartość		Zmiana względem baseline, średnia (SE)		
		Wyjściowa (SE)	Końcowa (SE)		Wyjściowa (SE)	Końcowa (SE)			
Częstość wypróżnień (w okresie 7 dni)	Ambrecht 1988 <sup>c</sup>	-	12,2 (1,3)	-	-	10,9 (1,5)	-	NS	
Konsystencja stolca <sup>b</sup>		-	7,6 (0,5)	-	-	9,3 (0,7)	-	<0,05	
Zawartość tłuszczu w stolcu ogółem <sup>d</sup>		-	338 <sup>a</sup>	-	-	343 <sup>a</sup>	-	NS	
Nasilenie bólu brzucha		-	3	-	-	3	-	NS	
Nasilenie wymiotów		-	0	-	-	0	-	NS	
Nasilenie nudności		-	4	-	-	4	-	NS	
Nasilenie wzdęć		-	8	-	-	7	-	NS	
Nasilenie zespołu poposiłkowego (ang. <i>dumping</i> )		-	4	-	-	2	-	NS	

<sup>a</sup> mediana

<sup>b</sup> ang. Stool consistency score per 7 days, w badaniu konsystencja stolca każdego z pacjentów była oceniana codziennie w trzystopniowej skali (0 = brak, 1 = twardy, 2 = miękki, 3 = wodnisty), po czym 7-dniowe wyniki zsumowano

<sup>c</sup> w badaniu podawano Kreon w dawce 120 000 FIP lipazy dziennie (szacunki autorów AKL wnioskodawcy); badanie składało się z dwóch 7-dniowych okresów leczenia Kreon/placebo, między którymi następował trwający 1 tydzień okres *wash-out*.

<sup>d</sup> mmol kwasów tłuszczowych/72 h

\* wartość p na podstawie *Ambrecht 1988*

W badaniu *Ambrecht 1988*, porównującym pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej resekcją żołądka, u pacjentów przyjmujących pankreatynę w dawce 200 000 jedn. lipazy na dobę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść pankreatyny w zakresie poprawy konsystencji stolca. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany wartości: częstości wypróżnień, zawartości tłuszczu w stolcu, nasilenia bólu brzucha, wymiotów, nudności, wzdęć, zespołu poposiłkowego (ang. *dumping*).

**Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową****Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:**

W badaniu włączonym do AKL wnioskodawcy dotyczącym stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych chorobą nowotworową nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności, liczbę zgonów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). Nie oceniano jakości życia.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności badania *Bruno 1998* porównującego pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych z powodu choroby nowotworowej**

Punkt końcowy	Badanie	Pankreatyna, N=11			Placebo, N=10			MD (95% CI)*	Wartość p*
		Średnia wartość		Zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SD)	Średnia wartość		Zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SD)		
		Wyjściowa (SD)	Końcowa (SD)		Wyjściowa (SD)	Końcowa (SD)			
Procentowa zmiana masy ciała [%]	Bruno 1998 <sup>a</sup>	-	-	1,2 (4,3)	-	-	-3,7 (4,4)	<b>4,9 (0,9; 8,9)</b>	<b>0,02</b>
Zmiana masy ciała [kg]		-	-	0,7 (2,5)	-	-	-2,2 (2,7)	<b>2,8 (0,4; 5,2)</b>	<b>0,02</b>
Zmiana CFA [%]		-	-	12,0 (25,0)	-	-	-8,0 (25,0)	20 (-6; 45)	0,13
Zmiana częstości wypróżnień		-	-	-1,0 (1,9)	-	-	0,2 (1,0)	1,2 (NA)	0,07
Spożycie energii [MJ]		-	-	8,42 (1,88)	-	-	6,66 (1,78)	<b>1,76 (0,08; 3,44)</b>	<b>0,04</b>
Spożycie białka [MJ]		-	-	1,27 (0,3)	-	-	0,92 (0,24)	<b>0,36 (0,11; 0,61)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Spożycie tłuszczu [MJ]		-	-	3,31 (1,07)	-	-	2,65 (0,94)	0,66 (-0,26; 1,58)	0,15
Spożycie węglowodanów [MJ]		-	-	3,81 (1,0)	-	-	3,1 (0,95)	0,71 (0,18; 1,61)	0,11
Nasilenie i częstość występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową		W publikacji źródłowej brak danych liczbowych. Wg autorów publikacji brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.							

MJ - megadżul

\*wart. z publikacji *Bruno 1998*. obliczenia wnioskodawcy – AKL, tab. 4, s. 33

<sup>a</sup> w badaniu podawano Panzytrat w dawce 200 000 USP lipazy dziennie (mediana); faza podwójnie zaślepią trwała 8 tygodni

W badaniu *Bruno 1998*, porównującym pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych z powodu choroby nowotworowej (pacjenci z nieresekcyjnym rakiem głowy trzustki), u pacjentów przyjmujących pankreatynę w dawce 200 000 jedn. lipazy na dobę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść pankreatyny w zakresie procentowej zmiany masy ciała, zmiany masy ciała, spożycia energii i białka. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany wartości: CFA, częstości wypróżnień, spożycia tłuszczu i węglowodanów, nasilenia i częstości występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową.

### Skuteczność praktyczna

W badaniu obserwacyjnym *D'Haese 2014* ocenie podlegały dwie kohorty pacjentów. Kohortę 1 stanowili pacjenci, którzy kontynuowali wcześniej rozpoczętą terapię pankreatyną, natomiast do kohorty 2 włączono pacjentów ze świeżo rozpoznaną zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, którzy uprzednio nie stosowali leczenia. Badanie trwało rok.

W badaniu oceniano jakość życia pacjentów, z wykorzystaniem kwestionariusza GIQLI (ang. *Gastrointestinal Quality of Life Index - Wskaźnik Jakości Życia Osób z Chorobami Przewodu Pokarmowego*), który był wypełniany przez pacjentów w momencie rozpoczęcia badania, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach. Wyższy wynik oznacza lepszy poziom funkcjonowania pacjenta.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności prospektywnego badania *D'Haese 2014* – ocena jakości życia u pacjentów z EPI spowodowaną CP – Skala GIQLI**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Pankreatyna <sup>c</sup>					
		Wszyscy badani Średnia (±SD) dla N=294	p	Kohorta I (LP <sup>a</sup> ) Średnia (±SD) dla N=206	p	Kohorta II (NLP <sup>b</sup> ) Średnia (±SD) dla N=88	p
Wynik całkowity	0	60,9 (16,4)	nd	64,3 (15,3)	nd	53,5 (16,5)	nd
	6	<b>68,8 (15,6)</b>	<0,001	<b>69,4 (15,1)</b>	<0,001	<b>67,6 (16,8)</b>	<0,001
	12	<b>71,7 (15,9)</b>	<0,001	<b>71,1 (15,9)</b>	<0,001	<b>73,1 (15,9)</b>	<0,001
Skala objawów (GIQLI)	0	62,9 (15,6)	nd	66,7 (14,5)	nd	54,2 (14,7)	nd
	6	<b>72,2 (14,6)</b>	<0,001	<b>72,8 (14,01)</b>	<0,001	<b>71,0 (15,7)</b>	<0,001
	12	<b>74,7 (15,4)</b>	<0,001	<b>74,2 (15,4)</b>	<0,001	<b>75,9 (15,3)</b>	<0,001
Funkcje fizyczne (GIQLI)	0	52,2 (21,3)	nd	54,4 (21,3)	nd	47,2 (20,6)	nd
	6	<b>60,5 (20,9)</b>	<0,001	<b>60,4 (20,6)</b>	<0,001	<b>60,7 (21,8)</b>	<0,001
	12	<b>64,0 (20,0)</b>	<0,001	<b>62,3 (20,2)</b>	<0,001	<b>67,8 (19,7)</b>	<0,001
Funkcje społeczne (GIQLI)	0	68,4 (23,2)	nd	70,5 (22,4)	nd	63,6 (24,5)	nd
	6	<b>71,1 (22,0)</b>	<0,05	71,5 (21,1)	bd	<b>70,1 (24,0)</b>	<0,001
	12	<b>74,6 (20,8)</b>	<0,001	<b>74,7 (21,0)</b>	<0,01	<b>74,2 (20,7)</b>	<0,001
Emocje (GIQLI)	0	58,8 (21,3)	nd	61,8 (19,9)	nd	52,3 (23,1)	nd
	6	<b>65,2 (19,9)</b>	<0,001	<b>65,7 (19,3)</b>	<0,01	<b>64,3 (21,2)</b>	<0,001
	12	<b>68,1 (20,4)</b>	<0,001	<b>67,2 (20,4)</b>	<0,001	<b>70,1 (20,4)</b>	<0,001
Leczenie (GIQLI)	0	71,9 (25,6)	nd	76,7 (24,1)	nd	61,2 (25,7)	nd
	6	<b>76,0 (24,7)</b>	<0,01	78,9 (23,0)	bd	<b>69,6 (27,2)</b>	<0,05
	12	<b>78,3 (23,8)</b>	<0,001	78,9 (23,9)	bd	<b>76,9 (23,4)</b>	<0,001

GIQLI - Wskaźnik Jakości Życia Osób z Chorobami Przewodu Pokarmowego

<sup>a</sup> pacjenci leczeni pankreatyną przed włączeniem do badania

<sup>b</sup> pacjenci nieleczeni pankreatyną przed włączeniem do badania (świeżo rozpoznana EPI)

<sup>c</sup> w badaniu nie raportowano dawek pankreatyny przyjmowanej przez pacjentów

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym *D'Haese 2014* u pacjentów przyjmujących pankreatynę, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę jakości życia wg kwestionariusza GIQLI we wszystkich obszarach oceny (poza skalą funkcjonowania społecznego w kohorcie I). Średni wynik uzyskany przez wszystkich badanych pacjentów wzrósł w ciągu 12 miesięcy obserwacji o 10,8 pkt (z 60,9±16,4 pkt do 71,7±15,9), przy czym większy wzrost odnotowano w kohorcie II (pacjenci uprzednio nieleczeni pankreatyną).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności prospektywnego badania *D'Haese 2014* – częstość występowania symptomów u pacjentów z EPI spowodowaną CP**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Pankreatyna <sup>c</sup>					
		Wszyscy badani dla N=294, n (%)	p	Kohorta I (LP <sup>a</sup> ) dla N=206, n (%)	p	Kohorta II (NLP <sup>b</sup> ) dla N=88, n (%)	p
Malabsorpcja	0	286 (97,3)	nd	199 (96,6)	nd	87 (98,9)	nd

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Pankreatyna <sup>c</sup>					
		Wszyscy badani dla N=294, n (%)	P	Kohorta I (LP <sup>a</sup> ) dla N=206, n (%)	P	Kohorta II (NLP <sup>b</sup> ) dla N=88, n (%)	P
	6	255 (87,3)	bd	178 (85,6)	bd	77 (91,7)	bd
	12	247 (85,5)	bd	170 (82,9)	bd	77 (91,7)	bd
Biegunka/biegunka tłuszczowa	0	225 (76,5)	nd	155 (75,2)	nd	70 (79,5)	nd
	6	<b>125 (42,8)</b>	<0,001	<b>80 (38,5)</b>	<0,001	<b>45 (53,6)</b>	<0,001
	12	<b>116 (40,1)</b>	<0,001	<b>78 (38,0)</b>	<0,001	<b>38 (45,2)</b>	<0,001
Utrata wagi	0	116 (39,5)	nd	83 (40,3)	nd	33 (37,5)	nd
	6	<b>55 (18,8)</b>	<0,001	<b>40 (19,2)</b>	<0,001	<b>15 (17,9)</b>	<0,001
	12	<b>50 (17,3)</b>	<0,001	<b>35 (17,1)</b>	<0,001	<b>15 (17,9)</b>	<0,001
Wzdęcia	0	217 (73,8)	nd	152 (73,8)	nd	65 (73,9)	nd
	6	186 (63,7)	bd	126 (60,6)	bd	60 (71,4)	bd
	12	181 (62,6)	bd	124 (60,5)	bd	57 (67,9)	bd
Dyspepsja	0	172 (58,5)	nd	122 (59,2)	nd	50 (56,8)	nd
	6	122 (41,8)	bd	83 (39,9)	bd	39 (46,4)	bd
	12	109 (37,7)	bd	77 (37,6)	bd	32 (38,1)	bd
Nawracający ból	0	195 (66,3)	nd	134 (65,0)	nd	61 (69,3)	nd
	6	<b>110 (37,7)</b>	<0,001	<b>69 (33,2)</b>	<0,001	<b>41 (48,8)</b>	<0,001
	12	<b>99 (34,3)</b>	<0,001	<b>66 (32,2)</b>	<0,001	<b>33 (39,3)</b>	<0,001
Mdłości	0	171 (58,2)	nd	115 (55,8)	nd	56 (63,6)	nd
	6	<b>114 (39,0)</b>	<0,001	<b>78 (37,5)</b>	<0,001	<b>36 (42,9)</b>	<0,001
	12	<b>96 (33,2)</b>	<0,001	<b>64 (31,2)</b>	<0,001	<b>32 (38,1)</b>	<0,001
Wymioty	0	59 (20,1)	nd	37 (18,0)	nd	22 (25,0)	nd
	6	<b>17 (5,8)</b>	<0,001	<b>13 (6,3)</b>	<0,001	<b>4 (4,8)</b>	<0,001
	12	<b>16 (5,5)</b>	<0,001	<b>11 (5,4)</b>	<0,001	<b>5 (6,0)</b>	<0,001

<sup>a</sup> pacjenci leczeni pankreatyną przed włączeniem do badania

<sup>b</sup> pacjenci nieleczeni pankreatyną przed włączeniem do badania (świeżo rozpoznana EPI)

<sup>c</sup> w badaniu nie raportowano dawek pankreatyny przyjmowanej przez pacjentów

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności prospektywnego badania D'Haese 2014 – ocena masy ciała i BMI u pacjentów z EPI spowodowaną CP**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Pankreatyna <sup>c</sup>	
		Kohorta I (LP <sup>a</sup> ) Średnia (±SD), dla N=206	Kohorta II (NLP <sup>b</sup> ) Średnia (±SD), dla N=88
Masa ciała, kg	0	72,1 (17,5) kg	71,8 (13,0) kg
	6	71,6 (17,5) kg	71,4 (13,4) kg
	12	71,7 (17,4) kg	72,3 (13,8) kg
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0	24,4 (5,0) kg/m <sup>2</sup>	24,8 (4,2) kg/m <sup>2</sup>
	6	24,3 (5,0) kg/m <sup>2</sup>	27,7 (4,3) kg/m <sup>2</sup>
	12	24,3 (5,0) kg/m <sup>2</sup>	25,0 (4,4) kg/m <sup>2</sup>

<sup>a</sup> pacjenci leczeni pankreatyną przed włączeniem do badania

<sup>b</sup> pacjenci nieleczeni pankreatyną przed włączeniem do badania (świeżo rozpoznana EPI)

<sup>c</sup> w badaniu nie raportowano dawek pankreatyny przyjmowanej przez pacjentów

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym *D'Haese 2014* po 6 i 12 miesiącach zaobserwowano statystycznie istotny spadek częstości występowania biegunki/biegunki tłuszczowej, nawracającego bólu, mdłości i wymiotów względem wartości wyjściowej.

Istotnie spadł także odsetek pacjentów tracących na wadze (z 39,5% w momencie wejścia do badania do 17,3% na koniec), co ma swoje odzwierciedlenie w średniej masie ciała pacjentów oraz średnim BMI, które w trakcie trwania badania były na mniej więcej stałym poziomie.

