Rekomendacja nr 71/2017

z dnia 7 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Lipancrea 16 000, pancreatinum, kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., we wskazaniu określonym stanem klinicznym: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Lipancrea 16 000, pancreatinum, kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., EAN 5909990723164

w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową **pod warunkiem** zawężenia populacji do osób dorosłych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

W rezultacie oceny skuteczności stosowania pankreatyny (PAN) w porównaniu do placebo (PLC) w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki (CP) stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść PAN vs PLC w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących: wzrostu współczynnika wchłaniania tłuszczu, zmniejszenia zawartości tłuszczu w stolcu, zmniejszenia masy stolca i poprawy konsystencji stolca. Jakość życia pacjentów analizowano w dwóch badaniach (Thorat 2012, Safdi 2006). W badaniu Thorat 2012 odnotowano statystycznie istotną różnicę w jakości życia na niekorzyść pankreatyny, tj. niższy odsetek pacjentów z wynikiem w skali CGI oznaczającym brak objawów choroby. Natomiast w przypadku badania Safdi 2016 wyniki dotyczące jakości życia były na granicy istotności statystycznej. Ponadto, na niekorzyść

wnioskowanej technologii wskazuje statystycznie istotna różnica, zaobserwowana w zakresie nasilenia wzdęć tj. niższy odsetek pacjentów z brakiem wzdęć w grupie pankreatyny niż w grupie placebo (Thorat 2012).

W przypadku wskazania: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (EPI) spowodowana resekcją żołądka, analiza skuteczności stosowania PAN w porównaniu do PLC wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie poprawy konsystencji stolca. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla pozostałych analizowanych punktów końcowych.

Odnosząc się do wskazania dotyczącego zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej raportowano statystycznie istotną różnicę na korzyść pankreatyny w zakresie punktów końcowych dotyczących: procentowej zmiany masy ciała, zmiany masy ciała, spożycia białka i energii. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona jedynie w dwóch badaniach (Thorat 2012, Safdi 2006) i dotyczy wskazania EPI spowodowanej CP. Dodatkowo, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono badanie o niższej jakości – badanie obserwacyjne Ramesh 2013. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pankreatyny wskazują, że najczęściej występowały działania niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w postaci bólu brzucha i zaparć.

Należy wskazać, że wnioskowanie na podstawie przedstawionych badań jest ograniczone z uwagi na fakt, że większość wyników odnosi się do surogatowych punktów końcowych. Brak jest wyników oceniających całkowite przeżycie pacjentów, a zgony były raportowane tylko w części badań, w analizie bezpieczeństwa. Jakość życia oceniano tylko w EPI spowodowanej CP. Ponadto w większości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pankreatyny we wnioskowanych wskazaniach liczebność populacji włączonej do badań była niska i obejmowała kilkunastu bądź kilkudziesięciu pacjentów, a okres obserwacji/czasu trwania leczenia był krótki i wynosił 1-2 tygodnie. Również liczba publikacji była niewielka dla poszczególnych subpopulacji (4 odnoszące się do EPI spowodowanej CP, 1 dotyczące EPI spowodowanej resekcją żołądka oraz 1 dotyczące EPI spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej).

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzonej z zastosowaniem techniki kosztów użyteczności (CUA) wskazują w populacji pacjentów z EPI spowodowanej CP stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce braku leczenia jest droższe i skuteczniejsze, a stosowanie technologii opłacalne w odniesieniu do progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z kolei analiza minimalizacji kosztów (CMA) wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce pankreatyn nierefundowanych w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową jest tak samo skuteczne i tańsze z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz tak samo skuteczne i droższe z perspektywy NFZ. W przypadku perspektywy pacjenta, wykazano oszczędności niezależnie od analizowanego wskazania.

Oceniając wpływ wnioskowanej technologii na budżet płatnika oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej nastąpi zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Wzrost

wydatków NFZ wyniesie ok. 1,4 mln zarówno w I jak i w II roku refundacji. Natomiast wyniki obliczeń dokonanych z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) wskazują na oszczędności w budżecie w wysokości ok. 0,6 mln zł w każdym roku refundacji, co wynika ze znacznego zmniejszenia wydatków po stronie pacjenta.

Zasadnym wydaje się zwrócić uwagę, iż w badaniach włączonych przez wnioskodawcę do analizy klinicznej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie wyższych dobowych dawek pankreatyny, podczas gdy w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto mniejszą dawkę leku (tj. 75 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie). Obliczenia Agencji wskazują, że w przypadku przyjęcia scenariusza, w którym pacjenci będą stosować dawki leku zgodnie z wytycznymi klinicznymi, a zatem wyższe niż przyjęto w analizach wnioskodawcy (tj. 176 000 j. Ph. Eur. lipazy dziennie), koszty leku i wydatki dla NFZ będą ponad dwukrotnie wyższe niż to wynika z oszacowań wnioskodawcy.

