



**Uchwała Rady Przejrzystości nr 203  
z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia  
stanowiska 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**

*Rada Przejrzystości uzupełnia stanowisko nr 2/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie zakwalifikowania leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 (pancreatinum) we wskazaniu: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki (PZT), jako świadczenia gwarantowanego poniższym uzasadnieniem.*

**Uzasadnienie**

*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 25000 i Kreon 40000 w przebiegu PZT jako świadczenia gwarantowanego, ale tylko w przypadkach potwierdzonej przez specjalistę gastroenterologa, zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosków o refundację dwóch produktów leczniczych:

- Kreon 25 000 (pancreatinum), 300 mg pankreatyny o aktywności : 25 000 j.Ph.Eur. lipazy, 18 000 j.Ph.Eur. amylazy, 1 000 j.Ph.Eur. proteazy, kapsułki dojelitowe , 50 sztuk;
- Kreon 40 000 (pancreatinum), 400 mg pankreatyny o aktywności : 40 000 j.Ph.Eur. lipazy, 25 000 j.Ph.Eur. amylazy, 1 600 j.Ph.Eur. proteazy, kapsułki dojelitowe, 50 sztuk.

Wnioski dotyczą umieszczenia ww. produktów leczniczych w Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte. Proponowane wskazanie: „Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki”. Poziom odpłatności – ryczałt.

**Problem zdrowotny**

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest przewlekłym procesem zapalnym powodującym postępujące, nieodwracalne zmiany w miększu (zanik, włóknienie) oraz stopniowy rozwój niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Rozpowszechnienie PZT szacuje się na 0,04-



5% populacji. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki prowadzi do upośledzenia wchłaniania, niedożywienia, ubytku masy ciała, wyniszczenia i w konsekwencji - przedwczesnego zgonu. Uciążliwe objawy ze strony przewodu pokarmowego (w tym biegunka tłuszczowa) i związana z chorobą niezdolność do pracy powodują obniżenie jakości życia chorego, istnieją również dane wskazujące na związek jakości życia ze stopniem odżywienia.

Podstawę leczenia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki w przebiegu PZT stanowi terapia substytucyjna – suplementacja enzymów trzustkowych, która ze względu na brak zdolności trzustki do samoistnej regeneracji, musi być prowadzona przez całe życie.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Produkt leczniczy Kreon 25 000 został dopuszczony do obrotu w Polsce w 2000 roku; produkt Kreon 40 000 – w 2009 r. Produkty lecznicze Kreon 25 000 i Kreon 40 000 zawierają pankreatynę wieprzową w postaci minimikrosfer, umieszczonych w otoczce dojelitowej, odpornej na działanie kwasu żołądkowego. W jelicie cienkim uwalniane są enzymy o działaniu lipolitycznym, amylolitycznym i proteolitycznym, które umożliwiają trawienie tłuszczów, skrobi i białek.

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.

Wskazania zarejestrowane, oprócz wskazań wnioskowanych i już objętych finansowaniem (w przypadku produktu Kreon 25 000), obejmują leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki związanej z innymi schorzeniami: po usunięciu żołądka, z rakiem trzustki, po zespoleniu żołądkowo-jelitowym, zwężeniem przewodu trzustkowego lub przewodu żółciowego wspólnego, zespołem Shwachmana-Diamonda, ostrym zapaleniem trzustki.

### **Alternatywne świadczenia**

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów klinicznych nie ma obecnie alternatywy dla leczenia substytucyjnego. Obecnie w Polsce żaden produkt zawierający enzymy trzustkowe nie jest finansowany w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki w przebiegu PZT. W wykazach leków refundowanych znajdują się produkty Kreon 25 000 i Lipancrea 16 000, jednak są one finansowane we wskazaniach: mukowiscydoza i stan po resekcji trzustki. Leczenie dla pacjentów z PZT jest więc pełnopłatne. Innym dostępnym na rynku preparatem (nieobjętym refundacją), zawierającym co najmniej 25 000 jednostek lipazy, jest Pangrol 25 000 (1 kaps. zawiera: 25 000 j. Ph. Eur. lipazy, 22 500 j. Ph. Eur. amylazy, 1 250 j. Ph. Eur. proteazy); dostępne są również inne preparaty zawierające mniejszą dawkę lipazy.