W badaniu oceniono również dostosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza (*compliance*). Po 3 miesiącach obserwacji *compliance* w całej populacji badanej wyniósł 83,7% (85,9% w kohorcie I i 78,4% w kohorcie II). Najczęściej pacjenci umiarkowanie i słabo dostosowujący się do zaleceń lekarza nie stosowali prawidłowej diety (62,2% pacjentów niestosujących zaleceń), nadużywali alkoholu (46,7% pacjentów niestosujących zaleceń) i przyjmowali leki sporadycznie (40% pacjentów niestosujących się do zaleceń).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zgony

W badaniach *Safdi 2006*, *O'Keefe 2001*, *Malesci 1995*, *Armbrecht 1988* nie podano informacji na temat zgonów pacjentów. W badaniu *Thorat 2012* nie odnotowano żadnych zgonów. Natomiast w badaniu Bruno 1998 obejmującym pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem głowy trzustki, w wyniku tego nowotworu przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej badania zmarło dwoje pacjentów, kolejnych dwoje - w czasie fazy *follow-up*. Według autorów badania do czasu publikacji wyników zmarli wszyscy pacjenci.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. TEAEs) były raportowane jedynie w badaniach *Thorat 2012* oraz *Safdi 2006* dotyczących zewnętrznydzielnicznej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki – wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli. W pozostałych badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania pankreatyny.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach randomizowanych u pacjentów z EPI spowodowaną CP - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)**

Punkt końcowy	Badanie	Liczba pacjentów, n/N (%)		RR (95% CI) <sup>d</sup>
		Pankreatyna	Placebo	
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE)	Thorat 2012 <sup>a</sup>	12/34 (35,3)	7/28 (25,0)	1,41 (0,64; 3,1)
	Safdi 2006 <sup>b</sup>	3/13 (23,1)	5/14 (35,7)	0,65 (0,19; 2,18)
Ból brzucha	Thorat 2012	3/34 (8,8)	0/28 (0,0)	5,8 (0,31; 107,76)
	Safdi 2006	0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Nadkwaśność	Thorat 2012	2/34 (5,9)	0/28 (0,0)	4,14 (0,21; 82,9)
Dyskomfort brzuszny		2/34 (5,9)	0/28 (0,0)	4,14 (0,21; 82,9)
Wymioty		2/34 (5,9)	0/28 (0,0)	4,14 (0,21; 82,9)
Mdłości	Safdi 2006	1/13 (7,7)	0/14 (0,0)	3,21 (0,14; 72,55)
Żółtaczkę cholestatyczną		1/13 (7,7)	0/14 (0,0)	3,21 (0,14; 72,55)
Jadłowstręt		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Choroby odbytnicy		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Thorat 2012	2/34 (5,9) <sup>c</sup>	2/28 (7,1)	0,82 (0,12; 5,48)
Ból mięśni	Safdi 2006	1/13 (7,7)	0/14 (0,0)	3,21 (0,14; 72,55)
Złamania patologiczne		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Drżenia (tremor)		1/13 (7,7)	0/14 (0,0)	3,21 (0,14; 72,55)
Ból pleców		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Ból szyi		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Ból		1/13 (7,7)	1/14 (7,1)	1,08 (0,07; 15,5)
Astenia		1/13 (7,7)	0/14 (0,0)	3,21 (0,14; 72,55)
Zapalenie oskrzeli		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)
Zaburzenia skóry		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)

Punkt końcowy	Badanie	Liczba pacjentów, n/N (%)		RR (95% CI) <sup>d</sup>
		Pankreatyna	Placebo	
Stwardnienie miażdżycopochodne nerki (marskość nerki)		0/13 (0,0)	1/14 (7,1)	0,36 (0,02; 8,06)

<sup>a</sup> w badaniu podawano Creon 40 000 w dawce 240 000 – 360 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie; mediana czasu leczenia w fazie podwójnie zaślepionej wyniosła: 8 dni (zakres: 7-9 dni w grupie pankreatyny i 5-10 dni w grupie placebo)

<sup>b</sup> w badaniu podawano Creon 10 000 w dawce 160 000 USP lipazy dziennie; faza podwójnie zaślepiena trwała 2 tygodnie, poprzedzał ją dwutygodniowy okres *run-in* („washout”), w którym wszyscy pacjenci przyjmowali placebo

<sup>c</sup> w badaniu *Thorat 2012* – ból stawów

<sup>d</sup> obliczenia własne analityków Agencji

W badaniach randomizowanych dotyczących zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 35,3% pacjentów leczonych pankreatyną w badaniu *Thorat 2012* w ciągu 7-9 dni obserwacji (vs 25% w grupie placebo) i u 23,1% pacjentów leczonych pankreatyną w badaniu *Safdi 2006* w ciągu 2 tygodni obserwacji (vs 35,7% w grupie placebo). W badaniu *Thorat 2012* najczęściej występował ból brzucha – u 8,8% pacjentów przyjmujących pankreatynę.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji w dn. 4.09.2017 przeglądu systematycznego, zidentyfikowano badanie *Ramesh 2013*, będące kontynuacją w formie *open-label* randomizowanego badania *Thorat 2012*, włączonego do AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca zdecydował o nie włączaniu badania *Ramesh 2013* do AKL ze względu na brak randomizacji i zaślepienia, przez co zdaniem wnioskodawcy nie stanowi wystarczająco wiarygodnego źródła danych. Pomimo niespełnienia przez badanie *Ramesh 2013* kryteriów włączenia do analizy wnioskodawcy, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu jego wyników, jako dodatkowej informacji dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa pankreatyny w dłuższym okresie obserwacji.

W badaniu wzięli udział wszyscy pacjenci, którzy ukończyli pierwszą fazę badania (61 osób). Wszyscy pacjenci przyjmowali Creon 40 000 MMS (40 000 j. lipazy) w postaci kapsułek podawanych doustnie (2 kapsułki z każdym głównym posiłkiem (3 posiłki/dzień) oraz 1 kapsułka razem z przekąską (2-3 przekąski/dzień), łącznie od 6 do 9 kapsułek/dzień). Mediana czasu leczenia wyniosła 362 dni (zakres 8-416 dni). Badanie *open-label* ukończyło 48 osób.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności badania Ramesh 2013**

Punkt końcowy	Pankreatyna <sup>a</sup>						
	Średnia wartość				N	Zmiana względem baseline, średnia (±SD)	Wartość p
	N	Wyjściowa (±SD)	N	Końcowa (±SD)			
CFA (%)	61	66,7 (14,0)	47	88,9 (5,2)	47	22,7 (12,2)	0,001
CNA (%)	55	79,2 (8,9)	47	85,5 (3,8)	42	6,5 (7,9)	0,001
Zawartość tłuszczu w stolcu (g/dzień)	61	36,4 (16,0)	47	12,2 (5,6)	47	-25,1 (14,4)	0,001
Zawartość azotu w stolcu (g/dzień)	55	2,0 (0,4)	47	1,5 (0,1)	42	-0,5 (0,5)	0,001
Masa stolca (g/dzień)	61	698 (249)	47	351 (144)	47	-349 (213)	0,001
Częstość wypróżnień (dziennie)	61	2,8 (bd)	48	1,6 (bd)	bd	bd	bd
Zmiana masy ciała (kg)	61	50,4 (bd)	48	55,7 (bd)	bd	4,9 (4,9)	0,001
Zmiana BMI (kg/m <sup>2</sup> )	61	18,9 (bd)	48	21,1 (bd)	bd	1,9 (1,9)	0,001

CFA – współczynnik absorpcji tłuszczu, CNA – współczynnik absorpcji azotu, BMI – wskaźnik masy ciała

<sup>a</sup> w badaniu podawano Creon 40 000 w dawce 240 000 – 360 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie

W badaniu *open-label Ramesh 2013*, będącym kontynuacją randomizowanego badania *Thorat 2012*, po 51 tygodniach obserwacji zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść pankreatyny w stosunku



do wartości wyjściowej w zakresie następujących parametrów: CFA, CNA, zawartość tłuszczu w stolcu, zawartość azotu w stolcu, masa stolca, zmiana masy ciała oraz zmiana BMI.

**Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania *Ramesh 2013* (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) w zestawieniu z wynikami analizy bezpieczeństwa badania *Thorat 2012* dla grupy pacjentów leczonych pankreatyną**

Punkt końcowy		<i>Ramesh 2013</i> , n (%) N=61	<i>Thorat 2012</i> , n (%) N=34
Co najmniej jedno TEAE		39 (63,9)	12 (35,3)
Co najmniej jedno TESAE		5 (8,2)	0
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem		8 (13,1)	1 (2,9)
TEAE prowadzące do wyłączenia z badania		1 (1,6)	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ogółem	24 (39,3)	9 (26,5)
	Dyskomfort brzuszny	3 (4,9)	2 (5,9)
	Ból brzucha	10 (16,4)	3 (8,8)
	Zaparcia	10 (16,4)	bd
	Zapalenie żołądka	3 (4,9)	bd
	Nadkwaśność	3 (4,9)	2 (5,9)
Zaburzenia ogólne	Ogółem	9 (14,8)	bd
	Ból	3 (4,9)	bd
	Gorączka	5 (8,2)	bd
Wyniki badań	Ogółem	12 (19,7)	bd
	Wzrost poziomu glukozy we krwi	6 (9,8)	bd
	Spadek HDL	4 (6,6)	bd
	Nieprawidłowe wyniki badań funkcji wątroby	3 (4,9)	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	Ogółem	9 (14,8)	bd
	Ból stawów	5 (8,2)	2 (5,9)
	Bóle mięśniowo-szkieletowe	3 (4,9)	bd
Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem	6 (9,8)	bd
	Bóle głowy	3 (4,9)	bd

TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; TESAE – poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu *Ramesh 2013*, zostało przedstawione dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (tj. 61) – także tych, którzy nie ukończyli fazy *open-label*. Co najmniej jedno TEAE zaobserwowano u 39 pacjentów (63,9%), natomiast co najmniej jedno TESAE u 5 pacjentów (8,2%). Najczęściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (24 pacjentów – 39,3%) w postaci bólu brzucha i zaparcia (10 pacjentów – 16,4%). W stosunku do badania *Thorat 2012* zdarzenia niepożądane wystąpiły u większej części pacjentów przyjmujących pankreatynę – co najmniej jedno TEAE wystąpiło u 63,9% pacjentów w badaniu *Ramesh 2013* i u 35,3% pacjentów w badaniu *Thorat 2012*.

Zestawiając wyniki analiz bezpieczeństwa badań *Thorat 2012* (dla grupy pacjentów przyjmujących pankreatynę) i *Ramesh 2013* należy pamiętać, że do badania *Ramesh 2013* włączono wszystkich pacjentów z badania *Thorat 2012* (także tych przyjmujących placebo) i wszyscy pacjenci przez 51 tygodni przyjmowali pankreatynę. Zatem większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie musi wynikać z dłuższego czasu stosowania pankreatyny.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL

Wg ChPL Lipancrea 16 000 do działań niepożądanych występujących: często (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należy ból brzucha; niezbyt często (tj.  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) należą zaparcia, nieprawidłowe stolce, biegunka oraz nudności i wymioty a także reakcje alergiczne i nadwrażliwość skóry; bardzo rzadko (tj.  $< 1/10\ 000$ ) należy świąd skóry (nie wymagający odstawienia leku).

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.

W czasie stosowania produktu mogą również wystąpić: odczyny alergiczne, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej lub okolicy odbytu.

W przypadku stosowania dużych dawek może wystąpić podwyższenie stężenia kwasu moczowego w moczu lub biegunka.

Na stronach FDA, EMA, oraz URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Lipancrea 16 000 lub substancji czynnej pankreatyna (wyszukiwanie wykonano dnia 4.10.2017).

### 4.3. Komentarz Agencji

W przypadku badań randomizowanych dotyczących **EPI spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki** statystycznie istotnemu wzrostowi wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) towarzyszył spadek zawartości tłuszczu w stolcu, co jednak nie przekładało się na zmianę masy ciała ani zmianę BMI. Może to wynikać z bardzo krótkiego okresu obserwacji pacjentów: *Thorat 2012* – 8 dni (mediana), *Safdi 2006* – 2 tygodnie, *O’Keefe 2001* – 2 tygodnie. Należy zwrócić uwagę, że we wspomnianych wyżej badaniach jedynie w badaniu *Thorat 2012* oceniano wpływ leczenia na odczuwanie przez pacjentów bólu, który poza biegunką tłuszczową jest jednym z głównych objawów klinicznych EPI, wywołujących dyskomfort pacjentów. Nie zaobserwowano tam istotnych statystycznie różnic. Także w badaniu skupiającym się na ocenie bólu u pacjentów z EPI spowodowaną CP – badaniu *cross-over Malesci 1995*, nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie parametrów związanych z bólem brzucha między pacjentami przyjmującymi pankreatynę a pacjentami przyjmującymi placebo w okresie obserwacji trwającym dwa razy po 4 miesiące (między którymi następowała zmiana leczenia). Pod wątpliwość można zatem poddać czy istotne statystycznie zmiany na korzyść pankreatyny w zakresie surogatowych punktów końcowych, jakimi jest CFA czy zawartość tłuszczu w stolcu, w rzeczywistości będą przekładać się na lepsze samopoczucie pacjentów. W badaniu *Safdi 2006* odnotowano co prawda statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z poprawą konsystencji stolca, a średnia dzienna częstość wypróżnień u pacjentów stosujących pankreatynę była dwukrotnie niższa niż wartość wyjściowa (10,8 vs 5,2 - brak danych co do istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy), co może mieć pozytywny wpływ na samopoczucie pacjentów, ale zaobserwowane zmiany w ocenie jakości życia w skali CGIDS na korzyść pankreatyny były na granicy istotności statystycznej: MD (95%CI): -0,7 (-1,4; 0,0).

W badaniu *Thorat 2012* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmian konsystencji stolca. Co więcej w grupie przyjmującej pankreatynę ponad dwukrotnie mniej pacjentów było wolnych od występowania wzdęć niż w grupie przyjmującej placebo (23,5% vs 48,1%,  $p=0,048$ ), a w przypadku oceny jakości życia wg skali CGI, jedyna istotna statystycznie różnica, tj. odsetek pacjentów z brakiem objawów choroby, była na niekorzyść pankreatyny (5,9% vs 29,6%,  $p=0,023$ ). Pewne zastrzeżenia można mieć co do dokładności tych danych, gdyż zostały one odczytane przez wnioskodawcę z wykresów przedstawionych w publikacjach źródłowych, jednakże odnotowane różnice są tak znaczne, że fakt ich zaistnienia nie budzi wątpliwości.

We wszystkich trzech badaniach randomizowanych oceniających wpływ pankreatyny na zmianę parametru CFA, na koniec fazy podwójnie zaślepionej wartość CFA u pacjentów przyjmujących pankreatynę wzrastała do wartości przekraczającej 80%. W AE wnioskodawcy wartość ta została przyjęta – za publikacją *Morawski 2012*, jako wartość graniczną, według której określa się czy mamy do czynienia z kontrolowaną zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (CFA>80%), czy niekontrolowaną EPI (CFA≤80%). W AKL wnioskodawcy nie odniesiono się do tego podziału, nie występował on również w odnalezionych wytycznych klinicznych, zatem trudno stwierdzić, czy ma znaczenie w praktyce klinicznej.

W przypadku **zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowanej resekcją żołądka** w badaniu randomizowanym *Ambrecht 1988* porównującego pankreatynę z placebo, jedyna zaobserwowana statystycznie istotna różnica dotyczyła poprawy konsystencji stolca, podczas gdy różnice w zmianach częstości wypróżnień w okresie 7 dni nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie takich parametrów jak nasilenie bólów brzucha czy nasileniu wzdęć, a jakość życia pacjentów nie była oceniana. Poprawa jedynie w zakresie konsystencji stolca nie może być uznana za wynik wskazujący na przewagę pankreatyny nad placebo w leczeniu objawów EPI. Ponadto należy zwrócić uwagę na znaczne ograniczenia badania związane z niską liczebnością grup (po 15 osób w grupie przyjmującej pankreatynę i grupie przyjmującej placebo) oraz tym, że było to badanie typu *cross-over*, w którym w którym po 7-dniowym okresie

leczenia, następowała 7-dniowa faza *wash-out*, a następnie zamiana leczenia przyjmowanego przez kolejne 7 dni.

W badaniu *Bruno 1998* dotyczącym **zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór** różnice zaobserwowane w trakcie 8-tygodniowego okresu obserwacji dla porównania pankreatyny z placebo w zakresie zmiany CFA, częstości wypróżnień czy nasilenia i częstości występowania objawów związanych z biegunką tłuszczową nie osiągnęły istotności statystycznej. Należy jednak zwrócić uwagę na statystycznie istotny korzystny wpływ pankreatyny na zwiększenie masy ciała oraz spożycie energii przyjmowanej wraz z pokarmem i spożycie białka, co u pacjentów nowotworowych jest jednym z głównych celów terapii wspomagającej, jako że utrata wagi jest złym czynnikiem prognostycznym u pacjentów onkologicznych. Niemniej jednak w publikacji brak informacji, czy korzystne zmiany w zakresie masy ciała pacjentów przeniosły się na poprawę jakości życia. Nie badano też wpływu pankreatyny na przeżycie pacjentów. W badaniu uczestniczyli pacjenci z nieresekcyjnym nowotworem trzustki, spośród których jeszcze przed rozpoczęciem fazy podwójnie zaślepionej badania zmarło dwóch pacjentów, a w czasie 12-tygodniowej fazy *follow-up*, w której pacjentom z grupy przyjmującej pankreatynę zmniejszono jej dawkę, a pacjenci z grupy placebo zaczęli przyjmować pankreatynę, z powodu nowotworu zmarło kolejnych dwóch pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa stosowania pankreatyny przedstawiona w AKL wnioskodawcy opiera się na badaniach *Thorat 2012* oraz *Safdi 2006* dotyczących EPI spowodowanej CP. W badaniach dotyczących pozostałych ocenianych wskazań brak informacji odnośnie zdarzeń niepożądanych. Należy zwrócić uwagę, że wyniki badań dotyczących CP włączonych do AKL wnioskodawcy są rozbieżne. Podczas gdy w badaniu *Thorat 2012* co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 35,3% pacjentów leczonych pankreatyną i u 25% przyjmujących placebo, to w badaniu *Safdi 2006* proporcje te są odwrócone: 23,1% w grupie przyjmującej pankreatynę vs 35,7% w grupie przyjmującej placebo. Podobnie jest z częstością występowania bólu brzucha: w badaniu *Thorat 2012* odpowiednio 8,8% vs 0,0%, w badaniu *Safdi 2006*: 0,0% vs 7,1%. Zaistniałe różnice mogą wynikać, m.in. z niskiej liczebności grup: w badaniu *Thorat 2012* pankreatynę stosowało 34 pacjentów a placebo 28 pacjentów, w badaniu *Safdi 2006* populacja była jeszcze mniejsza – 13 pacjentów przyjmowało pankreatynę, a 14 – placebo, a także krótkim okresem trwania badań liczonym w dniach. Mogą też być związane z różnicami w średniej dziennej dawce pankreatyny stosowanej w badaniach, znacznie wyższej w badaniu *Thorat 2012* (*Thorat 2012* – 240 000 do 360 000 jednostek lipazy dziennie, *Safdi 2006* – 160 000 jednostek lipazy dziennie). Niemniej jednak przedstawione wyżej wyniki nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie bezpieczeństwa pankreatyny ani ewentualnego wpływu na bezpieczeństwo wielkości dziennej dawki.

W dodatkowo włączonym do analizy przez analityków Agencji badaniu *Ramesh 2013*, będącym kontynuacją w formie *off-label* badania *Thorat 2012*, w ciągu 51 tygodni co najmniej jedno TEAE wystąpiło u 63,9% pacjentów stosujących pankreatynę, najczęściej były to zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u 39% pacjentów) i w postaci bólu brzucha (u 16,4% pacjentów).