Za finansowaniem leku przemawiają wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, które wskazują na potrzebę stosowania enzymatycznej terapii zastępczej i jako jedyną opcję terapeutyczną wymieniają pankreatynę, niezależnie od przyczyny, która spowodowała EPI. Odnalezione rekomendacje refundacyjne (2 dokumenty) zalecały finansowanie produktu leczniczego Kreon – leku oryginalnego dla ocenianej technologii.

Aktualnie żaden produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniach wnioskowanych dla leku Lipancrea. Od 1 września 2017 r. lek Lipancrea 16 000 jest refundowany w dwóch z pięciu zarejestrowanych wskazań, tj. stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: mukowiscydozą i resekcją trzustki. Wobec powyższego zasadne wydaje się rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych dla grupy chorych obejmujących także pacjentów ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi pozostałymi trzema zarejestrowanymi wskazaniami, które są przedmiotem ocenianego wniosku.

Należy jednak wskazać, że w analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo terapii w populacji pediatrycznej zaś w oszacowaniach kosztów płatnika pominięto tą subpopulację chorych. Tym samym zasadne jest zawężenie wnioskowanych wskazań do osób dorosłych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lipancrea 16 000 (pankreatyna), kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., EAN 5909990723164 z ceną zbytu netto w wysokości zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – 30%. Wnioskowano o włączenie leku do grupy limitowej – 13.0 Enzymy trzustkowe. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (ang. exocrine pancreatic insufficiency, EPI) pojawia się, gdy ilość enzymów nie jest wystarczająca do prawidłowych procesów trawiennych.

Główne przyczyny obejmują niewystarczającą zdolność trzustki do syntetyzowania enzymów z powoduenzy utraty lub uszkodzenia miąższu trzustki, zmniejszoną stymulację do produkcji enzymów oraz upośledzony dopływ enzymów do dwunastnicy z powodu niedrożności przewodu trzustkowego.

Najpoważniejszymi skutkami niewydolności trzustki są złe trawienie i wchłanianie tłuszczów, które powoduje stolce tłuszczowe i utratę masy ciała.

Jednostki chorobowe związane z wystąpieniem zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki odpowiadające wnioskowanym wskazaniom to: przewlekłe zapalenie trzustki, stan po usunięciu żołądka (gastrektomii), rak trzustki.

Przewlekłe zapalenie trzustki

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT/ang. chronic pancreatitis, CP) jest przewlekłym procesem zapalnym powodującym postępujące, nieodwracalne zmiany miąższu (zanik, włóknienie) oraz stopniowy rozwój niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki.

Wsród czynników ryzyka rozwoju choroby istotną rolę odgrywa alkohol. 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).

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.

Według danych NFZ w latach 2015 i 2016 oraz w pierwszej połowie 2017 roku odnotowano (jako rozpoznania główne):

- u pacjentów <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 ≥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).

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.

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.

Zgodnie z danymi NFZ, nie sprawozdano przypadków rozpoznania K87.0 (Zaburzenia pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i trzustki w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej) występujących z jednoczesnym przeprowadzeniem procedury resekcji 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.

Rak trzustki

Najczęściej guz lokalizuje się w głowie, szyi lub wyrostku haczykowatym trzustki.

W obrazie klinicznym wczesne objawy są niecharakterystyczne. Późniejsze objawy zależą od umiejscowienia nowotworu. 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.

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

Zapadalność na raka trzustki, według danych z 2012 r., wynosi w Polsce 6,2/100 000/rok u mężczyzn oraz 4,2/100 000/rok u kobiet. Zapadalność rośnie wraz z wiekiem. Najczęściej chorobę 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 przypadku wnioskowanego stanu chorobowego jakim jest zwężenie dróg żółciowych spowodowane chorobą nowotworową, dane NFZ wskazują, że w latach 2015 i 2016 oraz w pierwszej połowie 2017:

- wśród pacjentów <18. roku życia nie odnotowano żadnych przypadków dla rozpoznania K83.1 (Niedrożność przewodów żółciowych) z rozpoznaniem współistniejącym C25 (nowotwór złośliwy trzustki). 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.;
- w populacji ≥18 r.ż. było to odpowiednio 110, 72 i 43 przypadków dla rozpoznania K83.1 (Niedrożność przewodów żółciowych) z rozpoznaniem współistniejącym C25 (nowotwór złośliwy trzustki). Z tym samym rozpoznaniem głównym ze współistniejącym nowotworem złośliwym innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (ICD-10 C24) w populacji ≥18. r.ż. było to odpowiednio 40, 27 i 17 przypadków.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki wskazują na potrzebę stosowania enzymatycznej terapii zastępczej i jako jedyną opcję terapeutyczną wymieniają pankreatynę, niezależnie od przyczyn wystąpienia EPI.

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.

Należy podkreślić, że 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 także został objęty refundacją w ww. wskazaniach.