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną – przegląd systematyczny, w której jako komparatory dla wnioskowanych produktów leczniczych wskazano produkt leczniczy Lipancrea 16 000 oraz brak leczenia/placebo, jednak odnaleziono wyłącznie badania porównujące Kreon (Kreon 25 000, Kreon 40 000, Kreon w dawkach zbliżonych lub stanowiących wielokrotność dawek wnioskowanych) z placebo. Do przeglądu systematycznego włączono siedem badań klinicznych, z których trzy (SOLID 2011a, *Whitcomb 2010* i *Safdi 2006*) stanowiły próby kliniczne z randomizacją, w dwóch kolejnych publikacjach (SOLID 2011b oraz *Gubergrits 2011*) opisano przedłużenia prób SOLID 2011a i *Whitcomb 2010*, w których wszyscy pacjenci przyjmowali Kreon. Do analizy włączono również jedno badanie obserwacyjne (*Czako 2003*).

We wszystkich badaniach porównującym Kreon z placebo (SOLID 2011a, *Whitcomb 2010* i *Safdi 2006*) odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść Kreonu przy ocenie takich punktów końcowych jak: CFA (współczynnik absorpcji tłuszczu), CNA (współczynnik absorpcji azotu), zawartość tłuszczu/azotu w stolcu, masa stolca, częstość wypróżnień. Jedyny punkt który nie osiągnął nominalnej istotności statystycznej to oceniana w badaniu *Safdi 2006* jakość życia związana z objawami choroby wg. kwestionariusza CGIDS.

W badaniu przedłużonym (SOLID 2011b – okres obserwacji 323 dni) oceniano jakość życia wg. kwestionariusza SF-36. Wynik istotny statystycznie, na korzyść leczenia Kreonem, uzyskano w 6 na 10 podgrup pacjentów. Ponadto we włączonych przedłużeniach badań eksperymentalnych, u około 50%

pacjentów leczonych produktem Kreon odnotowano redukcję nasilenia objawów przewlekłego zapalenia trzustki: bólów brzucha, gazów jelitowych, nieprawidłowej konsystencji stolca. U osób przyjmujących Kreon, w stosunku do wartości wyjściowych, uległa redukcji częstość wypróżniania, wzrosła masa ciała i BMI.

Agencja zwróciła uwagę na następujące ograniczenia przedstawionych dowodów naukowych: małe populacje pacjentów w dostępnych badaniach eksperymentalnych (do kilkudziesięciu osób), krótkie okresy obserwacji, punkty końcowe w większości o niewielkim znaczeniu klinicznym (wyniki pośrednie – surogaty), brak publikacji wyników jednego z badań (SOLID 2011), pominięcie niektórych badań na etapie wyszukiwania lub włączenia do przedstawionej analizy.

W ramach wyszukiwania własnego Agencja zidentyfikowała 1 opublikowany przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją, oceniający skuteczność stosowania doustnych preparatów enzymów trzustkowych u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki (*Shafiq 2010 – Cochrane Review*; czas objęty wyszukiwaniem – do lutego 2009) – przegląd ten nie został uwzględniony w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę (został uznany za nieaktualny); ze względu na mniej restrykcyjne kryteria włączenia dotyczące prezentacji wyników uwzględniono w nim jednak więcej badań, niż w przeglądzie wnioskodawcy. Zgodnie z wnioskami autorów wspomnianego przeglądu, rola enzymów trzustkowych w leczeniu bólów brzucha, utraty masy ciała, biegunki tłuszczowej oraz w ograniczaniu zużycia środków przeciwbólowych i poprawie jakości życia pacjentów z PZT pozostaje niejednoznaczna; konieczne jest przeprowadzenie dobrych jakościowo badań, o odpowiedniej mocy statystycznej.