W oparciu o przedstawione wyżej dane dotyczące bezpieczeństwa pankreatyny wydaje się, że można przyjąć, że u pacjentów stosujących lek najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim jest ból brzucha, co jest zgodne z ChPL Lipancrea 16 000. Należy zwrócić uwagę, że ból brzucha, poza biegunką tłuszczową, jest jednym z głównych objawów klinicznych EPI wywołujących dyskomfort pacjentów. Zatem wydawałoby się, że skuteczność leczenia EPI przy pomocy pankreatyny powinna objawiać się m.in. zmniejszeniem częstości występowania bólu brzucha lub przynajmniej nasilenia objawów, tymczasem zarówno wyniki analizy bezpieczeństwa jak i wyniki analizy skuteczności nie tylko nie potwierdzają tej tezy, a wręcz zdają się wskazywać na sytuację odwrotną.

Należy zwrócić uwagę, że w przegląd systematyczny wnioskodawcy oparto o wyniki badań obejmujących pacjentów dorosłych i nie odniesiono się do populacji pediatrycznej. Tymczasem zgodnie z ChPL Lipancrea 16 000, pankreatyny są stosowane także u dzieci. Według uzupełnień przesłanych przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo odnośnie niespełnienia wymagań minimalnych, w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dotyczących populacji pediatrycznej. W takim przypadku zasadne wydawałoby się chociażby podjęcie próby oceny bezpieczeństwa stosowania pankreatyn u dzieci w oparciu o badania dotyczące nieco innej populacji niż wnioskowana, tj. dzieci z EPI spowodowanym resekcją trzustki bądź mukowiscydozą. Wnioskodawca ocenę bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej w przesłanych uzupełnieniach ograniczył do zacytowania ChPL dla Kreonu 25 000 (leku oryginalnego dla Lipancrea 16 000), w której znajduje się zapis „U dzieci i młodzieży nie odnotowano żadnych specyficznych działań niepożądanych. Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci z mukowiscydozą były podobne jak u dorosłych”. Według wnioskodawcy na tej podstawie „można uznać, że przedstawiona w ramach AKL dodatkowa ocena bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych może również zostać odniesiona do populacji pediatrycznej.” Podejście takie wydaje się jednak budzić wątpliwości, tym bardziej że przywołana przez wnioskodawcę dodatkowa ocena bezpieczeństwa przedstawiona w AKL, oparta o ChPL Lipancrea 16 000, zawiera

następujący cytat z ChPL: „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”. Wspomniane zdarzenie niepożądane może być co prawda związane z występowaniem u pacjentów mukowiscydozy, innej przyczyny EPI niż w ocenianych wskazaniach, nie mniej jednak przy ocenie bezpieczeństwa stosowania pankreatyny u dzieci istotne wydaje się zwrócenie uwagi na nieprzekraczanie zalecanych dawek. Aspekt ten natomiast wydaje się mieć mniejsze znaczenie u pacjentów dorosłych, u których wytyczne kliniczne w razie nieskuteczności leczenia zalecają podwojenie a nawet potrojenie stosowanych dawek, a dawka, której nie należy przekraczać wg ChPL Lipancrea to 400 000 j. Ph. Eur. lipazy na dobę w dawkach podzielonych. Daje to 25 kapsułek produktu Lipancrea 16 000 na dobę, co wydaje się być liczbą na tyle dużą, że ogranicza prawdopodobieństwo przedawkowania leku u osób dorosłych.

Podsumowując, w przypadku wskazania stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, badania randomizowane przedstawione w AKL wnioskodawcy nie potwierdzają, aby zaobserwowany korzystny wpływ pankreatyny na takie parametry jak CFA czy spadek zawartości tłuszczu w stolcu przekładał się na poprawę jakości życia pacjentów i zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych EPI. Może to jednak wynikać z bardzo krótkiego czasu obserwacji w badaniach, liczonego w dniach, a także niskiej liczebności grup. W dodatkowo włączonym do analizy przez analityków Agencji badaniu *Ramesh 2013*, trwającej blisko rok kontynuacji *open-label* jednego z badań randomizowanych przedstawionych przez wnioskodawcę, statystycznie istotne zmiany względem wartości wyjściowej na korzyść pankreatyny względem takich parametrów jak CFA czy zawartość tłuszczu w stolcu, przekładały się na wzrost masy ciała pacjentów i wzrost BMI. Na skuteczność pankreatyny w leczeniu EPI u pacjentów z CP wskazują też wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego *D'Haese*, obejmującego 294 pacjentów. W 6 miesięcznym okresie obserwacji stosowanie pankreatyny statystycznie istotnie zmniejszało względem wartości wyjściowej odsetek pacjentów z biegunką tłuszczową, utratą wagi, nawracającym bólem i wymiotami, zaobserwowano poprawę jakości życia pacjentów, a zmiany te utrzymywały się w 12. miesiącu obserwacji.

Wyniki badań randomizowanych przedstawionych w AKL wnioskodawcy nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie bezpieczeństwa pankreatyny, w tym ewentualnego wpływu na bezpieczeństwo wielkości dziennej dawki. Wyniki badania *open-label Ramesh 2013* wskazują na duży odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (blisko 2/3 pacjentów), a zaobserwowane objawy dotyczyły głównie zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Przedstawione w AKL dowody dotyczące stosowania pankreatyny u pacjentów EPI spowodowanej resekcją żołądka, są dużo bardziej ograniczone niż w przypadku EPI spowodowanej CP, i nie potwierdzają skuteczności pankreatyny w tym wskazaniu. Nie przedstawiono dowodów dotyczących bezpieczeństwa w tej populacji pacjentów.

Również dowody dotyczące EPI spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór opisane w AKL wnioskodawcy są bardzo ograniczone, niemniej jednak wskazują na korzystny wpływ pankreatyny na masę ciała pacjentów, co w przypadku pacjentów onkologicznych jest jednym z głównych celów leczenia wspomagającego. Brak dowodów dotyczących bezpieczeństwa.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki wywołanych: przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT), resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

##### Technika analityczna

Populacja pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (EPI) spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (CP):

- Analiza użyteczności kosztów (CUA)
- Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Populacja pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową:

- Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

##### Porównywane interwencje

Analiza użyteczności kosztów (CUA):

Wnioskowaną technologię Lipancrea 16 000 finansowaną w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę porównano z brakiem aktywnego leczenia.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA):

Wnioskowaną technologię Lipancrea 16 000 finansowaną w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę porównano z obecną praktyką kliniczną tj. stosowaniem nierefundowanej pankreatyny.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ), perspektywę świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów (CMA) przyjęto roczny horyzont czasowy, natomiast w analizie użyteczności kosztów (CUA) dożywotni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant bez dyskontowania (tj. 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych).

##### Model

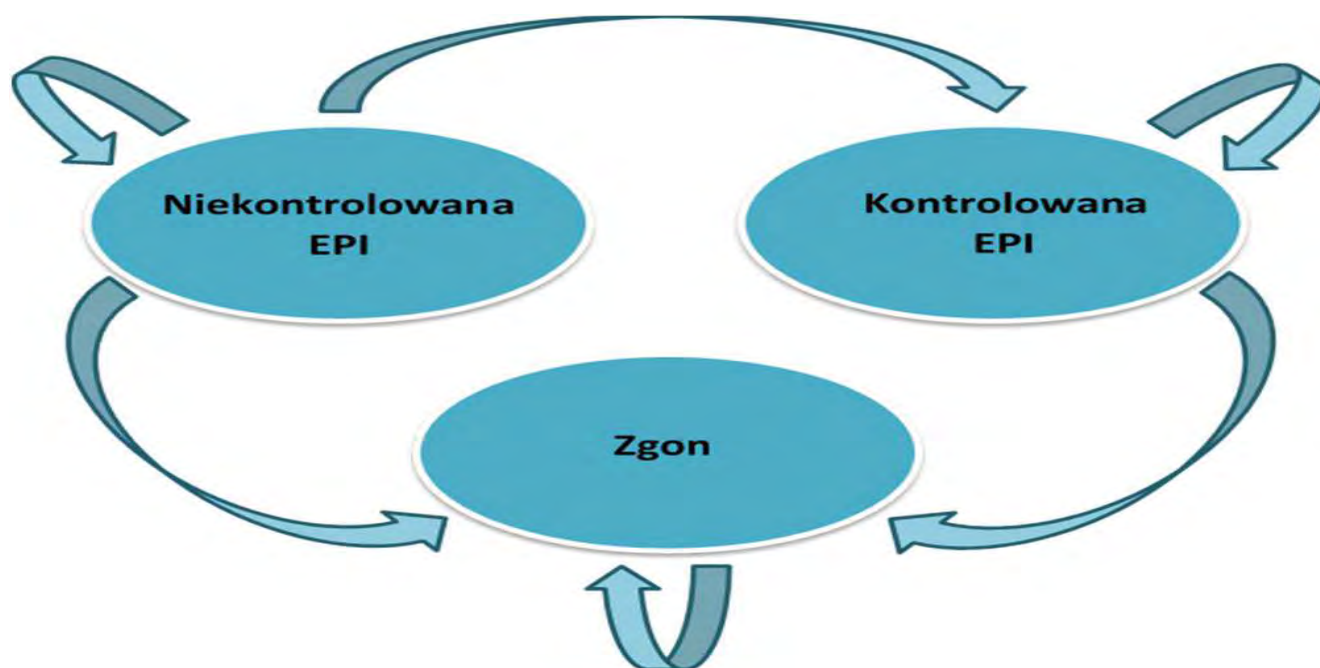
Dla wskazania zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki wnioskodawca skonstruował model Markowa w oparciu o publikację *Morawski 2012* oraz dane pochodzące z



badania *Thorat 2012*. W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia, w tym dwa uzależnione od wysokości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA): *kontrolowana EPI* przy CFA > 80% oraz *niekontrolowana EPI* przy CFA ≤ 80. Przyjęto, że pacjenci, znajdujący się w stanie *kontrolowana EPI* nie mają możliwości przejścia do stanu *niekontrolowana EPI*. Wystąpienie *zgonu* (stan terminalny/absorbujący) jest możliwe w każdym z powyższych dwóch stanów zdrowotnych. Długość pierwszego cyklu w modelu ustalono na poziomie 7 dni, zgodnie z czasem trwania badania włączonego do analizy klinicznej (*Thorat 2012*), kolejne cykle w modelu trwają 1 rok (365 dni). Z uwagi na przewlekły charakter choroby przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W modelu użyto korekty połowy cyklu.

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skoroszytu programu MS Excel 2013. Jego strukturę przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W analizie użyteczności kosztów uwzględniono wyniki z AKL przeprowadzonej w populacji pacjentów z EPI spowodowanej CP. Na podstawie badania *Thorat 2012* stwierdzono istotne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami (pankreatyna vs placebo) w zakresie zmiany współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) po 7 dniach leczenia: MD (95%CI) = 13,7 (7,01; 20,38); p<0,001.

Wykorzystano ponadto dane pochodzące z 51-tygodniowej kontynuacji terapii, gdzie wszyscy pacjenci włączeni do badania stosowali pankreatynę (*Ramesh 2013*). Procentowy rozkład pacjentów pomiędzy stanami zdefiniowanymi w modelu określony przez wnioskodawcę na podstawie publikacji *Thorat 2012 i Ramesh 2013* (kontynuacja *open-label* badania randomizowanego *Thorat 2012*) przedstawiono w poniższej tabeli. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że sposób przypisania wartości do poszczególnych stanów jest niepełny (brak jednego obliczenia) i niejasny - nie pochodzi bezpośrednio z przytoczonych źródeł.

Tabela 27. Rozkład pacjentów w modelu – założenie wnioskodawcy

Okres obserwacji	Ramię pankreatyny		Ramię placebo (7 dni) /kontynuacja pankreatyny (365 dni)	
	Kontrolowana EPI	Niekontrolowana EPI	Kontrolowana EPI	Niekontrolowana EPI
7 dni	78,13%	21,88%	25%	75%
365 dni	95,74%	4,26%	5,96%	-



## Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne w postaci kosztów leków: Lipancrea 16 000 (CUA, CMA) oraz nier refundowanych pankreatyn (CMA).

Cenę hurtową produktu leczniczego Lipancrea 16 000 obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Polpharma Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom z 30% odpłatnością, kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej 13. Enzymy trzustkowe).

Tabela 28. Koszty preparatu Lipancrea 16 000 (pankreatyna)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDS [zł]
Lipancrea 16 000 j 60 kapsułek								

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W analizie wnioskodawcy oszacowano średnią cenę za dzienną dawkę (DD) produktów leczniczych zawierających pankreatynę. W tym celu wykorzystano dane sprzedażowe IMS (kwiecień 2016 – marzec 2017) oraz opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do dawkowania leku (25 000 j. Ph. Eur. lipazy 3 razy dziennie).

Tabela 29. Koszty leków zawierających pankreatynę

Nazwa produktu <sup>3</sup>	Cena za opakowanie [PLN]	Ilość dawek dziennych / opakowanie	Cena detaliczna / DD [PLN]
KREON TRAVIX 10 000 j. 50 kapsułek	30,65	6,67	4,60
KREON TRAVIX 10 000 j. 20 kapsułek	15,90	2,67	5,96
<u>KREON 25000 j. 50 kapsułek – w zakresie nier refundowanych wskazań<sup>4</sup></u>	<u>60,99</u>	<u>16,67</u>	<u>3,66</u>
NEO PANCREATIN FRT 10 000 j. 50 kapsułek	32,32	6,67	4,85
NEO PANCREATIN FRT 10 000 j. 20 kapsułek	18,24	2,67	6,84
PANGROL 10 000 j. 50 kapsułek	30,01	6,67	4,50
KREON TRAVIX DLF 10 000 j. 50 kapsułek	24,71	6,67	3,71
LIPANCREA 16 000 J. 60 kapsułek			

W analizie minimalizacji kosztów (CMA) jako koszt komparatora uwzględniono koszt produktu leczniczego Kreon 25000. Koszt za DD tego preparatu jest najniższy spośród dostępnych na rynku produktów zawierających pankreatynę, jednocześnie ma on największy udział w ich sprzedaży (ok. 52%). Jest to podejście konserwatywne.

Poniższa tabela zawiera zestawienie kosztów leków, skalkulowanych na podstawie dawki dobowej pankreatyny, uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

<sup>3</sup> Zarejestrowane wskazania dla wymienionych preparatów zamieszczone zostały w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

<sup>4</sup> Nier refundowane wskazania dla produktu leczniczego Kreon 25 000 są szersze niż wnioskowane wskazania dla Lipancrea 16 000 i obejmują: Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dzieci, młodzieży i dorosłych, której wystąpienie jest związane z poniżej wymienionymi lub innymi jednostkami chorobowymi:

- stan po usunięciu trzustki (pankreatektomia)
- stan po usunięciu żołądka (gastrektomia)
- rak trzustki
- stan po zespoleniu żołądkowo-jelitowym (np. gastroenterostomia typu Billroth II) zwężenie przewodu trzustkowego lub przewodu żółciowego wspólnego (np. z powodu nowotworu)
- zespół Shwachmana-Diamonda
- stan po ataku ostrego zapalenia trzustki i rozpoczęciu żywienia dojelitowego lub doustnego.

Tabela 30. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Nazwa produktu	Cena za DD [PLN]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna
Lipancrea 16 000 j. 60 kapsułek			
Kreon 25000 j. 50 kapsułek - w zakresie nierefundowanych wskazań <sup>5</sup>	0,00	3,66	3,66
Średnia cena pankreatyny ważona udziałami w sprzedaży <sup>6</sup>	0,00	4,21	4,21

Obecnie żaden produkt leczniczy zawierający pankreatynę nie jest finansowany ze środków NFZ w analizowanym wskazaniu, wobec tego całkowity koszt terapii ponosi pacjent.

Należy również podkreślić, iż w BIA wnioskodawcy koszt komparatora obliczono w oparciu o koszt wszystkich pankreatyn 4,21 zł (natomiast w AE przyjęto koszt produktu leczniczego Kreon 25 000 tj. 3,66 zł). Wobec tego oszacowanie kosztu komparatora nie jest spójne w przedłożonych analizach: AE i BIA.

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy wartości użyteczności przyjęto na podstawie publikacji *Poulose 2007*<sup>7</sup>, będącej analizą kosztów-użyteczności badania Endoskopowej Cholangiopankreatografii Wstecznej (ERCP).

Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość
Kontrolowana EPI (CFA > 80%)	0,90
Niekontrolowana EPI (CFA ≤ 80%)	0,71

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Lipancrea 16 000	Brak aktywnego leczenia	Lipancrea 16 000	Brak aktywnego leczenia
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				

<sup>5</sup> Nierefundowane wskazania dla produktu leczniczego Kreon 25 000 są szersze niż wnioskowane wskazania dla Lipancrea 16 000 i obejmują: Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dzieci, młodzieży i dorosłych, której wystąpienie jest związane z poniżej wymienionymi lub innymi jednostkami chorobowymi:

- stan po usunięciu trzustki (pankreatektomia)
- stan po usunięciu żołądka (gastrektomia)
- rak trzustki
- stan po zespoleniu żołądkowo-jelitowym (np. gastroenterostomia typu Billroth II) zwężenie przewodu trzustkowego lub przewodu żółciowego wspólnego (np. z powodu nowotworu)
- zespół Shwachmana-Diamonda
- stan po ataku ostrego zapalenia trzustki i rozpoczęciu żywienia dojelitowego lub doustnego.

<sup>6</sup> W ramach analizy wrażliwości testowano jako koszt komparatora średnią cenę pankreatyny ważoną udziałami w sprzedaży

<sup>7</sup> Przyjęte w analizie podstawowej wartości użyteczności dotyczyły stanów łagodnego oraz ostrego zapalenia trzustki

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Lipancrea 16 000	Brak aktywnego leczenia	Lipancrea 16 000	Brak aktywnego leczenia
ICUR [zł/QALY]	13 258		18 940	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce braku leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Lipancrea 16 000 vs brak aktywnego leczenia wyniósł 13 258 zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz 18 940 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 130 002 zł).

### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Lipancrea 16 000	Pankreatyna nierefundowana	Lipancrea 16 000	Pankreatyna nierefundowana	Lipancrea 16 000	Pankreatyna nierefundowana
<b>Populacja pacjentów z EPI spowodowaną PTZ</b>						
Całkowity koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [zł]	■		■		■	
<b>Populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej</b>						
Całkowity koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [zł]	■		■		■	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce pankreatyny nierefundowanej jest tak samo skuteczne i tańsze z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz tak samo skuteczne i droższe z perspektywy NFZ. Ze względu na wybrany komparator, który nie jest finansowany ze środków publicznych, refundacja Lipancrea 16 000 zawsze będzie generować dodatkowe koszty dla NFZ. Oszacowany roczny koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej dla porównania Lipancrea 16 000 vs pankreatyna nierefundowana wyniósł ■ zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP oraz ■ zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej. Z kolei przyjmując perspektywę NFZ oszacowania te wynoszą odpowiednio: ■ zł oraz ■ zł.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>8</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 201,70 zł z perspektywy NFZ i 198,76 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem technologii opcjonalnej refundowanej ze środków publicznych w danym wskazaniu **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany następujących parametrów modelu:

<sup>8</sup> 130 002 zł

- W CUA: użyteczność, horyzont czasowy, *compliance*, wartość stopy dyskontowej, śmiertelność,
- W CMA: cena nier refundowanej pankreatyny, *compliance*.

Wartości parametrów uwzględnionych w AW zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości CUA i CMA**

Parametr		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>CUA</b>			
Użyteczność	W stanie kontrolowana EPI	0,9	Minimum: 0,7 Maksimum: 0,95
	W stanie niekontrolowana EPI	0,71	Minimum: 0,5 Maksimum: 0,8
Horyzont czasowy		dożywotni	5 lat i 20 lat
Compliance		83,7%	100%
Stopa dyskontowa		Koszty 5% Efekty 3,5%	Koszty 0% Efekty 0%
Dawkowanie dzienne (j. lipazy) <sup>9</sup>		75 000	48 000 96 000 136 000
<b>CMA</b>			
Średnia cena dziennej dawki nier refundowanej pankreatyny		3,66	Minimum: 4,21 <sup>10</sup> Maksimum: 6,84
<i>Compliance</i>		83,7%	100%
Dawkowanie dzienne (j. lipazy) <sup>6</sup>		75 000	48 000 96 000 136 000

#### **Analiza wrażliwości w CUA – populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP**

Największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR z perspektywy NFZ miało przyjęcie maksymalnej wartości użyteczności oraz skrócenie horyzontu czasowego. ICUR wzrósł w tych scenariuszach o odpowiednio 26,7% i 24,4%, nie przekraczając przy tym progu opłacalności (tj. 130 002 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 i 19 ustawy o refundacji. Natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie minimalnych wartości użyteczności w obu stanach (kontrolowana i niekontrolowana EPI), co powoduje spadek współczynnika o ok. 5%.

W podstawowej AW przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją nie uwzględniono zmian wielkości dziennej dawki produktu leczniczego Lipancrea 16 000, na co zwrócono uwagę w piśmie skierowanym do wnioskodawcy w sprawie niespełnienia przez analizę wymagań minimalnych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (rozdz. 3.4.1 AWA), dawka mieści się w zakresie: 25 000-50 000 j. Ph. Eur. lipazy na główny posiłek, natomiast połowę tej dawki stosuje się na przekąskę. Przeciętna dzienna dawka, oszacowana na podstawie wartości zgodnych z zaleceniami, którą uwzględniono w obliczeniach własnych Agencji wyniosła 176 000 j. Ph. Eur. lipazy i jest znacznie wyższa, niż wartości przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Ponadto, uwzględniona w analizie podstawowej dawka dzienna na poziomie 75 000 j. lipazy jest wartością niepodzielną przez 16 000 jednostek – równoważność jednej kapsułki leku Lipancrea 16 000. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę wrażliwości, przyjmując wartość dziennej dawki Lipancrea 16 000 na poziomie 48 000 j. lipazy, 96 000 j. lipazy, 136 000 j. lipazy, co spowodowało zmiany ICUR z perspektywy NFZ o kolejno: -36%, 28%, 81%.

#### **Analiza wrażliwości w CMA – populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową**

<sup>9</sup> Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Lipancrea 16 000 oraz odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.4350.15.2017.BK.2 z dnia 08.09.2017 r.

<sup>10</sup> Cena w wariantcie minimalnym jest wyższa niż w wariantcie podstawowym (gdzie jako koszt komparatora uwzględniono koszt produktu leczniczego Kreon 25000), ponieważ oszacowano ją na podstawie średnich cen pankreatyn (średnia ważona udziałami w rynku)

Największy wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) ma wykorzystanie w analizie maksymalnej średniej ceny dziennej dawki nierefundowanej pankreatyny. W tym wariancie koszt inkrementalny spada o 112,5% w całej populacji pacjentów (tj. pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej).

Podobnie jak AW CUA, podstawowa AW CMA przedłożona wraz z wnioskiem o objęcie refundacją nie uwzględniono zmian wielkości dziennej dawki produktu leczniczego Lipancrea 16 000.

Ponadto, uwzględniona w analizie podstawowej dawka dzienna na poziomie 75 000 j. lipazy jest wartością niepodzielną przez 16 000 jednostek – równowartość jednej kapsułki leku Lipancrea 16 000. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę wrażliwości, przyjmując wartość dziennej dawki Lipancrea 16 000 na poziomie 48 000 j. lipazy, 96 000 j. lipazy, 136 000 j. lipazy, co spowodowało zmiany ICUR z perspektywy NFZ o kolejno: -112,5%, 87,5%, 254%.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W formularzu wniosku refundacyjnego uwzględniono zarejestrowane wskazania dla Lipancrea 16 000, w tym niepodlegające ocenie Agencji, tj. stany EPI spowodowane resekcją trzustki bądź jej części lub mukowiscydozą. Wnioskowana technologia została wpisana na listę leków refundowanych w drodze postępowania administracyjnego (Lipancrea 16 000 jako lek generyczny Kreonu 25 000). W związku z tym określona i analizowana w AE populacja obejmuje pacjentów: z EPI spowodowaną: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Techniką analityczną w AE przyjętą dla całej analizowanej populacji jest minimalizacja kosztów (CMA). Analizę kosztów-użyteczności (CUA) przeprowadzono wyłącznie dla oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Lipancrea 16000 u pacjentów z EPI spowodowaną CP (wykazano w tej populacji występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść pankreatyny względem placebo). Wnioskodawca niekonsekwentnie wskazuje, że w dwóch pozostałych wskazaniach tj. zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową, nie zidentyfikowano dowodów naukowych porównujących interwencję z brakiem leczenia, podczas gdy w analizie klinicznej takie publikacje przedstawiono ( <i>Ambrecht, 1988, Bruno 1998</i> ). Były to jednak badania o niskiej jakości.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny tylko przy ocenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Lipancrea 16000 u pacjentów z EPI spowodowaną CP – analiza CUA. Niespójnie z przedłożoną AKL, a AE nie uwzględniono badań o niskiej jakości ( <i>Ambrecht, 1988, Bruno 1998</i> ), dotyczących skuteczności pankreatyny w pozostałych, analizowanych wskazaniach.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono użyteczności dotyczące stanów łagodnego oraz ciężkiego zapalenia trzustki, co nie jest tożsame z analizowanym wskazaniem tj. stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki wywołane: przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT), resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie wrażliwości przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją nie uwzględniono zmienności innych dawek pankreatyny, na co zwrócono uwagę w piśmie dotyczącym niespełniania przez analizy wymagań minimalnych. W uzupełnieniach przyjęto wartości dziennej dawki Lipancrea 16 000 na poziomie 48 000 j. lipazy, 96 000 j. lipazy, oraz 136 000 j. lipazy. Przetestowane dawki nadal są znacznie niższe w porównaniu do dawkowania zalecanego w wytycznych praktyki klinicznej. Wobec tego analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii: Lipancrea 16 000 z obecną praktyką kliniczną tj. stosowaniem nier refundowanej pankreatyny. CMA wykonano dla całego ocenianego wskazania tj. populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (EPI) spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (CP), resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej.

W ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii: Lipancrea 16 000 z brakiem aktywnego leczenia. CUA wykonano dla części analizowanego wskazania tj. populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (EPI) spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (CP).

Przyjęcie takiej strategii analitycznej uznano za najwłaściwsze w przedmiotowym wskazaniu. Porównanie z brakiem aktywnego leczenia w CUA oraz stosowaniem nier refundowanej pankreatyny w CMA odzwierciedla aktualną sytuację. Brak jest innej technologii medycznej, która byłaby stosowana w analizowanym wskazaniu, a jednocześnie nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania poszczególnych pankreatyn, które stosowane są przez pacjentów we własnym zakresie (OTC, Rx - nier refundowane).

W opinii analityków Agencji model wnioskodawcy charakteryzuje się szeregiem ograniczeń w zakresie przyjętych założeń i danych wejściowych, co szerzej opisano w rozdz. 5.3.2 oraz rozdz. 5.4.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego skoroszytu programu MS Excel analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

1. „Głównym ograniczeniem analizy użyteczności kosztów jest brak długoterminowych badań klinicznych, które umożliwiłyby wykorzystanie wiarygodnych danych dotyczących efektywności leczenia pankreatyną w długim horyzoncie czasowym. Badanie, o najdłuższym okresie obserwacji Ramesh 2013 obejmowało 51 tygodniowy horyzont czasowy. Badanie to, ze względu na fakt, że populacja zawierała zarówno pacjentów leczonych wcześniej pankreatyną jak i grupę no PERT oraz że wszyscy pacjenci (ze względów etycznych) przyjmowali pankreatynę przez cały okres obserwacji nie może być wykorzystane w celu porównania leczenia pankreatyna vs placebo. W wyniku braku długoterminowych badań za ograniczenie niniejszej



*analizy należy uważać także przyjęcie stałego rozkładu pacjentów pomiędzy stanami w modelu od trzeciego cyklu modelu (po 1 roku terapii). Założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż oznacza, że brak jest możliwości dalszego polepszenia lub pogorszenia stanu zdrowia pacjentów.”*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Z AKL wnioskodawcy wykluczono badanie *Ramesh 2013*, podczas gdy w AE jest ono głównym źródłem wejściowych danych klinicznych do modelu. W AKL wnioskodawca argumentuje, że badanie zostało przeprowadzone w układzie bez randomizacji i zaślepienia, wobec czego nie uznano go za wystarczająco wiarygodne źródło danych. Świadczy to o niekonsekwencji w doborze danych zamieszczanych w poszczególnych analizach, jednocześnie zmniejszając ich wiarygodność. Zasadne byłoby uwzględnienie danych z publikacji *Ramesh 2013* nie tylko w AE, ale również w analizie klinicznej, z uwagi na fakt, że jest to kontynuacja (faza otwarta) włączonego do przeglądu badania *Thorat 2012*.

2. „*Jako ograniczenie należy traktować także wielkości dawek pankreatyny wykorzystywanych w badaniach klinicznych będących źródłem danych w modelu. W badaniu Thorat 2012 średnia dobową dawką w przeliczeniu na jednostki lipazy wynosi 240 000-360 000 jednostek lipazy/dobę, a w modelu przyjęto dawkowanie zgodnie z polską praktyką kliniczną 75 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie. Skuteczność terapii pankreatyną może różnić się w zależności od wielkości dawki dziennej lipazy.”*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Założenie dotyczące wielkości dawki pankreatyny, stosowanej wśród pacjentów w analizowanym wskazaniu, na poziomie 75 000 j. Ph. Eur. lipazy (25 000 j. Ph. Eur. lipazy 3 razy dziennie) zostało przyjęte w oparciu o opinie dwóch ekspertów klinicznych. W stanowisku jednego z nich podkreślono jednak, że zaleca się stosowanie od 25 000 do 75 000 j. Ph. Eur. lipazy/posiłek oraz 10 000 j. Ph. Eur. lipazy/przekąska. Podkreślono również problem przestrzegania zaleceń terapeutycznych (niski *compliance*), co wynika z decyzji samego pacjenta o nieprzyjmowaniu wysokich dawek leku. Pankreatyna nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu, toteż koszty leczenia ponosi sam pacjent. Można zatem podejrzewać, że w momencie decyzji refundacyjnej, pacjenci zaczęli stosować lek zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej – opisane w rozdz. 3.4.1 AWA, które wskazują na dawkowanie w zakresie 25 000-50 000 j. Ph. Eur. lipazy na główny posiłek oraz połowę tej dawki na przekąskę. Przeciętą dzienną dawką, oszacowaną na podstawie tych wartości będzie znacznie wyższa, niż dzienna dawka przyjęta w analizie podstawowej wnioskodawcy, a nawet, niż maksymalna dawka testowana przez wnioskodawcę w uzupełnionej analizie wrażliwości (najwyższa testowana w AW dawka dzienna pankreatyny to 136 000 j. Ph. Eur. lipazy).

#### Dodatkowe ograniczenia AE w opinii analityków Agencji:

- Uzasadnienie wyboru komparatora w CMA jest niewystarczające. W przywołanej APD, gdzie szeroko omówiono wybór komparatora dla całego raportu HTA, uzasadniano jedynie wybór braku aktywnego leczenia. Natomiast w CMA produkt leczniczy Lipancrea 16 000 jest porównywany z nier refundowanymi pankreatynami. Dodatkowo wskazano, że porównanie ma dotyczyć całej grupy nier refundowanych pankreatyn, natomiast w CMA wykorzystano cenę produktu leczniczego Kreon 25 000, a uśrednioną cenę (ważoną udziałami w rynku) wykorzystano jedynie w AW. Niemniej jednak biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne wydaje się, że w praktyce klinicznej rzeczywiście większość pacjentów z EPI będzie stosować nier refundowane pankreatyny. W BIA wnioskodawcy koszt komparatora obliczono w oparciu o koszt wszystkich pankreatyn 4,21 zł, natomiast w AE przyjęto koszt produktu leczniczego Kreon 25 000 tj. 3,66 zł, co jest podejściem konserwatywnym
- Założenia dotyczące CUA nie są wystarczająco uzasadnione. Wnioskodawca przyjął rozkład populacji pacjentów w dwóch stanach, w zależności od wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA): kontrolowanej EPI (CFA > 80%) i niekontrolowanej EPI (CFA ≤ 80%). Jest to założenie przyjęte w publikacji *Morawski 2012*, na podstawie której została przygotowana omawiana CUA, a opiera się ono na opinii ekspertów klinicznych. Nie przedstawiono innych opracowań, które wskazywałyby na funkcjonowanie podziału na kontrolowaną i niekontrolowaną EPI w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dodatkowo w badaniach *Thorat 2012* i *Ramesh 2013*, których wyniki wykorzystano do oszacowania proporcji pomiędzy stanami kontrolowanej i niekontrolowanej EPI, nie podano informacji na temat liczebności grup pacjentów w zależności od przyjętej przez wnioskodawcę za progową wartości CFA. Zastrzeżenia budzi przypisanie stanom kontrolowanej EPI i niekontrolowanej EPI u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki użyteczności odpowiednio dla łagodnego zapalenia trzustki i ostrego zapalenia trzustki (*Poulose 2007*).
- W modelu wnioskodawcy (CUA – pacjenci z EPI spowodowaną CP) uwzględniono jedynie koszty leków (Lipancrea 16 000, pankreatyny nier refundowane) uznając, że pozostałe koszty są nieróżniące. Jednak w APD (s. 23) wnioskodawca wskazuje, że „*Przewlekłe zapalenie trzustki, będące jedną z*

*najczęstszych chorób związanych z EPI, znacząco obniża jakość życia pacjentów poprzez uporczywe dolegliwości bólowe, częste hospitalizacje, a co za tym idzie – uniemożliwia normalne funkcjonowanie chorego. Dodatkowo, długi czas hospitalizacji, wysokie koszty leczenia wiążą się często z koniecznością wielokrotnych interwencji chirurgicznych i stosowania farmakoterapii”.* W piśmie skierowanym do wnioskodawcy w sprawie niespełniania przez analizy wymagań minimalnych zwrócono uwagę, że w analizie uwzględniono jedynie koszty leków (interwencji i komparatora). Nie oszacowano pozostałych kosztów leczenia pacjentów oraz kosztów hospitalizacji, pomimo podkreślenia ich istotności. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że przytoczony fragment odnosi się do przewlekłego zapalenia trzustki, a nie do EPI spowodowanej CP. Z drugiej jednak strony przyjęte w modelu wartości śmiertelności odnoszą się właśnie do CP, a nie EPI u pacjentów z CP (*Lowenfels 1994*). Brak jest zatem konsekwencji w przypisywaniu wartości poszczególnych parametrów modelu wyłącznie stanom klinicznym wskazanym we wniosku.

- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono populacji pediatrycznej, byłby to istotne zwłaszcza w kontekście dawkowania pankreatyny w ocenianych wskazaniach. Można jednak uznać, że populacja pediatryczna stanowi niewielki odsetek, co potwierdzają dane uzyskane od NFZ, opinia eksperta oraz informacje wnioskodawcy zawarte w uzupełnieniach wymagań minimalnych.
- W przedłożonej analizie wrażliwości nie przetestowano wszystkich kluczowych parametrów, tj. dawkowania leku. Zarówno w badaniu uwzględnionym w AE (dot. efektów klinicznych) - *Thorat 2012*, jak i w wytycznych klinicznych (rozdz.3.4.1 AWA), dawkowanie pankreatyny w analizowanej populacji jest znacznie wyższe niż zakresy przyjęte w analizie (w tym maksymalne wartości w AW).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### *Walidacja wewnętrzna*

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu można uznać przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

#### *Walidacja konwergencji*

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną (*Morawski 2012*) dotyczącą leczenia przewlekłego zapalenia trzustki. Wnioski płynące ze zidentyfikowanych publikacji opisano w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji.

#### *Walidacja zewnętrzna*

Wnioskodawca nie zidentyfikował właściwych informacji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że uwzględniona do obliczeń dawka produktu leczniczego jest niższa niż dawka wskazywana w wytycznych praktyki klinicznej - rozdz. 3.4 niniejszej AWA. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne, przyjmując dawkę leku na poziomie 176 000 j. Ph. Eur. Lipazy. Dawkę dzienną oszacowano przyjmując: 48 000 j. Ph. Eur. lipazy/posiłek oraz 16 000 j. Ph. Eur. lipazy/przekąska, w założeniu że pacjent spożywa 5 posiłków dziennie (w tym 3 posiłki główne i dwie przekąski).

#### **Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP**

**Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej CUA (populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP)**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Lipancrea 16 000	Brak aktywnego leczenia	Lipancrea 16 000	Brak aktywnego leczenia
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	31 113		44 446	

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce braku leczenia, wśród pacjentów z EPI spowodowaną CP, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Lipancrea 16 000 vs brak aktywnego leczenia wyniósł 31 113 zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz 44 446 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 130 002 zł).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>11</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 82,89 zł z perspektywy NFZ i 80,02 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

#### **Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową**

**Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej CMA (populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową)**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Lipancrea 16 000	Pankreatyna nier refundowana	Lipancrea 16 000	Pankreatyna nier refundowana	Lipancrea 16 000	Pankreatyna nier refundowana
<b>Populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP</b>						
Całkowity koszt leczenia [zł]						
Różnica kosztów [zł]						
<b>Populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej</b>						
Całkowity koszt leczenia [zł]						
Różnica kosztów [zł]						

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce pankreatyny nier refundowanej jest tak samo skuteczne i tańsze z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz tak samo skuteczne i droższe z perspektywy NFZ. Oszacowany roczny koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej dla porównania Lipancrea 16 000 vs pankreatyna nier refundowana wyniósł [ ] zł/ w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP oraz [ ] zł z w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej. Z kolei przyjmując perspektywę NFZ oszacowania te wynoszą odpowiednio: [ ] zł z oraz [ ] zł.

## **5.4. Komentarz Agencji**

W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) dokonano porównania wnioskowanej technologii: Lipancrea 16 000 z obecną praktyką kliniczną tj. stosowaniem nier refundowanej pankreatyny. Ponadto dla części

<sup>11</sup> 130 002 zł

analizowanego wskazania tj. populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (EPI) spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (CP) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) porównując wnioskowaną technologię z brakiem aktywnego leczenia.

Oszacowania w analizie wnioskodawcy (CUA) wskazują, że zastosowanie u chorych w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki wywołanych: przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT), resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową nieznacznie wpływa na poprawę jakości życia - pozwala na uzyskanie niewielkiej różnicy w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY (■). Koszt zastosowania wnioskowanej technologii rośnie (porównanie z brakiem leczenia) zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej (płatnika i pacjenta). Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy refundacji technologii wnioskowanej, wynosi odpowiednio ok. 13,3 tys. zł oraz 18,9 tys. zł.

Wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowana cena zbytu netto jest niższa niż wartości progowe tj. 201,70 zł z perspektywy NFZ i 198,76 zł z perspektywy wspólnej.

Oszacowania w analizie wnioskodawcy (CMA) wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce pankreatyny nier refundowanej jest tak samo skuteczne i tańsze z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz tak samo skuteczne i droższe z perspektywy NFZ. Oszacowany koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej dla porównania Lipancrea 16 000 vs pankreatyna nier refundowana wyniósł ■ zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP oraz ■ zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej. Z kolei przyjmując perspektywę NFZ oszacowania te wynoszą odpowiednio: ■ zł oraz ■ zł. Ponieważ przeprowadzono porównanie z komparatorem nier refundowanym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem preparatu Lipancrea 16 000 będzie generować dodatkowe koszty po stronie płatnika publicznego.

W zakresie danych wejściowych do modelu największe wątpliwości może budzić przyjęte założenie dotyczące dziennego dawkowania pankreatyny. Autorzy analizy na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych przyjęli średnią dawkę na poziomie 75 000 j. Ph. Eur. lipazy. Zgodnie z ChPL Lipancrea 16 000 wymagana stosowana dawka to od 1 do 2 kapsułek do każdego posiłku, którą można stopniowo zwiększać, kontrolując objawy kliniczne (maksymalnie do 400 000 j. Ph. Eur. lipazy/dzień). Znacznie wyższe, niż przejęte w AE dawkowanie zaleca się również w wytycznych postępowania klinicznego, gdzie dawka na główny posiłek mieści się w zakresie 25 000-50 000 j. Ph. Eur. lipazy, a połowę tej dawki stosuje się na przekąskę. (Rozdz. 3.4 niniejszej AWA). Wobec tego rozważany parametr można uznać za znacznie zaniżony, a oszacowanie jego wartości wiąże się z dużą niepewnością.

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne (Rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA). Jako bardziej wiarygodne i jednocześnie zgodne z zaleceniami wydaje się przyjęcie założenia o spożywaniu przez pacjenta 5 posiłków dziennie (w tym 3 posiłki główne i dwie przekąski), dawka 48 000 j. Ph. Eur. lipazy/posiłek oraz 16 000 j. Ph. Eur. lipazy/przekąska, co daje dzienną dawkę leku na poziomie 176 000 j. Ph. Eur. lipazy. Obliczony w ten sposób współczynnik ICUR wskazuje, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy refundacji technologii wnioskowanej, wynosi odpowiednio ok. 31,1 tys. zł oraz 44,4 tys. zł. Z kolei wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowana cena zbytu netto jest niższa niż wartości progowe i wynosi 82,89 zł z perspektywy NFZ i 80,02 zł z perspektywy wspólnej.

Oprócz ww. wątpliwości, analitycy Agencji zidentyfikowali szereg ograniczeń zmniejszających wiarygodność oszacowań przeprowadzonych w AE wnioskodawcy. Analiza w dużym stopniu opiera się na danych z opracowania *Ramesh 2013* (kontynuacja badania *Thorat 2012*), które nie zostało włączone do AKL, z uwagi na niską jakość badania (brak randomizacji i zaślepienia). Ponadto wnioskodawca nie zachował właściwej konsekwencji w zakresie przyjmowanych kosztów. Jako koszt komparatora w analizie podstawowej przyjęto cenę produktu leczniczego, który ma największy udział w rynku - Kreon 25 000, nie zaś (jak wskazywałby na to wybór komparatora) uśrednioną cenę nier refundowanych pankreatyn (obliczenia te przedstawiono w analizie wrażliwości). Wątpliwości może wzbudzać także fakt przyjęcia w modelu rozkładu populacji pacjentów w dwóch stanach, w zależności od wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA): kontrolowanej EPI (CFA > 80%) i niekontrolowanej EPI (CFA ≤ 80%). Zastosowany w AE podział na kontrolowaną i niekontrolowaną EPI opiera się na opiniach ekspertów klinicznych z opracowania *Morawski 2012*. Dodatkowo wybrane przez wnioskodawcę zestawy użyteczności przypisane stanom w modelu (CUA – pacjenci z EPI spowodowaną CP) dotyczą innych, niż analizowane schorzeń, czyli łagodnego oraz ostrego zapalenia trzustki.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych, w ramach którego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dotyczącą oszacowania opłacalności stosowania produktu leczniczego Lipancrea 16 000 wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki *Morawski 2012*. Dane z

publikacji wykorzystano do sprecyzowania założeń przedłożonej CUA. W analizie ekonomicznej *Morawski 2012* wykazano efektywność kosztową stosowania pankreatyny w porównaniu do placebo.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 zawierającego pankreatynę stosowanej w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, tj. spowodowanych przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową<sup>12</sup>.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację stanowią dorośli oraz dzieci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną:

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

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji pankreatyny w trzech ocenianych wskazaniach. Zgodnie z założeniami tego scenariusza pacjenci nie otrzymują żadnego leczenia.

Scenariusz nowy zakłada refundację leku Lipancrea 16 000 w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Przyjęto, że lek będzie finansowany w ramach lecznictwa otwartego z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej: „13.0 Enzymy trzustkowe”. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest: lek dostępny w aptece na receptę całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń<sup>13</sup>.

<sup>12</sup> W formularzu wniosku odniesiono się do wszystkich zarejestrowanych wskazań wnioskowanego leku, aczkolwiek w momencie składania wniosku przez wnioskodawcę trwało postępowanie administracyjne dotyczące refundacji leku Lipancrea 16 000 jako odpowiednik dla refundowanego leku Kreon 25 000 we wskazaniach: mukowiscydoza; resekcja trzustki. W trakcie przeprowadzania oceny weryfikacyjnej, lek Lipancrea został włączony na listę refundacyjną obowiązującą od 1 września 2017 r., w związku z czym analizie poddano wyłącznie pozostałe trzy wskazania.

<sup>13</sup> We wskazaniach, w których lek jest obecnie refundowany kategorię refundacyjną określono jako „bezpłatny do limitu”, ponieważ z taką też odpłatnością finansowany jest Kreon 25 000, dla którego pozytywna decyzja refundacyjna zapadła jeszcze przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej.



## Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny). W jednokierunkowych analizach wrażliwości testowano różne wartości poszczególnych oszacowań. Zmiany dotyczyły m.in: wielkości populacji chorych, udziałów w rynku, dawkowania leku.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych GUS, danych epidemiologicznych, statystyk JGP oraz otrzymanych przez wnioskodawcę opinii ekspertów klinicznych. Wyjściem dla ustalenia całkowitej liczebności populacji były oszacowania przeprowadzone dla poszczególnych subpopulacji:

- pacjenci z przewlekłym zapaleniem trzustki (CP),
- pacjenci po resekcji żołądka,
- pacjenci ze zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową,

Na podstawie opinii ekspertów, wnioskodawca oszacował, że u 40% pacjentów z CP będzie występować zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (EPI), natomiast u 5-20% pacjentów po resekcji żołądka będzie stosowana substytucyjna terapia enzymami trzustkowymi (PERT). W przypadku pacjentów ze zwężeniem dróg żółciowych spowodowanych chorobą nowotworową założono, że będą oni zawierać się głównie w subpopulacji z CP oraz częściowo w oszacowanej na podstawie statystyk JGP, populacji po resekcji trzustki. W uzasadnieniu powołano się na opinię eksperta, według której większość zabiegów resekcji trzustki jest spowodowana rakiem trzustki, który z kolei powoduje zwężenie dróg żółciowych.

Dodatkowo, w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące populacji pediatrycznej (wniosek refundacyjny nie zawęża populacji docelowej jedynie do dorosłych pacjentów, a ChPL Lipancrea 16 000 przewiduje stosowanie leku zarówno u dorosłych jak i u dzieci). Zgodnie z przedstawionymi danymi nie jest możliwe dokładne oszacowanie liczebności populacji pediatrycznej, gdyż brak jest wskaźników epidemiologicznych czy też innych doniesień o częstości występowania EPI spowodowanej CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych u dzieci. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej prof. Czerwionki-Szaflarskiej ok. 40 pacjentów pediatrycznych z EPI spowodowanym CP będzie stosować wnioskowaną technologię medyczną po objęciu refundacji, a więc jest to niewielki odsetek populacji docelowej.

**Tabela 38. Zestawienie parametrów uwzględnionych do oceny liczebności populacji docelowej**

	2017	2018	2019						
<b>Liczba pacjentów z CP</b>	25 000	25 000	25 000						
<b>Liczba pacjentów z EPI spowodowaną CP</b>	10 000	10 000	10 000						
<b>Liczba hospitalizacji i pacjentów po resekcji trzustki bądź jej części</b>		<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
	Liczba hospitalizacji z powodu resekcji w grupie G31	1 112	1 072	1 095	1 197	1 218	1 304	1 492	1 499
	Oszacowana liczba pacjentów po resekcji	1 087	1 052	1 075	1 175	1 194	1 278	1 464	1 473
	Liczba pacjentów po resekcji trzustki wymagająca PERT	988	1 175	1 367	1 605	1 802	2 025	2 326	2 538
<b>Liczba pacjentów z EPI po resekcji trzustki bądź jej części</b>	<b>Prognozowana liczba pacjentów, u których przeprowadzona zostanie resekcja trzustki</b>								
	1 474		1 530			1 586			
	<b>Oszacowana liczba pacjentów wymagająca PERT</b>								
	2 720		2 831			2 940			

	2017	2018	2019						
<b>Liczba pacjentów z CP</b>	25 000	25 000	25 000						
<b>Liczba hospitalizacji i pacjentów po resekcji żołądka</b>		<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
	Liczba hospitalizacji z powodu resekcji w grupie F11	1 574	1 546	1 917	1 760	1 809	1 932	3 032	1 623
	Oszacowana liczba pacjentów po resekcji	2 282	1 551	1 932	1 795	1 820	1 924	3 018	1 548
<b>Liczba pacjentów z EPI po resekcji żołądka</b>	<b>Prognozowana liczba pacjentów, u których przeprowadzona zostanie resekcja żołądka</b>								
	1 786	1 797			1 807				
	<b>Oszacowana liczba pacjentów wymagająca PERT</b>								
	201	202			203				

### Koszty

W AWB uwzględniono jedynie koszty produktów leczniczych zawierających pankreatynę, w tym wnioskowanego produktu leczniczego Lipancrea 16 000.

#### Koszt wnioskowanego leku

Wnioskodawca założył finansowanie leku Lipancrea 16 000 w ramach istniejącej grupy limitowej „13.0 Enzymy trzustkowe” z 30% odpłatnością<sup>14</sup>. W poniższej tabeli przedstawiono koszty wnioskowanej technologii medycznej.

**Tabela 39. Koszt produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (PLN)**

Nazwa, substancja czynna	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Wysokość refundacji NFZ	Wysokość dopłaty chorego	Koszt za DD z perspektywy pacjenta	Koszt za DD z perspektywy NFZ
Lipancrea 16 000*, 16 000 j. Ph. Eur. lipazy	■	■	■	■	■	■	■	■	■

#### Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę

Koszty leków oszacowano na podstawie danych sprzedażowych IMS za okres od kwietnia 2016 r. do marca 2017 r. Wnioskodawca określił wielkości DD produktów leczniczych na podstawie opinii ekspertów klinicznych przy założeniu dawkowania na poziomie 25 000 j. Ph. Eur. lipazy 3 razy dziennie. Obecnie pankreatyna nie jest finansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, w związku z czym w poniższej tabeli przedstawiono koszty wyłącznie z perspektywy świadczeniobiorcy.

**Tabela 40. Koszty leków zawierających pankreatynę (PLN) (na podstawie tab. 14 AWB wnioskodawcy)**

Nazwa produktu	Cena za opakowanie	Cena detaliczna/ DD
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsułek	24,71	3,71
Kreon Travix 10 000 j. 50 kapsułek	30,65	4,60
Kreon Travix 10 000 j. 20 kapsułek	15,90	5,96
Kreon 25 000 j. 50 kapsułek*	60,99	3,66
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 50 kapsułek	32,32	4,85
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsułek	18,24	6,84
Pangrol 10 000 j. 50 kapsułek	30,01	4,50
Lipancrea 16 000 J. 60 kapsułek	■	■

<sup>14</sup> Od 1 września 2017 r. Lipancrea 16 000 jest refundowana we wskazaniach: mukowiscydoza; resekcja trzustki z odpłatnością „bezpłatny do limitu” jako odpowiednik leku Kreon 25 000.

\*Lek jest refundowany we wskazaniach niezgodnych z wnioskowanymi, tj. mukowiscydoza; stan po resekcji trzustki. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 28 sierpnia 2017 r. cena detaliczna leku wynosi 57,89 zł, a więc jest niższa niż przyjęta w AWB wnioskodawcy. Dodatkowo, w momencie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Lipancrea, w Obwieszczeniu MZ z 27 czerwca 2017 r., cena detaliczna leku Kreon 25 000 była minimalnie wyższa: 59,27 zł. Powyższa zmiana wynika z wprowadzenia na listę refundacyjną leku Lipancrea 16 000 jako odpowiednika (we wskazaniach mukowiscydoza; stan po resekcji trzustki), w związku z czym obniżono podstawę limitu finansowania. Od 1 września 2017 r. lek Kreon 25 000 jest wydawany świadczeniobiorcom za dopłatą 11,69 zł (wcześniej bezpłatnie), natomiast Lipancrea 16 000 bezpłatnie.

### Udziały w rynku

Przedstawione poniżej udziały poszczególnych technologii medycznych w rynku leków w scenariuszu istniejącym zostały oszacowane, tak jak w przypadku kosztów leków, na podstawie danych sprzedażowych IMS. Udziały w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie opinii ekspertów, zgodnie z którymi założono przejęcie udziałów przez lek Lipancrea 16 000 jedynie względem udziałów w rynku Kreonu 25 000, gdyż według ekspertów niższe dawki pankreatyny nie mają zastosowania w leczeniu analizowanego wskazania. W analizie podstawowej przyjęto 100% przejęcia udziałów leku Lipancrea 16 000 względem udziałów leku Kreon 25 000 pozostawiając udziały pozostałych pankreatyn na tym samym poziomie. Wnioskodawca uwzględnił preparaty zawierające pankreatynę, których udziały w sprzedaży całkowitej przekroczyły 1%. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż poszczególne leki zawierające pankreatynę mają nieznacznie szersze wskazania rejestracyjne niż analizowana Lipancrea 16 000, a więc mogą być stosowane w szerszej populacji niż wnioskowana. W związku z powyższym przedstawione w tabeli udziały w rynku leków nie odnoszą się jedynie do wskazań z ocenianego wniosku refundacyjnego, lecz do wszystkich, w których leki te są zarejestrowane (szczegóły przedstawiono w 3.6 AWA).

Tabela 41. Udziały w rynku oszacowane na podstawie liczby sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy (%)

Nazwa produktu	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Lipancrea 16 000 j. 60 kapsułek	■	■	■	■
Kreon Travix 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■
Kreon Travix 10 000 j. 20 kapsułek	■	■	■	■
Kreon 25 000 j. 50 kapsułek*	■	■	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsułek	■	■	■	■
Pangrol 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■

\*W związku z refundacją Kreonu 25 000 w innych niż wnioskowane wskazaniach, dane sprzedażowe IMS zostały skorygowane o liczbę zrefundowanych opakowań raportowanych w komun. katach DGL w analogicznym okresie czasu

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	15 303	15 413
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	4 702	4 703

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	1 402 295	1 402 419	-641 174	-641 230

Z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,4 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy wspólnej podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje spadek wydatków o ok. 0,6 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, co wynika ze znacznego zmniejszenia wydatków po stronie pacjenta.

Należy jednak podkreślić, że przedstawione w analizie podstawowej oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków, co zostało szerzej omówione w rozdz. 6.3.1 oraz 6.3.3 niniejszej AWA.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji zostały wystarczająco opisane i uzasadnione, aczkolwiek w przypadku pacjentów z EPI spowodowanym CP wymagających PERT odsetek oszacowano jedynie na podstawie opinii dwóch ekspertów, a także nie uwzględniono populacji pediatrycznej, gdyż nieodnaleziono danych epidemiologicznych, na podstawie których można byłoby przeprowadzić stosowne oszacowania (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.3 AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem. 2-letni horyzont jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W AWB uwzględniono jedynie koszty nierefundowanych leków zawierających pankreatynę, w związku z czym nie wykorzystywano danych z Obwieszczeń MZ. W dniu złożenia wniosku refundacyjnego do chwili obecnej leki zawierające pankreatynę nie są finansowane we wnioskowanym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących przejęcia udziałów w rynku przez produkt leczniczy Lipancrea 16 000. Założono, że przejmie on 100% udziałów w rynku produktu leczniczego Kreon 25 000, natomiast udział pozostałych leków zawierających pankreatynę pozostanie bez zmian. Szczegóły powyższego ograniczenia przedstawione zostały w rozdz. 6.3.1 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL wnioskodawcy porównywano leki zawierające pankreatynę (w tym lek oryginalny Kreon 25 000) do placebo, natomiast w AE przeprowadzono porównanie leku Lipancrea 16 000 względem leku Kreon 25 000. AWB w ramieniu komparatora uwzględni wszystkie leki zawierające pankreatynę mających udział w rynku przekraczający 1%, należy więc zwrócić uwagę, że przyjęte przez wnioskodawcę założenia są niespójne w poszczególnych analizach. Jednocześnie nie wpływa to na wzrost/spadek wydatków z perspektywy NFZ, gdyż przyjęte komparatory są nierefundowane.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych udostępnionych przez NFZ nie jest możliwe odniesienie się do założeń dotyczących sprzedaży. Jednak zgodnie z danymi URPL można stwierdzić, że założenia te mogą być przeszacowane, głównie z powodu uwzględnienia w obliczeniach wnioskodawcy 100% przejęcia udziałów w rynku leku Kreon 25 000 przez wnioskowaną technologię medyczną, co nie jest zasadne (szczegóły w rozdz. 6.3.1 AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych ograniczeń przedłożonej AWB. Jediną informacją jaką można uznać za ograniczenie jest stwierdzenie dotyczące liczebności populacji ze zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej, zgodnie z którym „możliwość oszacowania tej grupy pacjentów jest ciężka z powodu braku danych epidemiologicznych”. W opinii analityków Agencji istotnym parametrem wpływającym na wiarygodność przewidywanych wydatków płatnika publicznego jest prawidłowe określenie dziennej dawki leku, dzięki której możliwe jest oszacowanie zużycia zasobów. W analizie podstawowej wnioskodawca założył średnią dzienną dawkę na poziomie 75 000 j. lipazy, jednak biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne (rozdz. 3.4.1 AWA), jest to wartość znacznie zaniżona. W piśmie skierowanym do wnioskodawcy w sprawie niespełniania przez analizy wymagań minimalnych zwrócono uwagę, iż przyjęto najniższą dawkę wskazaną przez ekspertów (25 000 j.) oraz założono spożywanie trzech posiłków dziennie nie przedstawiając przy tym wytycznych dietetycznych. Zgodnie z zaleceniami żywieniowymi powinno się spożywać pięć posiłków dziennie i taką też wartość należałoby uwzględnić w podstawowej analizie. W zaleceniach diagnostycznych i terapeutycznych w przewlekłym zapaleniu trzustki z 2011 roku opracowanych przez Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polski Klub Trzustkowy wskazuje się, iż zalecaną dawką minimalną jest 25 000 jednostek lipazy, stosowanych podczas lub bezpośrednio po każdym posiłku. Również Uchwała Rady Przejrzystości nr 203 z dnia 16 lipca 2012 roku odnosi się do dawkowania pankreatyny i zgodnie z nią „dawkowanie zależy od nasilenia zaburzeń trawienia i zawartości tłuszczu w pożywieniu. Dawka mieści się w przedziale od około 25 000 do 80 000 j. Ph. Eur. lipazy, w przypadku głównego posiłku oraz stanowi połowę indywidualnie wyznaczonej dawki w przypadku przekąsek między posiłkami”. Dodatkowo wartość 75 000 j. lipazy jest wartością niepodzielną przez 16 000 jednostek, które zawarte są w jednej kapsułce leku Lipancrea. Wnioskodawca uwzględnił w wariancie maksymalnym analizy dzienne spożycie lipazy na poziomie 80 000 jednostek, czyli 5 kapsułek. W opinii analityków Agencji powyższa wartość w dalszym stopniu jest znacznie zaniżona, dlatego też postanowiono o przeprowadzeniu obliczeń własnych, których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdz. 6.3.3 niniejszej AWA. Wartym zaznaczenia jest fakt, iż wielkość dziennej dawki przekłada się na sposób finansowania leku Lipancrea, gdyż w przypadku zastosowania maksymalnej dopuszczalnej dawki z ChPL wynoszącej 400 000 j. lipazy na dobę, wnioskowana technologia medyczna kwalifikowałaby się do odpłatności ryczałtowej, aczkolwiek jest to scenariusz mało prawdopodobny.



Kolejnym ograniczeniem są założenia dotyczące przejęcia 100% udziałów w rynku przez produkt leczniczy Lipancrea 16 000 względem leku Kreon 25 000. Wskazują na to przede wszystkim otrzymane przez Agencję dane URPL dotyczące obrotu hurtowego lekami zawierającymi pankreatynę. Biorąc pod uwagę lata, w których Lipancrea 16 000 była refundowana jako odpowiednik Kreonu 25 000 we wskazaniach mukowiscydoza i resekcja trzustki, tj. 2012-2015 (sytuację refundacyjną wnioskowanej technologii medycznej przedstawiano we wcześniejszych rozdziałach AWA), lek Kreon 25 000 (50 kapsułek) miał udziały w rynku na ponad 40%, natomiast Lipancrea 16 000 (60 kapsułek) niecałe 4%, a więc zdecydowanie mniej. Dodatkowo Kreon 25 000 ma więcej zarejestrowanych wskazań, więc nie jest możliwe całkowite przejęcie rynku przez lek Lipancrea 16 000 w jego nier refundowanej części. W związku z powyższym istnieje prawdopodobieństwo, że mimo pozytywnej decyzji refundacyjnej Lipancrea nie przejmie całego udziału w rynku względem leku Kreon. Wnioskodawca założył także pozostawienie udziałów pozostałych leków zawierających pankreatynę na tym samym poziomie. Do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca załączył opinię eksperta, zgodnie z którą leki zawierające mniejsze dawki lipazy (tj. 10 000 j.) nie mają zastosowania w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, co wynika najprawdopodobniej z konieczności stosowania dużo wyższych dawek. Wiązałoby się to ze stosowaniem większej ilości kapsułek, a przez to dyskomfortem pacjenta. Leki zawierające 10 000 j. lipazy sprzedawane są bez recepty (tzw. OTC). Tak więc założenie o nieprzejmowaniu rynku leków dla pozostałych pankreatyn jest poprawne.

Zwraca uwagę sposób oszacowania odsetka pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki wymagających substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi, gdyż oparto je jedynie na opinii dwóch ekspertów, co przekłada się na niepewność tych oszacowań. W przypadku pacjentów ze zwężeniem dróg żółciowych spowodowanych chorobą nowotworową założono, że będą oni zawierać się głównie w subpopulacji z CP oraz częściowo w oszacowanej na podstawie statystyk JGP, populacji po resekcji trzustki. Przyjęcie takiego założenia nie jest do końca zasadne, gdyż w populacji pacjentów po resekcji trzustki pankreatyna jest już refundowana i nie stanowi populacji docelowej. Dodatkowo z wytycznych klinicznych (m.in. APC 2015, patrz rozdz. 3.4.1 AWA) wynika, że u pacjentów z nieresekcyjnym rakiem trzustki (w większości przypadków jest to gruczolakorak przewodowy trzustki) także występuje zwężenie dróg żółciowych. Biorąc powyższe pod uwagę populacja dla tego wskazania może być niedoszacowana, na co wskazują otrzymane przez Agencję dane NFZ, według których w 2015 r. było to ok. 100 osób (rozdz. 3.3 AWA).

Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił w AWB liczebności populacji pediatrycznej, gdyż w analizowanym problemie zdrowotnym brak jest danych dotyczących zachorowalności/chorobowości u dzieci. Jednakże w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej prof. dr hab. Czerwionki-Szaflarskiej liczba pacjentów pediatrycznych, u których wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosi ok. 40 osób, co stanowi niewielki odsetek całkowitej populacji docelowej.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano parametry, których według wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością, tj.: liczebność populacji docelowej, przejęcie udziałów w rynku oraz dawkowanie pankreatyny.

**Tabela 45. Parametry analizy wrażliwości (na podstawie tab. 19 AWB wnioskodawcy)**

Wariant	Parametry testowane	Wartość w analizie podstawowej
1	Minimalna wieńkość populacji chorych na EPI spowodowaną CP (dane epidemiologiczne na podstawie „Interna Szczekłka 2015”): 6 657 oraz 6 647 pacjentów odpowiednio w I oraz II roku przyjętego horyzontu czasowego)	10 000
2	Minimalny odsetek pacjentów z EPI spowodowaną CP wymagającą PERT (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych): 40%	45%
3	Minimalny odsetek pacjentów stosujących PERT w populacji pacjentów z EPI po resekcji żołądka (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych): 5%	11,25 %
4	Maksymalny odsetek pacjentów z EPI spośród pacjentów z CP (maksymalna wartość wskazana przez ekspertów klinicznych): 50%	40%
5	Maksymalne przejęcie rynku nier refundowanej pankreatyny w populacji docelowej przez produkt leczniczy Lipancrea 16 000 w scenariuszu nowym: 100%	51,78%



Wariant	Parametry testowane	Wartość w analizie podstawowej
6	Wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea 16 000 na poziomie 5 kapsułek: 80 000 j. Ph. Eur. lipazy	75 000 j. Ph. Eur. lipazy
7	Uwzględnienie hipotetycznych pacjentów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową: 5	0
8	Scenariusz minimalny: kombinacja scenariuszy 1, 2, 3	-
9	Scenariusz maksymalny: kombinacja scenariuszy 4, 5, 6, 7	-

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę przy uwzględnieniu wariantów, w których zmieniano tylko jeden parametr, największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym Lipancrea 16 000 przejmie 100% udziałów wszystkich leków zawierających pankreatynę. W scenariuszu tym wydatki inkrementalne wzrastają o 93% po stronie płatnika publicznego natomiast wzrost oszczędności o 212% przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej.

Przyjęcie scenariusza maksymalnego (uwzględniającego maksymalne wartości dla: odsetka pacjentów z EPI spowodowanej CP, przejęcia udziałów w rynku, dawkowania oraz uwzględnienie dodatkowych pacjentów ze zwężeniem dróg żółciowych) powoduje wzrost wydatków inkrementalnych o 157% (wzrost o ok. 2,2 mln zł) względem scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ, natomiast z perspektywy wspólnej oszczędności wzrastają o 240% (wzrost o ok. 1,6 mln zł).

Przyjęcie scenariusza minimalnego (uwzględniającego minimalne wartości dla odsetka pacjentów z EPI spowodowaną: CP, CP wymagających PERT, resekcją żołądka wymagających PERT), powoduje spadek wydatków inkrementalnych o 41% względem scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ, natomiast o podobną wartość zmniejszają się oszczędności w perspektywie wspólnej.

W przypadku pozostałych analizowanych wariantów odnotowano zmiany kosztów inkrementalnych o maksymalnie  $\pm 33\%$  względem analizy podstawowej. Szczegółowe zestawienie dla analizy wrażliwości znajduje się w tabeli 20. oraz tabeli 21. AWB wnioskodawcy.

Należy zwrócić szczególną uwagę na scenariusz 6., w którym założono stosowanie dawki 80 000 j. lipazy dziennie, co w opinii analityków Agencji jest wartością, którą należałoby przyjąć jako wariant minimalny, nie zaś maksymalny. Przyjęcie powyższego dawkowania wiąże się z kosztami inkrementalnymi w wysokości ok. 1,5 mln zł (ok. 7% więcej niż przy założeniu dziennego dawkowania na poziomie 75 000 j. lipazy przyjętego w analizie podstawowej).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że przyjęta w obliczeniach dzienna dawka leku jest zaniżona, zarówno pod względem oszacowania średniej dawki na posiłek jak i pod względem założeń dotyczących liczby posiłków w ciągu dnia. Według ChPL Lipancrea 16 000 zaleca się przyjmowanie 1-2 kapsułek na posiłek (co daje 16 000 lub 32 000 j. lipazy), aczkolwiek według odnalezionych wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) jest to dawka zbliżona do minimalnej zalecanej dawki, tj. 25 000. Wytyczne zalecają zazwyczaj dawkę od 25 000 do 40 000 lub od 25 000 do 50 000 na główny posiłek i połowę tej dawki na przekąskę. Według części wytycznych dawka nie powinna być mniejsza niż 40 000 – 50 000. Zgodnie z zasadami prawidłowego żywienia opracowanymi przez Polski Instytut Żywności i Żywienia należy spożywać 5 posiłków dziennie, można więc założyć, że będą to trzy posiłki główne (śniadanie, obiad, kolacja) oraz dwie przekąski (drugie śniadanie i podwieczorek). W związku z powyższym do przeprowadzenia obliczeń własnych założono, że pacjent będzie spożywał 48 000 j. lipazy do głównego posiłku (wartość zbliżona do wskazywanej w wytycznych dawki 40 000 – 50 000 podzielna przez 16 000) oraz 16 000 j. do przekąski – łącznie 176 000 j. lipazy dziennie.

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne przy założeniu dziennej dawki na poziomie 176 000 j.**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne	1 402 295	1 402 419	-641 174	-641 230
<b>Wariant najbardziej prawdopodobny</b>				
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	3 290 720	3 291 009	-1 504 621	-1 504 753

Z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,3 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei z perspektywy wspólnej spowoduje spadek wydatków o ok. 1,5 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Względem analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęcie powyższego wariantu powoduje wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ o ok. 135%.

Analicyści Agencji postanowili dodatkowo przedstawić maksymalny wariant, w którym założono maksymalne dopuszczalne dawkowanie z ChPL Lipancrea 16 000 wynoszące 400 000 j. lipazy dziennie (25 kapsułek). Jest to wartość zbliżona do maksymalnej dawki stosowanej u pacjentów w badaniu *Thorat 2012*, na podstawie którego wnioskodawca przeprowadził analizę kliniczną. Szczegółowe oszacowania przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne przy założeniu scenariusza skrajnie maksymalnego (400 000 j. lipazy dziennie)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>				
Koszty inkrementalne	1 402 295	1 402 419	-641 174	-641 230
<b>Wariant skrajnie maksymalny</b>				
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	9 656 312	9 657 161	-3 419 593	-3 419 893

W wariacie maksymalnym z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 9,6 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, natomiast z perspektywy wspólnej spowoduje spadek o ok. 3,4 mln zł. Względem analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęcie powyższego wariantu powoduje wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ o ok. 588%. Należy jednak podkreślić, że jest to scenariusz hipotetyczny mający na celu wykazanie potencjalnego wzrostu kosztów płatnika publicznego przy założeniu, że wszyscy pacjenci będą stosować maksymalne dawki leku, co w rzeczywistej praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne, szczególnie że wiązałoby się z koniecznością przyjęcia 25 tabletek Lipancrea 16 000 dziennie.