Natomiast we wskazaniach: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, spowodowana: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka oraz zwężeniem dróg żółciowych z powodu nowotworu, nie są obecnie refundowane żadne produkty zawierające pankreatynę.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w latach 2010-2016 w obrocie znajdowały się także inne preparaty zawierające pankreatynę dostępne w aptece bez recepty (OTC). Na rynku polskim dostępne są preparaty: Kreon Travix 10 000 (BGP Products Poland), Kreon Travix 10 000 (Delfarma), Neo-Pancreatin Forte 10 000, Pangrol 10 000. Ponadto w Polsce dostępny tylko na receptę jest lek Kreon 25 000. Część produktów leczniczych zawierających pankreatynę jest dostępna jedynie w ramach importu równoległego.

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pankreatyna) we wnioskowanych wskazaniach wskazał brak aktywnego leczenia. Komparatorem dodatkowym, stosowanym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, są pankreatyny nierefundowane.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Lipancrea 16 000 zawiera substancję czynną – pankreatyna. Lipancrea 16 000 jest wyciągiem zawierającym zwierzęce enzymy trzustkowe. Produkt zawiera lipazę, amylazę oraz proteazy uzyskane z trzustek wieprzowych. Enzymy te działają w środowisku jelita cienkiego i uzupełniają lub zastępują działanie endogennych enzymów trzustkowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Lipancrea 16 000 jest wskazany do stosowania u pacjentów ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi:

- przewlekłym zapaleniem trzustki;
- resekcją trzustki bądź jej części;
- resekcją żołądka;
- zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową;
- mukowiscydozą.

Wskazania zaproponowane we wniosku refundacyjnym: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; zawierają się we wskazaniach zarejestrowanych.

Ponadto należy zaznaczyć, że 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).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeprowadzono na podstawie 6 pierwotnych badań z randomizacją:

<u>4 badania dotyczyły EPI spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki (CP)</u>:

- Thorat 2012:
    - typ badania: wieloośrodkowe (Indie), prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepione,
    - hipoteza: brak informacji,
    - populacja: liczba pacjentów n= 62 (61 ukończyło fazę podwójnie zaślepioną), grupa pankreatyna (PAN) n=34, grupa placebo (PLC) n=28,

- interwencje: PAN: Creon 40 000 MMS (40 000 j. Ph. Eur. lipazy), PLC,
- czas trwania leczenia: zakres – 7-9 dni w grupie PAN i 5-10 dni w grupie PLC, mediana – 8 dni. Faza podwójnie zaślepiona trwała 1 tydzień, po czym rozpoczęto 51-tygodniowe badanie długoterminowe metodą otwartej próby (Ramesh 2013),
- ocena ryzyka błędu wg Cochrane:
  - ryzyko wysokie: niekompletne dane nt. efektów,
  - ryzyko niskie: zaślepienie oceny efektów, metoda randomizacji,
  - ryzyko nieznane: ukrycie kodu randomizacji, selektywne raportowanie, zaślepienie badaczy i pacjentów;

- Safdi 2006:
  - typ badania: wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepione,
  - hipoteza: brak informacji,
  - populacja: liczba pacjentów n= 64 (27 ukończyło fazę podwójnie zaślepioną), grupa pankreatyna (PAN) n=13, grupa placebo (PLC) n=14,
  - interwencje: PAN: Creon 10 (10 000 USP lipazy), PLC,
  - czas trwania leczenia: faza podwójnie zaślepiona trwała 2 tygodnie,
  - ocena ryzyka błędu wg Cochrane:
    - ryzyko wysokie: niekompletne dane nt. efektów,
    - ryzyko niskie: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów,
    - ryzyko nieznane: metoda randomizacji, selektywne raportowanie;
- O'Keefe 2001:
  - typ badania: jednoośrodkowe, prospektywne, randomizowane, równoległe, brak informacji o zaślepieniu,
  - hipoteza: brak informacji,
  - populacja: liczba pacjentów n= 40 (29 ukończyło fazę grup równoległych), grupa pankreatyna (PAN) n=15, grupa placebo (PLC) n=14,
  - interwencje: PAN: pankreatyna w postaci kapsułek zawierających minimikrosfery (10 000 USP lipazy), PLC,
  - czas trwania leczenia: faza grup równoległych trwała 2 tygodnie,
  - ocena ryzyka błędu wg Cochrane:
    - ryzyko wysokie: niekompletne dane nt. efektów,
    - ryzyko niskie: zaślepienie oceny efektów,
    - ryzyko nieznane: zaślepienie badaczy i pacjentów, ukrycie kodu randomizacji, metoda randomizacji, selektywne raportowanie;
- Malesci 1995:
  - typ badania: brak informacji o liczbie ośrodków, prospektywne, randomizowane, typu cross-over, podwónie zaślepione,

- hipoteza: brak informacji,
- populacja: liczba pacjentów n= 26 (22 ukończyło badanie),
- interwencje: PAN: Pancrex-Duo (Samil-Sandoz) – kapsułki zawierające mikrosfery 13 000 USP lipazy, PLC,
- czas trwania leczenia: 4 miesiące, po których następowała zamiana przyjmowanych substancji w grupach na kolejne 4 miesiące,
- ocena ryzyka błędu wg Cochrane:
  - ryzyko wysokie: niekompletne dane nt. efektów,
  - ryzyko niskie: zaślepienie oceny efektów,
  - ryzyko nieznane: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, metoda randomizacji, selektywne raportowanie;