Jako dowody efektywności praktycznej stosowania wnioskowanych leków w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę wskazano jedno badanie obserwacyjne (*Czako 2003*), w którym oceniano jakość życia przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza EORTC QLQ-30, w okresie obserwacji wynoszącym 28 dni. Wśród pacjentów leczonych produktem Kreon, w obydwu podgrupach, stwierdzono statystycznie istotną poprawę jakości życia przy ocenie następujących parametrów: zwiększenie masy ciała, zmniejszenie częstości wypróżniania, zwiększenie aktywności zawodowej, zmniejszenie objawów ogólnych i chorobowych oraz bólu oraz jakości życia ogółem. Odnotowano również istotne zwiększenie obciążeń finansowych związanych z chorobą lub leczeniem.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie bezpieczeństwa opisano trzy badania porównujące stosowanie Kreonu z placebo w okresie 7-14 dni (SOLID 2011a, *Whitcomb 2010, Safdi 2006*) oraz trzy badania opisujące stosowanie Kreonu bez grupy porównawczej (*Halm 1999 – 28 dni, Gubertgrits 2011 – 182 dni, SOLID 2011b – 323 dni*).

W badaniach porównujących Kreon z placebo (SOLID 2011a, *Whitcomb 2010, Safdi 2006 – okres obserwacji 7-14 dni*) nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Tylko w jednym z trzech badań stwierdzono różnicę na niekorzyść Kreonu w porównaniu z placebo odnośnie częstości występowania zaburzeń przewodu pokarmowego.

W opisanych badaniach jednoramiennych (SOLID 2011b, *Gubertgrits 2011, Halm 1999*) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u 7,8% (*Gubertgrits 2011*) i 13,1% (SOLID 2011b) leczonych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia związane z układem pokarmowym - zaburzenia przewodu pokarmowego ogółem (*Gubertgrits 2011*), atoniczne zaburzenia przewodu pokarmowego i trawienia (SOLID 2011b) czy ból brzucha i ból w obrębie przewodu pokarmowego (SOLID 2011b).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (QALY), przy użyciu produktu leczniczego Kreon (Kreon 25 000 lub Kreon 40 000) zamiast nieleczenia, oszacowano na [REDAKTOWANE] – z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przytoczona wartość ICUR [REDAKTOWANE] progu opłacalności w wysokości 3xPKB *per capita*.

W ramach przeprowadzonej oceny raportu Agencja wskazała na liczne ograniczenia przedstawionej analizy ekonomicznej, między innymi brak pełnego opisu założeń przyjętych w modelu oraz brak uzasadnienia przyjętych zakresów zmienności parametrów, jak również brak oceny wiarygodności

danych wejściowych. Wskazano również na błędy w obliczeniach, użycie w obliczeniach nieprawidłowych wzorów i wprowadzenie do modelu nieprawidłowych rozkładów. Ograniczeniem potencjalnie zaniżającym wartość ICUR jest przyjęcie założenia o rzadkim stosowaniu (małym udziale w rynku) preparatu droższego (z dwóch wnioskowanych), w przeliczeniu na dawkę, tj. produktu Kreon 40 000. Nie przedstawiono odrębnych oszacowań wartości ICUR dla produktów Kreon 25 000 i Kreon 40 000.

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

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wpływu na system ochrony zdrowia inkrementalny koszt refundacji wnioskowanych produktów leczniczych oszacowano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] finansowania ze środków publicznych. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci) wskazują na możliwość wystąpienia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Liczebność populacji z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w ZTP oszacowano [REDAKTOWANE], na podstawie badania ankietowego. W przedstawionych szacunkach nie uwzględniono kosztów stosowania wnioskowanych produktów we wskazaniach innych niż wnioskowane.