#### 6.4. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Lipancrea 16 000 dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego oraz spadku wydatków świadczeniobiorcy. Koszty płatnika wzrosną o ok. 1,4 mln w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, podczas gdy koszty z perspektywy wspólnej spadną o ok. 0,6 mln zł. Należy jednak podkreślić, że przedstawione w analizie podstawowej wnioskodawcy wydatki są znacznie niedoszacowane ze względu na uwzględnienie minimalnego zalecanego dziennego dawkowania pankreatyny wynoszącego 75 000 j. lipazy. Wytyczne kliniczne wskazują, że średnio powinno się stosować od 25 000 do 50 000 j. lipazy na główny posiłek i połowę tej wartości na przekąskę. Zgodnie z zasadami prawidłowego żywienia opracowanymi przez Polski Instytut Żywności i Żywienia należy spożywać 5 posiłków dziennie, w związku z czym do przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji założono, że pacjent będzie spożywał łącznie 176 000 j. lipazy dziennie. Powyższe oszacowania wykazały wzrost kosztów inkrementalnych płatnika publicznego o 3,3 mln zł, a więc o znacznie więcej niż w oszacowaniach wnioskodawcy (wzrost o ok. 135% względem wariantu podstawowego w analizie wnioskodawcy). Wobec przedstawionych argumentów, za bardziej wiarygodne i prawdopodobne należałoby przyjąć obliczenia własne analityków Agencji.

Analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki (przy uwzględnieniu wariantów, w których zmieniano tylko jeden parametr) ma przyjęcie scenariusza, w którym Lipancrea 16 000 przejmie 100% udziałów wszystkich leków zawierających pankreatynę. W scenariuszu tym wydatki inkrementalne wzrastają o 93% po stronie płatnika publicznego natomiast wzrost oszczędności o 212% przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej. W wariacie maksymalnym analizy wrażliwości koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wzrastają o ok. 2,2 mln zł (157%). Należy zwrócić uwagę, iż jest to wartość niższa od tej oszacowanej przez analityków Agencji uznanej jako najbardziej prawdopodobna.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań dziennej dawki leku Lipancrea 16 000, co już zostało wcześniej przedstawione. Również całkowite przejście rynku leku Kreon 25 000 przez wnioskowaną technologię medyczną jest mało prawdopodobne, gdyż lek Lipancrea ma znacznie mniejszą dawkę lipazy niż Kreon (odpowiednio 16 000 j. vs 25 000 j.). W chwili gdy pacjent będzie wymagał stosowania większych dawek pankreatyny, może być dla niego bardziej komfortowe zażywanie mniejszej liczby kapsułek leku mimo znacznie wyższych kosztów leczenia ponoszonych przez pacjenta. Potwierdzają to dane otrzymane od URPL, zgodnie z którymi w latach 2012-2015 (lata, w których Lipancrea 16 000 była refundowana jako odpowiednik Kreonu 25 000) znacznie większe udziały w rynku miał Kreon 25 000 niż Lipancrea 16 000 (40% vs 4%). Ograniczona jest także możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na szerokie wskazanie z wniosku refundacyjnego, czy też brak danych epidemiologicznych.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, co miałyby wiązać się z częstszym zakupem leków po cenie detalicznej niższej od limitu. W konsekwencji nastąpiłby wzrost udziału w rynku leków tańszych, a następnie doszłoby do obniżenia podstaw limitu. Według wnioskodawcy popularyzacja wiedzy o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach” (rozdz. 2.1. AR wnioskodawcy). Należy jednak zwrócić uwagę, że koszty realizacji powyższego rozwiązania mogłyby okazać się wyższe od uzyskiwanych oszczędności.

Zdaniem analityków Agencji zaproponowana analiza racjonalizacyjna nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Niespełniony jest warunek zapisany w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji, który mówi, że AR „*powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, (...) których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet*”. Uwaga o niespełnieniu wymagań formalnych została przekazana wnioskodawcy w piśmie nr OT.4350.15.2017.BK.2 o niespełnieniu minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy. W odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca stwierdził, że analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe. Mimo to analitycy Agencji podtrzymują opinię, że zaproponowana przez wnioskodawcę analiza racjonalizacyjna nie została prawidłowo przeprowadzona. Informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji), co tym bardziej podważa zasadność zaproponowanego rozwiązania. W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się od odstąpienia przedstawienia założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lipancrea 16 000 (pankreatyna) oraz leku oryginalnego, tj. leku Kreon/Creon, we wskazaniu zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.10.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Lipancrea”, „Kreon” oraz „Creon”.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu Lipancrea 16 000.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dwóch instytucji dotyczące leku oryginalnego dla preparatu Lipancrea, tj. leku Creon. Francuskie rekomendacje HAS 2016, HAS 2012, HAS 2010 i HAS 2006 odnoszące się Creonu 12 000 – 25 000 stosowanego w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dorosłych i dzieci spowodowanej: mukowiscydozą, udokumentowanym przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją głowy trzustki lub całej trzustki, są pozytywne. W pozytywnej australijskiej rekomendacji PBS 2008 dotyczącej stosowania Creonu 40 000 w ramach substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi nie podano szczegółów dotyczących wskazania ani uzasadnienia.

W rekomendacji HAS wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (65%). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla leku Creon (pankreatyna)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2016 HAS 2012 HAS 2010 HAS 2006 (Francja)</b>	Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dorosłych i dzieci spowodowanej: - mukowiscydozą; - udokumentowanym przewlekłym zapaleniem trzustki (zwłaszcza zwapnienia) w obecności stolców tłuszczowych > 6 g / 24 h; - resekcji głowy trzustki lub całej trzustki	Creon 12 000-25 000 Refundacja 65%  Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (a także jednostki chorobowe będące jej przyczyną, takie jak mukowiscydoza) jest poważnym schorzeniem i może stanowić zagrożenie dla życia. Opiniowane leki są terapią zastępczą oraz pierwszą linią leczenia, mimo że należy pamiętać o istnieniu odpowiedników. Stosunek korzyści do skutków ubocznych jest pozytywny.
<b>PBS 2008 (Australia)</b>	bd	Rekomendacja pozytywna dotycząca refundacji produktu leczniczego Creon 40 000 w ramach terapii substytucyjnej enzymami trzustkowymi. Nie podano dokładnego wskazania oraz uzasadnienia.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lipancrea 16 000 nie jest dostępny ani finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismem z dnia 18.08.2017, znak PLR.4600.852.2017.4.MR Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lipancrea 16 000 (pankreatyna), kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., EAN 5909990723164.

W formularzu wniosku refundacyjnego zawarto wszystkie zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Lipancrea 16 000, tj. stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową, mukowiscydozą. Ocenie Agencji podlegają trzy z pięciu zarejestrowanych wskazań, tj. stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Wnioskowany poziom odpłatności 30%. Lek miałby być refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 13.0. Enzymy trzustkowe, w ramach której jest refundowany od 1.09.2017 r. jako odpowiednik Kreonu 25 000 we wskazaniach odpowiadającym pozostałym wskazaniom rejestracyjnym, tj. mukowiscydoza, stan po resekcji trzustki.

### Problem zdrowotny

Najpoważniejszymi skutkami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki są złe trawienie i wchłanianie tłuszczów, które powoduje stolce tłuszczowe i utratę masy ciała. Inne objawy mogą również obejmować ból brzucha, wzdęcia i utratę masy ciała u dorosłych lub brak przyrostu masy ciała u dzieci.

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla leku Lipancrea 16 000 są inne preparaty zawierające pankreatynę, z których żaden nie jest refundowany we wnioskowanych wskazaniach. Na liście leków refundowanych znajduje się jedynie Kreon 25 000, jednakże w innych wskazaniach (mukowiscydoza, stan po resekcji trzustki).

W analizach wnioskodawcy głównym komparatorem jest brak aktywnego leczenia. Komparatorem dodatkowym w AE (CMA) są pankreatyny nierefundowane.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W AKL wnioskodawcy dla wskazania stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki (CP) przedstawiono wyniki czterech badaniach randomizowanych porównujących pankreatynę z placebo: *Thorat 2012*, *Safdi 2006*, *O'Keefe 2001*, *Malessi 1995* oraz wyniki badania obserwacyjnego *D'Haese 2014*, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali pankreatynę, jednakże podzieleni byli na dwie kohorty, w zależności od tego czy kontynuowali wcześniej rozpoczętą terapię pankreatyną (kohorta I) czy terapię pankreatyną rozpoczęli w ramach badania (kohorta II). Dodatkowo analitycy Agencji przedstawili wyniki opisane w publikacji *Ramesh 2013* - kontynuacji w formie *open-label* badania *Thorat 2012*, w który wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania *Thorat 2012* (zarówno z grupy pankreatyny jak i grupy placebo) przyjmowali pankreatynę.

W AKL wnioskodawcy dla wskazania stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowane resekcją żołądka przedstawiono wyniki jednego badania randomizowanego porównującego pankreatynę z placebo – *Ambrecht 1988*.

Analizę kliniczną dla wskazania stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór przeprowadzono w oparciu o badanie randomizowane porównującego pankreatynę z placebo - *Bruno 1998*.

W przypadku wskazania stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, badania randomizowane przedstawione w AKL wnioskodawcy nie potwierdzają, aby zaobserwowany korzystny wpływ pankreatyny na takie parametry jak CFA czy spadek zawartości tłuszczu w stolcu przekładał się na poprawę jakości życia pacjentów i zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych EPI. Może to jednak wynikać z bardzo krótkiego czasu obserwacji w badaniach, liczonego w dniach, a także niskiej liczebności grup. W dodatkowo włączonym do analizy przez analityków Agencji badaniu *Ramesh 2013*,

trwającej blisko rok kontynuacji *open-label* jednego z badań randomizowanych przedstawionych przez wnioskodawcę, statystycznie istotne zmiany względem wartości wyjściowej na korzyść pankreatyny względem takich parametrów jak CFA czy zawartość tłuszczu w stolcu, przekładały się na wzrost masy ciała pacjentów i wzrost BMI. Na skuteczność pankreatyny w leczeniu EPI u pacjentów z CP wskazują też wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego *D'Haese*, obejmującego 294 pacjentów. W 6 miesięcznym okresie obserwacji stosowanie pankreatyny statystycznie istotnie zmniejszało względem wartości wyjściowej odsetek pacjentów z biegunką tłuszczową, utratą wagi, nawracającym bólem i wymiotami, zaobserwowano poprawę jakości życia pacjentów, a zmiany te utrzymywały się w 12. miesiącu obserwacji.

Przedstawione w AKL dowody dotyczące stosowania pankreatyny u pacjentów EPI spowodowanej resekcją żołądka, są dużo bardziej ograniczone niż w przypadku EPI spowodowanej CP, i nie potwierdzają skuteczności pankreatyny w tym wskazaniu. W badaniu randomizowanym *Ambrecht 1988* porównującego pankreatynę z placebo, jedyna zaobserwowana statystycznie istotna różnica dotyczyła poprawy konsystencji stolca, różnice w zmianach częstości wypróżnień w okresie 7 dni nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie takich parametrów jak nasilenie bólów brzucha czy nasileniu wzdęć, a jakość życia pacjentów nie była oceniana.

Również dowody dotyczące EPI spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór opisane w AKL wnioskodawcy są bardzo ograniczone. Niemniej jednak wyniki badania randomizowanego *Bruno 1998* wskazują na korzystny wpływ pankreatyny w porównaniu do placebo pod względem masy ciała pacjentów - średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej (SD): 0,7 (2,5) kg vs -2,2 (2,7) kg, MD (95% CI) = 2,8 (0,4; 5,2),  $p=0,02$ , co w przypadku pacjentów onkologicznych jest jednym z głównych celów leczenia wspomagającego. W publikacji brak informacji, czy korzystne zmiany w zakresie masy ciała pacjentów przeniosły się na poprawę jakości życia.

Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej przedstawiona w AKL wnioskodawcy dotyczy pacjentów dorosłych, nie odniesiono się do populacji pediatrycznej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki badań randomizowanych *Thorat 2012* i *Safdi 2006* nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków odnośnie bezpieczeństwa pankreatyny ze względu na rozbieżne wyniki, co prawdopodobnie wynika z niskiej liczebności grup i bardzo krótkiego okresu obserwacji liczonego w dniach. Wyniki badania *open-label Ramesh 2013* wskazują na duży odsetek pacjentów, u których w blisko rocznym okresie obserwacji wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (69,3% pacjentów), a zaobserwowane objawy dotyczyły głównie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem zaobserwowanych u 39,3% pacjentów).

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka ani u pacjentów z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór. W badaniach dotyczących tych wskazań włączonych do AKL wnioskodawcy brak informacji odnośnie zdarzeń niepożądanych.

Ocena bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej w analizie wnioskodawcy ogranicza się jedynie do zacytowania fragmentów ChPL Lipancrea 16 000, a w przysłanych uzupełnieniach – dodatkowo ChPL Kreon 25 000.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Dla wszystkich trzech ocenianych wskazań wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), w której wnioskowaną technologię Lipancrea 16 000 finansowaną w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę porównano z obecną praktyką kliniczną tj. stosowaniem nier refundowanej pankreatyny. Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dodatkowo dla wskazania stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA).

W opinii analityków nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej ze względu na brak refundowanego komparatora.

Zgodnie z CMA wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce pankreatyny nier refundowanej jest tak samo skuteczne i tańsze z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz tak samo skuteczne i droższe z perspektywy NFZ. Ze względu na wybrany komparator, który nie jest finansowany ze środków publicznych, refundacja Lipancrea 16 000 zawsze będzie generować dodatkowe koszty dla NFZ. Oszacowany roczny koszt inkrementalny z perspektywy wspólnej dla porównania Lipancrea 16 000 vs pankreatyna nier refundowana wyniósł ██████████ zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP oraz ██████████ zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej. Z kolei przyjmując perspektywę NFZ oszacowania te wynoszą odpowiednio: ██████████ zł oraz ██████████ zł.

Zgodnie z CUA wnioskodawcy u pacjentów z EPI spowodowanym przewlekłym zapaleniem trzustki stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce braku leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Lipancrea 16 000 vs brak aktywnego leczenia wyniósł 13 258 zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz 18 940 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest to, że uwzględniona w obliczeniach dawka produktu leczniczego (75 000 j. Ph. Eur. Lipazy) jest znacznie niższa niż dawka wskazywana w wytycznych praktyki klinicznej. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne, przyjmując dawkę leku na poziomie 176 000 j. Ph. Eur. Lipazy. Dawkę dzienną oszacowano przyjmując: 48 000 j. Ph. Eur. lipazy/posiłek oraz 16 000 j. Ph. Eur. lipazy/przekąska, przy założeniu że pacjent spożywa 5 posiłków dziennie (w tym 3 posiłki główne i dwie przekąski).

Według obliczeń analityków Agencji roczny koszt inkrementalny (CMA) z perspektywy wspólnej dla porównania Lipancrea 16 000 vs pankreatyna nier refundowana wyniósł [redacted] zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP oraz [redacted] zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej. Z kolei przyjmując perspektywę NFZ oszacowania te wynoszą odpowiednio: [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Według obliczeń analityków Agencji ICUR dla porównania Lipancrea 16 000 vs brak aktywnego leczenia wyniósł 31 113 zł/QALY przyjmując perspektywę NFZ oraz 44 446 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Według analizy wnioskodawcy z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,4 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy wspólnej podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje spadek wydatków o ok. 0,6 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego, co wynika ze znacznego zmniejszenia wydatków po stronie pacjenta.

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy, podobnie jak w przypadku AE, jest to, że uwzględniona w obliczeniach dawka produktu leczniczego (75 000 j. Ph. Eur. lipazy) jest znacznie niższa niż dawka wskazywana w wytycznych praktyki klinicznej. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne, przyjmując dawkę leku na poziomie 176 000 j. Ph. Eur. Lipazy.

Według obliczeń analityków Agencji z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,3 mln zł zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei z perspektywy wspólnej spowoduje spadek wydatków o ok. 1,5 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Względem analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęcie powyższego wariantu powoduje wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ o ok. 135%.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu Lipancrea 16 000.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dwóch instytucji dotyczące leku oryginalnego dla preparatu Lipancrea, tj. leku Creon. Francuskie rekomendacje HAS 2016, HAS 2012, HAS 2010 i HAS 2006 odnoszące się Creonu 12 000 – 25 000 stosowanego w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dorosłych i dzieci spowodowanej: mukowiscydozą, udokumentowanym przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją głowy trzustki lub całej trzustki, są pozytywne. W pozytywnej australijskiej rekomendacji PBS 2008 dotyczącej stosowania Creonu 40 000 w ramach substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi nie podano szczegółów dotyczących wskazania ani uzasadnienia.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego	
1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Problem zdrowotny przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (APD) nie został dostatecznie opisany:	a) Nie odniesiono się do populacji pediatrycznej (wg ChPL Lipancrea produkt może być stosowany u dzieci), w tym nie przedstawiono wskaźników zapadalności i chorobowości we wnioskowanych wskazaniach w populacji pediatrycznej	NIE Wnioskodawca nie odnalazł żadnych danych dot. wskazanej niezgodności	
	b) Brak informacji o częstości przeprowadzania zabiegów resekcji żołądka oraz śmiertelności w wyniku przeprowadzonych zabiegów,	NIE j.w.	
	c) W rozdziale 2.6 dotyczącym jakości życia pacjentów z chorobami trzustki nie odniesiono się do wnioskowanego wskazania, tj. zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI).	NIE j.w.	
2. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W przeglądzie systematycznym nie odniesiono się do populacji pediatrycznej – brak informacji o nieodnalezieniu badań dotyczących populacji pediatrycznej we wnioskowanych wskazaniach, w takim przypadku w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa powinny się znaleźć dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach (tj. stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych resekcją trzustki bądź jej części lub mukowiscydozą).	NIE	Wnioskodawca nie odnalazł żadnych danych dot. wskazanej niezgodności. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa wnioskodawca powołał się na ChPL Kreon 25 000.	
3. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit a Rozporządzenia).	a) Kryterium wyłączenia z przeglądu dla parametru dotyczącego populacji jest zbyt uogólnione. Doprecyzowania wymaga m.in. metodyka wykluczania badań z pacjentami po operacji trzustki, gdyż wyniki przeglądu wskazują, że część badań została z tego powodu wyłączona (np. Whitcomb 2010), podczas gdy niektóre badania zostały włączone (np. Thorat 2012, Safdi 2006).	TAK -	
	b) Doprecyzowania wymaga wyłączenie badań z chorobami współistniejącymi „istotnie wpływającymi na przebieg leczenia” (APD Rozdz. 1.3.) – brak informacji jakie to choroby, np. czy zaliczano do nich cukrzycę lub alkoholizm (kryterium wykluczenia pacjentów w badaniu O’Keefe 2001 włączonym do przeglądu wnioskodawcy).	TAK/?	
4. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia):	a) Brak informacji o tym, czy podanie dawkowania leków w części badań w innych jednostkach aktywności lipazy niż Ph Eur. U. (USP, NFU), może wpłynąć na wnioskowanie. Jako kryterium wykluczenia z przeglądu badania Halgreen 1986 podano „dawkowanie niezgodne z ChPL”, nie odniesiono się jednak do tego, czy chodzi o ChPL Lipancrea czy leku stosowanego w badaniu, w badaniu dawkowanie podane jest w innych jednostkach niż w ChPL Lipancrea (NFU), do czego się nie odniesiono przy powodach wykluczenia badania.	TAK/?	Wskazano, że 1 j. Ph. Eur = 1 USP, a ma to zastosowanie jedynie do lipazy.
	b) Kwerendy nie odpowiadają kryteriom selekcji – w bazie PubMed wyszukiwano hasła „pancreatin granulate” (AKL s. 54), a zgodnie z kryteriami	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził ponownego wyszukiwania w bazach danych



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	wykluczano wszystkie postaci pankreatyny poza kapsułkami zawierającymi peletki, minisyfery lub minim krosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego (AKL s. 14); w bazie Pubmed i Chochrane wyszukiwano hasła „Benign neoplasms” pomijając bazę Embase; w żadnej bazie nie wyszukiwano nazwy handlowej „Creon” ani terminu „pancrelipase”, w strategii wyszukiwania w bazie Embase pozycja 1 (‘pancreatis’/exp) oraz pozycja 2 (‘pancreas resection’/exp) nie zostały uwzględnione na dalszych etapach wyszukiwania.	
5. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)	a) Brak kryteriów selekcji przeglądów systematycznych (kwerend wyszukiwania),	TAK
	b) Nie odnaleziono m. in. przeglądów de la Iglesia-Garcia 2016, Shafiq 2010 (lub jeśli został wykluczony – brak informacji o powodach).	TAK
6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia):	a) Wątpliwości budzi wykluczenie z przeglądu m.in. badań: Whitcomb 2010, Woo 2016, Paris 1993, Mossner 1992, Toskes 2011. Przykładowo publikacja Toskes 2011 wykluczona ze względu na „typ badania” przedstawia wyniki badania NCT00788593, które wstępnie zostało uznane jako badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu (AKL Rozdz. 9.4), jednak nie włączono go do analizy, jako uzasadnienie podając „wyniki badania niedostępne” (poza wspomnianą publikacją wyniki badania są dostępne na stronie clinicaltrials.gov od stycznia 2014),	TAK
	b) W rozdz. 7 AKL przywołano badanie Toussaint 1981 nieprzedstawione w żadnej części AKL ani w b bliografii,	TAK
	c) W analizie bezpieczeństwa i analizie efektywności praktycznej pominięto m. in. badania Ramesh 2013 (kontynuacja badania Thorat 2012, w którym nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa uwzględnionych w publikacji Ramesh 2013), badania Gubergrits 2011 (kontynuacja Whitcomb 2012).	TAK? Nie włączono tych badań
7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia) - niedostateczne uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań z analizy, szczególnie biorąc pod uwagę mało precyzyjne kryteria wykluczenia dotyczące populacji.	TAK	
8. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem	a) Uwzględniono jedynie koszty leków (interwencji oraz komparatora). Nie oszacowano pozostałych kosztów leczenia pacjentów, w tym kosztów hospitalizacji, choć wnioskodawca podkreśla ich istotność: „Przewlekłe zapalenie trzustki, będące jedną z najczęstszych chorób związanych z EPI, znacząco obniża jakość życia pacjentów poprzez uporczywe dolegliwości bólowe, częste hospitalizacje, a co za tym idzie – uniemożliwia normalne funkcjonowanie chorego. Dodatkowo, długi czas hospitalizacji, wysokie koszty leczenia wiążą się często z koniecznością wielokrotnych	NIE Wnioskodawca wskazał, że przytoczony przez Agencję fragment dotyczy CP a nie EPI, choć w swoich analizach często przedstawia dane dot. CP w sytuacji, gdy brak jest danych dla EPI. Wskazano, że brak danych potwierdzających wpływ EPI na częstość i rodzaj hospitalizacji pacjentów z CP.



Wykaz niezgodności		Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia):	interwencji chirurgicznych i stosowania farmakoterapii" (APD s. 23).		
	b) Dodatkowo w analizie nie uwzględniono kosztów suplementacji witaminami A, D, E, K, kosztów wizyt ambulatoryjnych niezbędnych do otrzymania recepty na refundowany produkt leczniczy Lipancrea oraz kosztów leczenia działań niepożądanych pankreatyny.	NIE	Uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych nie było konieczne ponieważ wnioskodawca postanowił nie przedstawiać wyników badania <i>Ramesh 2013</i> .
	c) Nie podano źródła danych wykorzystanych w szacowaniu średniej ceny dawki pankreatyny.	TAK	
9. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. Ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono oszacowania QALY we wskazaniach: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych.		NIE	Wnioskodawca niekonsekwentnie wskazuje, że w dwóch wskazaniach tj. zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową, nie zidentyfikowano dowodów naukowych porównujących interwencję z brakiem leczenia, podczas gdy w analizie klinicznej takie publikacje przedstawiono ( <i>Ambrecht, 1988, Bruno 1998</i> ). Były to jednak badania o niskiej jakości.
10. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego w modelu założenia o wielkości dziennej dawki lipazy (75 000 j. Ph. Eur.):	a) Przyjęto zbyt niską dawkę. Eksperti, na których powołuje się wnioskodawca wskazują, że dawka na posiłek wynosi od 25000 do 75000 j. Ph. Eur., zatem przyjęto najniższą wartość zakładając 3 posiłki dziennie, nie przedstawiając przy tym żadnych wytycznych dietetycznych. W badaniach włączonych do AKL dawki były dużo wyższe (do 360 000 Ph. Eur. U.), także wytyczne postępowania klinicznego przywołane w APD zakładają podawanie większych dawek niż założono przez wnioskodawcę (APD rozdz. 2.8.). Ponadto dawka zalecana przez ChPL wynosi 1-2 kapsułki po 16 000 j. Ph. Eur. do każdego posiłku, czyli od 48 000 do 160 000 j. Ph. Eur. (przy założeniu 3 do 5 posiłków dziennie),	TAK	
	b) Oszacowania powinny uwzględniać codzienne zużycie całych kapsułek, z których każda zawiera 16 000 j. Ph. Eur., nie zaś zalecane średnie dawki codzienne.	TAK	
11. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). Wartości użyteczności stanów w modelu nie ustalono w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności (publikację Poulouse 2007 odnaleziono w wyniku przeglądu niesystematycznego). Nie wyszukiwano stanów użyteczności we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych).		NIE	Brak stanów użyteczności dla części wskazań, ale uzasadnienie wnioskodawcy przedstawione w uzupełnieniu wymagań minimalnych uznano za wystarczające.
12. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań oraz tych oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie uwzględniono zmian wielkości dziennej dawki (np. min. i maks. wg ChPL).		TAK	
13. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). Odsetki pacjentów z EPI spowodowanym PZT wymagających substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi oszacowano jedynie na podstawie opinii dwóch ekspertów.		TAK	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
14. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Według BIA „Zgodnie z informacją Wnioskodawcy produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 nie jest jeszcze dostępny na rynku polskim, w związku z tym aktualnie brak jest jego udziału w rynku leków zawierających pankreatynę.” (BIA Rozdz. 1.6.1.). Równocześnie w załącznikach do wniosku refundacyjnego znajduje się oświadczenie, że Lipancrea jest dostępna w obrocie. Przy czym lek był dostępny na rynku oraz był refundowany do 2015 roku we wskazaniach stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane mukowiscydozą, resekcją trzustki bądź jej części.	TAK	
15. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia następującego założenia: „Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w „scenariuszu nowym” przyjęto założenie, że w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 wszyscy pacjenci z populacji docelowej, którzy obecnie stosują nier refundowany produkt leczniczy Kreon® 25 000 (50 kapsulek) będą przyjmować produkt leczniczy Lipancrea® 16 000. Tendencja ta utrzyma się w kolejnych latach refundacji.” (BIA Rozdz. 1.6.2.). W tekście nie wskazano o jakich ekspertów chodzi, a ekspertem wymienionym na początku analizy nie zadawano takiego pytania (brak go w załączonych ankietach). Ponadto nie uzasadniono, dlaczego Lipancrea przejmie udziały w rynku Kreonu, a nie przejmie udziałów pozostałych leków zawierających pankreatynę.	NIE	Wnioskodawca nie uzasadnił przyjęcia założenia, w którym lek Lipancrea 16 000 przejmie 100% udziałów leku Kreon 25 000. Mając na względzie sposób dawkowania leku (pacjenci muszą stosować dużo wyższe dawki) jest to założenie mało wiarygodne.
16. BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK	
17. BIA nie zawiera maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). W scenariuszu maksymalnym nie uwzględniono maksymalnej dziennej dawki produktu leczniczego Lipancrea wg ChPL. Uwzględniona dawka 80 000 j. Ph. Eur. lipazy czyli 5 kapsulek dziennie, jest dawką mniejszą niż przeciętna możliwa dawka zalecana przez ChPL (1 do 2 kapsulek do każdego posiłku).	TAK	
18. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 7 pkt 1-3, 6 i 7 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia, dlaczego w analizie podstawowej wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea ustalono na poziomie 75 000 j. Ph. Eur. lipazy, podczas gdy jedna kapsułka Lipancrea zawiera 16 000 j. Ph. Eur. lipazy.	TAK	
19. BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia). Brak wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów. Wydatki NFZ oszacowano na podstawie zakładanej wielkości sprzedaży, a oszacowanie udziałów w rynku nie zostało dostatecznie uzasadnione (powołanie się na opinie ekspertów, tymczasem w załączonych ankietach brak odniesienia się do udziału w rynku).	TAK	
20. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania, powołując się na art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte Ustawy o refundacji, który stanowi iż AR ma „przedstawić rozwiązanie dotyczące refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”, przy czym może się okazać, że koszty realizacji proponowanego rozwiązania będą wyższe od uzyskiwanych oszczędności. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej zgodnej z zapisami ustawy refundacyjnej.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: -

Analiza kliniczna:

- Nie podano szczegółowych przyczyn wykluczenia badań ocenianych na podstawie pełnych tekstów
- Nie zawarto informacji dotyczących odnalezienia opracowań wtórnych i przyczyn ich ewentualnego wykluczenia z analizy

Analiza ekonomiczna:

- wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL (analiza ekonomiczna wnioskodawcy w dużym zakresie opiera się na danych z opracowania, którego nie włączono do analizy klinicznej (*Ramesh 2013* - kontynuacja badania *Thorat 2012*),
- założenia modelu nie są dobrze uzasadnione oraz przetestowane w analizie wrażliwości (największe wątpliwości wzbudzał poziom dawkowania pankreatyny przyjęty w analizie, wartości testowane w analizie wrażliwości również nie były adekwatne w porównaniu do wytycznych praktyki klinicznej oraz informacji przekazanych przez ekspertów).
- nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów (jw.)

Analiza wpływu na budżet:

- nie uwzględniono charakterystyki populacji pediatrycznej;
- populację określono nieprawidłowo, tzn. wnioskodawca w oszacowaniu liczebności populacji docelowej nie odniósł się do pacjentów pediatrycznych;
- w ocenie całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów nie wyodrębniono kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii oraz zmniejszenia kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń, tzn. wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty wnioskowanego leku przy założeniu braku kosztów dodatkowych;
- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku;
- nie opisano dyskusji i ograniczeń analizy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Thorat 2012** 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.
- Safdi 2006** 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.
- O'Keefe 2001** 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.
- Bruno 1998** 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.
- Malesci 1995** 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.
- Armbrecht 1988** Armbrecht U, Lundell L, Stockbrügger RW. The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 1988; 2: 493 – 500.
- D'Haese 2014** 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.
- Ramesh 2013** 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 *Pancreatol.* 2013; 13(2): 133 – 139.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PKT 2011** Żuk K, Czkwianianc E, Degowska D et al. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011; 6 (6): 339–352.  
<https://www.termedia.pl/Zalecenia-diagnostyczne-i-terapeutyczne-w-przewleklym-zapaleniu-trzustki-Rekomendacje-Grupy-Roboczej-Konsultanta-Krajowego-w-dziedzinie-Gastroenterologii-i-Polskiego-Klubu-Trzustkowego,41,17768,1,0.html>
- ESPEN 2016** Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):11-48.  
[http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)30181-9/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30181-9/fulltext)
- ESPEN 2006** Meiera R, Ockengab J, Pertkiewicz M et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clinical Nutrition* (2006) 25, 275–284  
[http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(09\)00082-X/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(09)00082-X/fulltext)
- SPC 2013** de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, et al. *Pancreatol* 2013, Vol. 13, Issue 1, p18–28.  
[http://www.pancreatol.net/article/S1424-3903\(12\)00540-6/fulltext](http://www.pancreatol.net/article/S1424-3903(12)00540-6/fulltext)
- GSGDMD 2015** Hoffmeister A, J. Mayerle J, Beglinger C et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1447–1495  
[http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/forschung/ag\\_pankreas\\_mayerle/further-reading-pc\\_acute-chronic-pancreatitis/German-S3-guideline-chronic-pancreatitis.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-II/download/inhalt/forschung/ag_pankreas_mayerle/further-reading-pc_acute-chronic-pancreatitis/German-S3-guideline-chronic-pancreatitis.pdf)
- AISP 2013** Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas
- NCCN 2017.3** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 3.2017 – September 2017  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)

- APC 2015** Australasian Pancreatic Club. Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. October 2015  
<http://pancreas.org.au/wp-content/uploads/2016/01/APC-GUIDELINES-2015.pdf>
- APR 2015** Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A. Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. J Gastrointest Liver Dis, March 2015 Vol. 24 No 1: 117-123  
<http://www.jgld.ro/2015/1/21.html>  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14836\\_CREON\\_PISRI\\_avis2\\_CT14836.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14836_CREON_PISRI_avis2_CT14836.pdf)  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13832\\_CREON\\_40000\\_Ins\\_Avis2\\_CT\\_13832.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13832_CREON_40000_Ins_Avis2_CT_13832.pdf)  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/eurobiol\\_11042012\\_avis\\_ct8311.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/eurobiol_11042012_avis_ct8311.pdf)
- HAS** [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13947\\_EUROBIOL\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT13947.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13947_EUROBIOL_PIS_RI_Avis1_CT13947.pdf)  
<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031879.pdf>  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/eurobiol\\_-\\_ct-7737.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/eurobiol_-_ct-7737.pdf)  
<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020940.pdf>

#### Pozostałe publikacje

- Morawski 2012** Morawski J.H. et al., Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Journal of Medical Economics 2012, vol. 15, Supplement S1, 15 – 25.
- Ramesh 2013** Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., 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.
- Poulose 2007** Poulose B.K., Speroff T., Holzman M.D., Optimizing Choledocholithiasis Management. A Cost-effectiveness Analysis. ARCHSURG/VOL 142, JAN 2007
- ChPL Lipancrea 16 000** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lipancrea 16 000 (16.09.2016)
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r.  
<http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2017/> (data dostępu 26.10.2017 r.)
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r.** Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.  
<http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-28-sierpnia-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2017/> (data dostępu 26.10.2017 r.)
- Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych** Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2017 r.,  
<http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych> (data dostępu 26.10.2017 r.)
- Opinia Rady Przejrzystości nr 357/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 357/2016 z dnia 19 grudnia 2016 roku w sprawie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej stosowania leku Kreon 25 000 w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki oraz zasadności rozszerzenia refundacji dla przedmiotowego leku
- Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2012** Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 (pancreatinum) we wskazaniu: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki (PZT), jako świadczenia gwarantowanego
- Opinia Rady Konsultacyjnej nr 11/03/2008** Opinia Rady Konsultacyjnej nr 11/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych pankreatyny (Kreon 25000) w leczeniu przewlekłego zapalenia trzustki

## 15. Załączniki

- Zał. 1 Analiza problemu decyzyjnego dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Zał. 2 Analiza efektywności klinicznej dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Zał. 3 Analiza ekonomiczna dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Zał. 4 Analiza wpływu na system ochrony dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Zał. 5 Analiza racjonalizacyjna dla leku pankreatyna (Lipancrea 16 000) stosowanego w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją trzustki bądź jej części; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; mukowiscydozą. ██████████, Kraków 2017;
- Zał. 6 Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Lipancrea 16 000 oraz odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.4350.15.2017.BK.2 z dnia 08.09.2017 r.