<u>1 badanie dotyczyło EPI spowodowanej resekcją żołądka</u>:

- Armbrecht 1988:
  - typ badania: brak informacji o liczbie ośrodków, prospektywne, randomizowane, typu cross-over, kontrolowane placebo, podwónie zaślepione,
  - hipoteza: brak informacji,
  - populacja: liczba pacjentów n= 15,
  - interwencje: PAN: Kreon (Kali-Chemie) – 3/6 g/dzień, 1 kapsułka zawierała 300 mg pankreatyny (10 000 jednostek FIP lipazy), PLC,
  - czas trwania leczenia: badanie składało się z dwóch 7-dniowych okresów leczenia Kreon/placebo, miedzy którymi następował trwający 1 tydzień okres wash-out,
  - ocena jakości badania według skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) – 9/9 pkt;

<u>1 badanie dotyczyło EPI spowodowanej zwężeniem dróg żółciowych przez nowotwór:</u>

- Bruno 1998:
  - typ badania: jednoośrodkowe, prospektywne, randomizowane, podwónie zaślepione,
  - hipoteza: brak informacji,
  - populacja: liczba pacjentów n= 24, (21 ukończyło badanie), grupa pankreatyna (PAN) n=11, grupa placebo (PLC) n=10,
  - interwencje: PAN: Panzytrat (Nordmark GbmH) – kapsułki zawierające mikrosfery, 25 000 j. Ph. Eur. lipazy, PLC,
  - czas trwania leczenia: podwójnie zaślepiona część badania trwała 8 tygodni. Po tym czasie badanie wchodziło w drugą fazę, follow up, 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,
  - ocena ryzyka błędu wg Cochrane:
    - ryzyko wysokie: niekompletne dane nt. efektów,
    - ryzyko niskie: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów,

- ryzyko nieznane: zaślepienie badaczy i pacjentów, metoda randomizacji, selektywne raportowanie.

W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki 1 badania obserwacyjnego, o niższej wiarygodności, oceniającego stosowanie pankreatyny u pacjentów z EPI spowodowanej CP:

- D'Haese 2014:
  - wieloośrodkowe (Niemcy), prospektywne, obserwacyjne, 2 kohorty 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);
  - liczba pacjentów: n=294, w fazie podwójnie zaślepionej: I kohorta n=206, II kohorta n=88,
  - interwencja: 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,
  - ocena jakości badania według skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) – 8/9 pkt,

Skuteczność kliniczna

<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (EPI) spowodowana przewlekłym zapaleniem trzustki (CP)</u>

W badaniach dotyczących stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych przewlekłym zapaleniem trzustki, w ramach analizy skuteczności porównującej pankreatynę z placebo, nie oceniano punktu końcowego dotyczącego całkowitego przeżycia pacjentów. Natomiast oceniano jakość życia pacjentów (Thorat 2012, Safdi 2006). Zastosowano skalę CGIDS - skala ogólnego wrażenia klinicznych objawów choroby (w badaniu Thorat 2012 przyjęto skrót CGI), 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 Safdi 2006 oceny jakości życia dokonywał zarówno pacjent, jak i lekarz, zaś w badaniu Thorat 2012 tylko lekarz na podstawie wywiadu z pacjentem.

Jedyną statystycznie istotną różnicę w jakości życia odnotowano na niekorzyść pankreatyny:

- Thorat 2012: niższy odsetek pacjentów z wynikiem w skali CGI oznaczającym brak objawów choroby tj. 5,9% w grupie PAN vs 29,6% w grupie PLC, szansa braku objawów choroby w grupie PAN była o 85% mniejsza w porównaniu z grupą PLC, iloraz szans OR= 0,15 95%CI (0,03; 0,77).

Pozostałe różnice w skali CGIDS nie osiągnęły istotności statystycznej (Thorat 2012) lub były na granicy istotności statystycznej (Safdi 2006).

W przypadku surogatowych punktów końcowych, w badaniach porównujących pankreatynę z placebo w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, 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 współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. coefficient of fat absorption, CFA):
  - Thorat 2012: wzrost CFA był wyższy w grupie PAN w porównaniu z grupą PLC tj. 19,6% vs 5,95%, różnica średnich wyniosła MD=13,7 95%CI (7,01; 20,38),

  - Safdi 2006: wzrost CFA był wyższy w grupie PAN w porównaniu z grupą PLC tj. 36,7% vs 12,1%, różnica średnich wyniosła MD=24,6 95%CI (7,23; 42,0),
  - O'Keefe 2001: wzrost CFA był wyższy w grupie PAN w porównaniu z grupą PLC tj. 26,8% vs- 2,3%, różnica średnich wyniosła MD=29,1 95%CI (7,57; 50,63);
- zmniejszenie zawartości tłuszczu w stolcu:
  - Thorat 2012: odnotowano większy spadek zawartości tłuszczu w stolcu w grupie PAN -21,1g/dzień vs -5,3g/dzień w grupie PLC, różnica średnich wyniosła MD=-15,8 95%CI (-23,5; -8,1),
  - Safdi 2006: odnotowano większy spadek zawartości tłuszczu w stolcu w grupie PAN -56,5g/dzień vs -11,3g/dzień w grupie PLC, różnica średnich wyniosła MD=-45,2 95%CI (-82,05; -8,35);
- zmniejszenie masy stolca:
  - Thorat 2012: odnotowano większy spadek masy stolca w grupie PAN -291,0g/dzień vs -113g/dzień w grupie PLC, różnica średnich wyniosła MD=-178 95%CI (296,7; 59,3);
- poprawa konsystencji stolca:
  - Safdi 2006: stolec bardziej zwarty odnotowano u 7/13 (53,8%) pacjentów w grupie PAN vs 1/14 (7,1%) w grupie PLC, szansa uzyskania bardziej zwartego stolca była ok. 15 razy większa w grupie PAN vs PLC, iloraz szans wyniósł OR=15,17 95%CI (1,51; 152,47).

Natomiast statystycznie istotną różnicę na niekorzyść pankreatyny zaobserwowano w zakresie:

- nasilenia wzdęć:
  - Thorat 2012: niższy odsetek pacjentów z brakiem wzdęć w grupie pankreatyny niż w grupie placebo 8/34 (23,5%) vs 13/27 (48,1%), szansa braku wzdęć u pacjentów leczonych PAN była o 67% mniejsza w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, iloraz szans wyniósł OR=0,33 95%CI (0,11; 0,99).

W przypadku punktu końcowego odnoszącego się do poprawy konsystencji stolca (Safdi 2006) odnotowano także istotny statystycznie brak zmian w konsystencji stolca u 4/13 (30,8%) pacjentów z grupy PAN vs 11/14 (78,6%) z grupy PLC, szansa braku zmian w konsystencji stolca była o 78% mniejsza w grupie PAN vs PLC, iloraz szans wyniósł OR=0,12 95%CI (0,02; 0,69).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany: wartości współczynnika wchłaniania białka/azotu (ang. coefficient of nitrogen absorption, CNA), zawartości azotu w stolcu, częstości wypróżnień, masy ciała, wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI), nasilenia bólu brzucha, występowania długotrwałych napadów bólu brzucha, ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu nawrotów ciężkiego bólu, zużycia analgetyków.

<u>Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowane resekcją żołądka</u>

W badaniu Ambrecht 1988 dotyczącym stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych resekcją żołądka nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności ani jakości życia.

W wyniku porównania pankreatyny 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: 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. Średnia wartość konsystencji stolca była niższa w grupie PAN i wyniosła 7,6 w grupie PAN vs 9,3 w grupie PLC.

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 (EPI) spowodowane zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową

W badaniu Bruno 1998 dotyczącym stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych chorobą nowotworową nie oceniano w ramach analizy skuteczności całkowitego przeżycia pacjentów ani jakości życia.

W wyniku porównania pankreatyny 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 (%): dodatnia procentowa zmiana masy ciała względem baseline w grupie PAN o 1,2% vs ujemna w grupie PLC o -3,7%, różnica średnich MD=4,9 95%CI (0,9; 8,9),
- zmiany masy ciała (kg): wzrost masy ciała względem baseline w grupie PAN o 0,7kg vs spadek w grupie PLC o -2,2kg, różnica średnich MD=2,8 95%CI (0,4; 5,2),
- spożycia energii (MJ): większe spożycie energii w grupie PAN o 8,42MJ vs 6,66MJ w grupie PLC, różnica średnich MD=1,76 95%CI (0,08; 3,44),
- spożycie białka (MJ): większe spożycie białka w grupie PAN o 1,27MJ vs 0,92MJ w grupie PLC, różnica średnich MD=0,36 95%CI (0,11; 0,61).

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.

Dodatkowo przedmiotem oceny było badanie Ramesh 2013, będące kontynuacją w formie open-label randomizowanego badania Thorat 2012, które nie zostało włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy ze względu na brak randomizacji i zaślepienia, przez co zdaniem wnioskodawcy nie stanowiło wystarczająco wiarygodnego źródła danych. Pomimo niespełnienia przez badanie Ramesh 2013 kryteriów włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników ww. badania, 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.

W badaniu, 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.

Skuteczność praktyczna

W badaniu obserwacyjnym D'Haese 2014 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 oznaczał lepszy poziom funkcjonowania pacjenta.

Zaobserwowano statystycznie istotną poprawę jakości życia wg kwestionariusza GIQLI we wszystkich obszarach oceny, poza skalą funkcjonowania społecznego w kohorcie I (pacjenci uprzednio leczeni pankreatyną). 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).

Odnotowano także statystycznie istotny spadek częstości występowania względem wartości wyjściowej:

- biegunki/biegunki tłuszczowej:
  - ✓ początkowe wartości 225/294 (76,5)%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym 155/206 (75,2%) z kohorty I i u 70/88 (79,5%) z kohorty II,
  - ✓ po 6 miesiącach obserwacji u 125/294 (42,8%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 80/206 (38,5%) z kohorty I i u 45/88 (53,6%) z kohorty II,
  - ✓ po 12 miesiącach obserwacji u 116/294 (40,1%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 78/206 (38%) z kohorty I i u 38/88 (45,2%) z kohorty II,
- nawracającego bólu:
  - ✓ początkowe wartości 195/294 (66,3%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym 134/206 (65%) z kohorty I i u 61/88 (69,3%) z kohorty II,
  - ✓ po 6 miesiącach obserwacji u 110/294 (37,7%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 69/206 (33,2%) z kohorty I i u 41/88 (48,8%) z kohorty II,
  - ✓ po 12 miesiącach obserwacji u 99/294 (34,3%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 66/206 (32,2%) z kohorty I i u 33/88 (39,3%) z kohorty II,
- wymiotów:
  - ✓ początkowe wartości 59/294 (20,1%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym 37/206 (18%) z kohorty I i u 22/88 (25%) z kohorty II,
  - ✓ po 6 miesiącach obserwacji u 17/294 (5,8%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 13/206 (6,3%) z kohorty I i u 4/88 (4,8%) z kohorty II,
  - ✓ po 12 miesiącach obserwacji u 16/294 (5,5%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 11/206 (5,4%) z kohorty I i u 5/88 (6%) z kohorty II,
- mdłości:
  - ✓ początkowe wartości 171/294 (58,2%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym 115/206 (55,8%) z kohorty I i u 56/88 (63,6%) z kohorty II,

- ✓ po 6 miesiącach obserwacji u 114/294 (39%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 78/206 (37,5%) z kohorty I i u 36/88 (42,9%) z kohorty II,
- ✓ po 12 miesiącach obserwacji u 96/294 (33,2%) wszystkich pacjentów leczonych pankreatyną, w tym u 64/206 (31,2%) z kohorty I i u 32/88 (38,1%) z kohorty II.

Istotnie statystycznie spadł także odsetek pacjentów tracących na wadze: 116/294 (39,5%) wszytskich pacjentów w momencie wejścia do badania do 50/294 (17,3%) na koniec badania, co ma swoje odzwierciedlenie w średniej masie ciała pacjentów oraz średnim BMI, które w trakcie trwania badania były na mniej więcej stałym poziomie.

W przypadku wzdeć i dyspepsji także odnotowano spadek częstości występowania względem wartości wyjściowej, jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

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).

Bezpieczeństwo

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. Ponadto według autorów badania do czasu publikacji wyników zmarli wszyscy pacjenci.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) były raportowane jedynie w badaniach Thorat 2012 oraz Safdi 2006, które dotyczyły zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki. W pozostałych badaniach nie oceniano bezpieczeństwa stosowania pankreatyny.

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. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie osiągnęły istotności statystycznej.

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 poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Serious Adverse Event, TESAE) u 5 pacjentów (8,2%). Najczęściej obserwowano zaburzenia żołądkowo jelitowe (24 pacjentów – 39,3%) w postaci bólu brzucha i zaparć (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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lipancrea 16 000 lub substancji czynnej pankreatyna.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Lipancrea 16 000 odnotowano następujące działania niepożądane:

- występujące często (≥ 1/100 do < 1/10): ból brzucha,
- występujące niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100): zaparcia, nieprawidłowe stolce, biegunka oraz nudności i wymioty a także reakcje alergiczne i nadwrażliwość skóry,
- występujące bardzo rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000): świąd skóry (nie wymagający odstawienia leku).

Ponadto zwężenie odcinka krętniczo-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 jakiekolwiek 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.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące:

- zmniejszenia siły działania produktu, które może być spowodowane jednoczesnym przyjmowaniem leków z grupy antagonistów receptora H2 (cymetydyna, ranitydyna, famotydyna),
- odnotowanych przypadków zwężenia jelita w rzadkich przypadkach, u dzieci z mukowiscydozą otrzymujących duże dawki enzymów. Przyczyna tego powikłania nie jest znana, uważa się jednak, że może ono być związane z podawaniem zbyt dużych dawek produktu.
- zmniejszenia skuteczności leku poprzez podanie go z pożywieniem o pH wyższym niż 5,5 (np. jaja, kurczaki, cielęcina, zielony groszek). W takich warunkach istnieje możliwość wcześniejszego uwolnienia substancji czynnych z peletek (zanim lek dotrze do dwunastnicy), co może powodować unieczynnienie enzymów w świetle żołądka, a także prowadzić do podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- we włączonych do analizy badaniach I-rzędowe punkty końcowe stanowiły punkty końcowe surogatowe: współczynnik absorpcji tłuszczu (CFA (%)), współczynnik absorpcji azotu (CNA

(%)), % zmiany masy ciała. W badaniach nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów, a jakość życia była przedmiotem analizy tylko w trzech badaniach;

- w badaniach włączonych do analizy stosowano pankreatynę w dawkach nie będących wielokrotnością 16 000, a stosowane dziennie dawki były znacznie wyższe. 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 nie powinno się tego robić;
- w badaniu D'Haese 2014 nie raportowano wielkości dawek pankreatyny przyjmowanej przez pacjentów;
- nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pankreatyny w populacji pediatrycznej;
- wnioskodawca przyjął, że postać farmaceutyczna pankreatyny (peletki, minisfery, minimikrosfery) nie wpływa na wyniki badań, nie przedstawiając przy tym żadnych dowodów naukowych potwierdzających takie założenie;
- 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 w kontekście oceny wyników terapii;
- 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";
- w znacznej części odnalezionych rekomendacji klinicznych 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;
- w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy nie podawano informacji o testowanej hipotezie co implikuje trudności w interpretacji wyników;
- z analizy klinicznej wnioskodawcy wykluczono badanie Ramesh 2013. Natomiast badanie to stanowiło główne źródło wejściowych danych klinicznych do modelu testowanego w ramach analizy ekonomicznej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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,

- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono:

- w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (EPI) spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (CP) z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA) i analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA);
- w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta), a dodatkowo w analizie CMA – perspektywę pacjenta. W analizie CMA przyjęto roczny horyzont czasowy, natomiast w analizie CUA dożywotni horyzont czasowy. Wnioskowany produkt leczniczy porównano z brakiem aktywnego leczenia (CUA) i z obecną praktyką kliniczną tj. stosowaniem nierefundowanych pankreatyn (CMA). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty leków: Lipancrea 16 000 (CUA, CMA) oraz nierefundowanych pankreatyn (CMA).

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce braku leczenia jest droższe i skuteczniejsze oraz wynosi 13 258 zł/QALY z perspektywy NFZ i 18 940 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Natomiast analiza minimalizacji kosztów (CMA) w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Lipancrea 16 000 w miejsce pankreatyn nierefundowanych 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 pankreatyny nierefundowane 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. Ze względu na wybrany komparator, który nie jest finansowany ze środków publicznych, refundacja Lipancrea 16 000 zawsze będzie generować dodatkowe koszty dla NFZ. W przypadku perspektywy pacjenta finansowanie ze środków publicznych leku Lipancrea 16 000 przełoży się na oszczędności wynoszące [redacted] zł w populacji pacjentów z EPI spowodowaną CP oraz [redacted] zł w dwóch pozostałych wskazaniach.

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, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 208,97 zł z perspektywy NFZ i 206,03zł z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Konkluzje z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że w przypadku analizy 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, 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%.

Natomiast wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że w przypadku CMA (populacja pacjentów z EPI spowodowaną CP, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową) 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).

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadtona niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- 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 zaczną stosować lek zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, które wskazują na dawkowanie w zakresie 25 000-50 000 j. Ph. Eur. lipazy na główny posiłek oraz połowę tej dawki na przekąskę. Przeciętna dzienna dawka, oszacowana 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 dawka dzienna pankreatyny to 136 000 j. Ph. Eur. lipazy);

- założenia dotyczące CUA nie są wystarczająco uzasadnione. Rozkład populacji pacjentów w dwóch stanach, w zależności od wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA): kontrolowanej EPI (CFA > 80%) i niekontrolowanej EPI (CFA ≤ 80%) przyjęto na podstawie publikacji Morawski 2012, opartej na opinii ekspertów klinicznych. Nie przedstawiono innych opracowań, które wskazywałby na funkcjonowanie podziału na kontrolowaną i niekontrolowaną EPI w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- w modelu wnioskodawcy (CUA – pacjenci z EPI spowodowaną CP) uwzględniono jedynie koszty leków (Lipancrea 16 000, pankreatyny nierefundowane) uznając, że pozostałe koszty są nieróżniące. Nie oszacowano pozostałych kosztów leczenia pacjentów oraz kosztów hospitalizacji, pomimo podkreślenia ich istotności w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy. Wnioskodawca wskazał, że zapisy w analizie problemu decyzyjnego odnoszą 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 przedłożonej analizie wrażliwości nie przetestowano wszystkich kluczowych parametrów, tj. dawkowania leku. Zarówno w badaniu uwzględnionym w analizie ekonomicznej (dot. efektów klinicznych) - Thorat 2012, jak i w wytycznych klinicznych, dawkowanie pankreatyny w analizowanej populacji jest znacznie wyższe niż zakresy przyjęte w analizie (w tym maksymalne wartości w analizie wrażliwości).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

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

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz perspektywy pacjenta. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, tj. koszty produktów leczniczych zawierających pankreatynę, w tym wnioskowanego produktu leczniczego Lipancrea 16 000.

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych GUS, danych epidemiologicznych, statystyk JGP oraz otrzymanych przez wnioskodawcę opinii ekspertów klinicznych.

Liczbę pacjentów, stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym określono na 4 702 osób w I roku refuncacji i 4 703 osób w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lipancrea 16 000 (pancreatinum) spowoduje z perspektywy NFZ 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 oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków z uwagi na przyjęte do obliczeń dawkowanie oraz brak uwzględnienia liczebności populacji pediatrycznej.

W analizie wrażliwości testowano parametry tj.: liczebność populacji docelowej, przejęcie udziałów w rynku oraz dawkowanie pankreatyny.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, przy uwzględnieniu wariantów, w których zmieniano tylko jeden parametr wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące 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 ±33% względem analizy podstawowej.

Ponadto należy zwrócić szczególną uwagę na scenariusz, w którym założono stosowanie dawki 80 000 j. lipazy dziennie, co w opinii 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).

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- 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 założono średnią dawkę na poziomie 75 000, jednak jest to dawkowanie zbliżone do minimalnej zalecanej dawki 25 000. 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;
- założenie dotyczące przejęcia 100% udziałów w rynku przez produkt leczniczy Lipancrea 16 000 względem leku Kreon 25 000 jest mało prawdopodobne. Biorąc po uwagę lata, w których Lipancrea 16 000 była refundowana jako odpowiednik Kreonu 25 000 we wskazaniach mukowiscydoza i resekcja trzustki, tj. 2012-2015, lek Kreon 25 000 (50 kapsułek) miał udziały w rynku na poziomie ok. 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 nierefundowanej części;
- odsetek pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki wymagających substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi określono jedynie na podstawie opinii dwóch ekspertów, co przekłada się na niepewność oszacowań wnioskodawcy. 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 wynika, że u pacjentów z nieresekcyjnym rakiem trzustki także występuje zwężenie dróg żółciowych. Biorąc powyższe pod uwagę populacja dla tego wskazania może być niedoszacowana;
- nie uwzględniono populacji pediatrycznej, co argumentowano brakiem danych dotyczących zachorowalności/chorobowości u dzieci. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej, liczba pacjentów pediatrycznych, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana po objęciu refundacją wynosi ok. 40 osób, co stanowi niewielki odsetek całkowitej populacji docelowej. Jednak zgodnie z wnioskiem refundacyjnym

populacja pacjentów nie została ograniczona do osób dorosłych, zatem pacjenci pediatryczni powinni zostać uwzględnieni w analizie wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, co miałoby 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.

Należy jednak zwrócić uwagę, że koszty realizacji powyższego rozwiązania mogłyby okazać się wyższe od uzyskiwanych oszczędności.

W opinii Agencji zaproponowana przez wnioskodawcę analiza racjonalizacyjna nie została prawidłowo przeprowadzona i nie spełnia warunku zapisanego w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Ponadto informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (art. 44 ustawy o refundacji), co podważa zasadność zaproponowanego rozwiązania.

W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono odnaleziono 9 rekomendacji postępowania klinicznego:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 – USA;
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2016 – Europa;
- Australasian Pancreatic Club (APC) 2015 – Australia;
- German Society of Gastroengerology, Digestive and Metabolic Diseases (GSGDMD) 2015 – Niemcy;
- Romanian Association for Pancreatic Pathology (APPR) 2015 – Rumunia;
- Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP) 2013 – Włochy;
- Spanish Pancreatic Club (SPC) 2013 – Hiszpania;
- Polski Klub Trzustkowy (PKT) 2011 – Polska;
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2006 – Europa.

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 osiągnie się 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.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatu Lipancrea 16 000 we wnioskowanych wskazaniach.

Natomiast odnaleziono rekomendacje refundacyjne dwóch instytucji dotyczące leku oryginalnego dla preparatu Lipancrea, tj. leku Creon:

- Francuskie Haute Autorité de Santé (HAS) 2016, 2012, 2010 i 2006 –pozytywne, 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. Wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (poziom refundacji 65%). W uzasadnieniu stwierdzono, że opiniowane leki są terapią zastępczą oraz pierwszą linią leczenia, mimo że należy pamiętać o istnieniu odpowiedników. Zgodnie z treścią rekmendacji stosunek korzyści do skutków ubocznych jest pozytywny;
- Australijskie Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) 2008 – pozytywna, dotycząca stosowania Creonu 40 000 w ramach substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi. Nie podano szczegółów dotyczących wskazania ani uzasadnienia.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.852.2017.4.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lipancrea 16 000, pancreatinum, kaps., 16 000 j. Ph. Eur. Lipazy, 60 kaps., EAN 5909990723164 w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 129/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Lipancrea 16 000 (pankreatyna) kod EAN: 5909990723164, we wskazaniu: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: przewlekłym zapaleniem trzustki; resekcją żołądka; zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 129/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Lipancrea 16 000 (pankreatyna) kod EAN: 5909990723164, we wskazaniu: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

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

2. 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 weryfikacyjnaNr: OT.4250.15.2017; data ukończenia: 26.10.2017 r.