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy, potencjalnie zaniżającym koszty refundacji wnioskowanych produktów, jest założenie o rzadkim stosowaniu (małym udziale w rynku) preparatu droższego (z dwóch wnioskowanych), w przeliczeniu na dawkę, tj. produktu Kreon 40 000.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczącej oceny świadczenia**

Agencja dokonała przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących stosowania suplementacji enzymów trzustki u pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w przebiegu PZT. Odnaleziono jeden dokument polski i 5 rekomendacji zagranicznych. W *Rekomendacjach Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego* (2011) zaleca się stosowanie preparatów enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych, zawierających wrażliwe na pH otoczenia mikrosfery, o wysokim stężeniu lipazy. Zalecana dawka minimalna wynosi 25 000 jednostek lipazy, podczas lub bezpośrednio po każdym posiłku. *Hepato-Pancreatico-Biliary Association of South Africa* i *the South African Gastroenterology Society* (2010) zaleca substytucję enzymów trzustkowych w postaci powlekanych kapsułek dojelitowych, w dawce 25 000 jednostek lipazy do posiłków i 10 000 – 25 000 jednostek lipazy do przekąsek. W *Australasian treatment guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency* (2010) zaleca się suplementację w dawce 25 000 – 50 000 jednostek lipazy na posiłek - jako leczenie pierwszej linii. W wytycznych *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (2006), dotyczących żywienia dojelitowego, wskazano, że ponad 80% pacjentów z PZT może być odpowiednio leczonych za pomocą pożywienia zwykłego, wspomaganego enzymami trzustkowymi.

Wytyczne NICE (2010) i *Italian Association for the Study of the Pancreas* (2010) dotyczyły stosowania suplementów enzymatycznych u osób z PZT o podłożu alkoholowym. W tej populacji NICE zaleca stosowanie suplementów enzymatycznych osobom, u których występują biegunka (stolce tłuszczowe) lub niedożywienie związane z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, natomiast negatywnie rekomendowano stosowanie tych środków u osób, u których jedynym objawem schorzenia jest ból. IASP zaleca suplementację enzymami trzustkowymi przy użyciu preparatów o wysokiej dawce lipazy, w postaci powlekanych kapsułek z minimikrosferami 25 000 – 40 000 lipazy, najlepiej w trakcie lub tuż po każdym posiłku.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące finansowania produktów Kreon ze środków publicznych – obie zostały wydane przez francuską agencję HAS (2006 i 2010). W 2006 roku rekomendowano finansowanie opiniowanych produktów (Kreon 12 000 i Kreon 25 000) na poziomie 65%, tylko w określonych wskazaniach, w tym u dorosłych i dzieci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną udokumentowanym przewlekłym zapaleniem trzustki (w tym zwapnienia w obrębie trzustki) i zawartością tłuszczu w stolcu przekraczającą 6g/24h. W uzasadnieniu zwrócono uwagę, że zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki jest poważnym schorzeniem i może stanowić zagrożenie dla życia; opiniowane leki stosowane są w pierwszej linii leczenia, jednak istnieją dla nich alternatywy (wymieniono produkty Eurobiol 12 500, Eurobiol 25 000, Lcrease); stosunek

skuteczności do działań niepożądanych określono jako korzystny. W 2010 roku HAS pozytywnie rekomendował utrzymanie refundacji preparatów Kreon (w tych samych wskazaniach, których dotyczyła rekomendacja z 2006 roku). W uzasadnieniu podtrzymano argumenty z 2006 roku, zwrócono również uwagę na 2 nowe badania dotyczące skuteczności stosowania opiniowanych produktów w populacji z mukowiscydozą.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
.....  
[Redacted signature block]

**Tryb wydania opinii**

Uzasadnienie dodano na prośbę Ministra Zdrowia z dnia 23.05.2012 r., w trybie uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia.