



**Uchwała nr 11/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.
sprawie finansowania ze środków publicznych
pankreatyny (Kreon 25000®)
w leczeniu przewlekłego zapalenia trzustki**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie pankreatyny (Kreon 25000®) w przewlekłej niewydolności trzustki oraz nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania Kreonu 25000® w zaburzeniach wchłaniania po resekcji trzustki z uwagi na nieprzedstawienie przez wnioskodawcę analiz dotyczących skuteczności leku w tym wskazaniu.

Uzasadnienie rekomendacji

Wykazano skuteczność pankreatyny u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki w odniesieniu do zróżnicowanych punktów końcowych, przy czym nie ma danych wskazujących na różnice skuteczności poszczególnych preparatów stosowanych w takich samych dawkach. Nie przedstawiono analiz wskazujących na skuteczność wnioskowanego preparatu w wyróżnionych przez wnioskodawcę wskazaniach, wobec czego nie ma podstaw do jego finansowania.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.01.2008r, wystosowane na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie trzustki jest postępującą chorobą zapalną trzustki charakteryzującą się nieodwracalnymi zmianami morfologicznymi powodującymi ból i/lub trwałą utratę funkcji tego narządu [1]. Do przewlekłego zapalenia trzustki dochodzi w wyniku uszkodzenia trzustki i przyległych tkanek przez enzymy trawienne, którego przyczyną jest nadużywanie alkoholu (ok. 70%). Przewlekła postać choroby może być również spowodowana jednym ostrym atakiem zapalenia trzustki, zwłaszcza, jeżeli doszło do uszkodzenia przewodów trzustkowych. Wśród głównych przyczyn choroby wymienia się również zablokowanie lub zwężenie przewodów trzustkowych z powodu urazu lub wytworzenia pseudocyst i przyczyny genetyczne, zaś w części przypadków przyczyny choroby nie są znane (forma idiopatyczna choroby).

Większość pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki odczuwa ból brzucha, który często nasila się po posiłkach i promieniuje do kręgosłupa. Wśród innych objawów choroby wymienia się nudności, wymioty, utratę masy ciała i stolce tłuszczowe [2].

W Europie zapadalność na przewlekłe zapalenie trzustki szacuje się na 4-12% na 100000 mieszkańców na rok. W Polsce w latach 1983-1996 rozpoznanie tej choroby wzrosło z 3 do 11/100000 mieszkańców na rok [3]. Liczbę pacjentów z ciężką postacią przewlekłego

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

zapalenia trzustki, z niewydolnością egzokrynną szacuje się na około 8000 – 10000 osób, zaś liczbę osób po operacjach resekcyjnych trzustki (całkowitych pankreatektomiach i resekcjach częściowych) szacuje się na 2000 -3000 osób [4].

Obecna, standardowa terapia

W upośledzeniu czynności egzokrynniej trzustki, niezależnie od przyczyny (przewlekłe zapalenie, stan po całkowitej lub częściowej resekcji, mukowiscydoza) stosuje się suplementację enzymów trzustkowych pankreatyną. Dostępne są preparaty Kreon 25000 j, Panzytrat 25000 j i Lipancrea 16000 j refundowane w wysokich dawkach we wskazaniu mukowiscydoza.

Proponowana terapia

Substancją czynną preparatu Kreon® jest pankreatyna, otrzymywana z trzustki wieprzowej, zawierająca enzymy trawienne lipazę (hydrolizującą tłuszcze), amylazę (hydrolizującą skrobię) i proteazy (hydrolizujące białka). Zawarte w pankreatynie enzymy działają w środowisku jelita cienkiego. Kapsułka zawiera pankreatynę w postaci peletek pokrytych otoczką, która umożliwia doprowadzenie enzymów do jelita cienkiego, gdzie zastępuje działanie endogennych enzymów trzustkowych.

Skuteczność proponowanej terapii

Na podstawie badań odnalezionych przez AOTM i materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę można ocenić wyniki dla poniższych istotnych klinicznie punktów końcowych:

1. poprawa kliniczna:
 - metaanaliza 4 badań (różne definicje punktów końcowych): OR=2,15 (95% CI: 1,26 do 3,66), NNT=6 (4 do 17);
 - van Hoozen (wzrost masy ciała powyżej 3,6 kg): OR_{Peto}=12,18 (95% CI: 1,36 do 109,00); NNT=2 (95% CI: 2 do 13);
2. zmniejszenie nasilenia bólu:
 - Isaakson 1983 (1 tydz.): OR=31,88 (95% CI: 4,17 do 348,22);
 - Mössner 1992 (4 tyg): OR=1,93 (95% CI: 0,75 do 4,96);
3. długotrwałe ataki bólu:
 - Malesci 1995 (16 tyg): OR=1,75 (95% CI: 0,45 do 6,93),
4. przyjmowanie leków przeciwbólowych:
 - Malesci 1995 (16 tyg): OR=2,83 (95% CI: 0,65 do 13,19);
5. pogorszenie stanu klinicznego:
 - Larvin 1991 (4 tyg.; brak definicji punktu końcowego): OR=0,58 (95% CI: 0,20 do 1,60);
6. dobry lub doskonały wynik leczenia w ocenie pacjenta:
 - Paris 1993 (okres obserwacji 7 dni): OR=2,86 (95% CI: 0,81 do 10,47);
7. dobry lub doskonały wynik leczenia w ocenie lekarza:
 - Paris 1993 (okres obserwacji 7 dni): OR=5,52 (95% CI: 1,57 do 20,16), NNT=3 (95% CI: 2 do 8);

Bezpieczeństwo terapii

W analizie wnioskodawcy na temat bezpieczeństwa pankreatyny wnioskowano na podstawie jednego badania RCT, o 2–tygodniowym okresie obserwacji, przeprowadzonego na grupie 27 pacjentów (*Safdi 2006*). W oparciu o powyższe badanie nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w częstości występowania następujących działań niepożądanych: bóle brzucha, przypadkowy uraz, osłabienie, bóle pleców, bóle karku, ból, zmiany w układzie pokarmowym,

anoreksja, żółtaczka cholestatyczna (zastojowa), mdłości, zaburzenia wydalania, zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym, bóle mięśniowe, złamania, zmiany w układzie nerwowym, drżenie, zmiany w układzie oddechowym, zapalenie oskrzeli, zmiany na skórze i przydatkach skóry, choroby skóry, zmiany w układzie moczowo-płciowym i marskość nerki. Szansa wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w grupie z pankreatyną stanowiła 54% szansy w grupie placebo; OR= 0,54 (95% CI: 0,07; 3,84), a wynik nie był istotny statystycznie.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

W analizie wnioskodawcy wyliczono, że zastępując placebo Kreonem 25000, zyskanie dodatkowego przypadku poprawy klinicznej w 14-tygodniowym okresie leczenia kosztuje z perspektywy płatnika (NFZ oraz pacjent) ■■■ zł. Jednakże z uwagi na jest zbyt krótki horyzont czasowy, a także różne definicje „poprawy klinicznej” w badaniach włączonych do analizy skuteczności klinicznej, wyliczenia te są niepewne.

Pomimo, iż populację badaną stanowią pacjenci z przewlekłym zapaleniem trzustki, wnioskodawca wyróżnił dwie populacje: pacjentów z ciężką postacią przewlekłego zapalenia trzustki oraz pacjentów po operacjach resekcyjnych trzustki (całkowite i częściowe wycięcie trzustki), których liczby nie oszacowano.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy nie dokonano oceny wpływu wnioskowanej technologii medycznej na budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po wprowadzeniu technologii. Nie wskazano populacji, która prawdopodobnie będzie korzystała z omawianej technologii, a także nie określono, jakie pozytywne i negatywne skutki może to dla niej oznaczać.

W przypadku leczenia populacji 17597 dorosłych chorych na przewlekłe zapalenie trzustki pankreatyną refundowaną za odpłatnością ryczałtową, z 30% i 50% odpłatnością pacjenta roczny koszt płatnika publicznego wyniosłby odpowiednio 34,5, 26, 18,6 mln zł (w tym wydatki na refundację preparatu Kreon 25000 stanowiłyby odpowiednio ok. ■■■, ■■■, ■■■ mln zł).

Piśmiennictwo

1. Etemad B, Whitcomb DC; „Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments”; Gastroenterology 2001; 120:682-707;
2. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC); <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/pancreatitis/index.htm> [27.02.2008r]
3. Insytut Acrana; „Porównawcza analiza efektywności klinicznej i kosztowej preparatów suplementujących enzymy trzustkowe w przewlekłej niewydolności trzustki”; Kraków 2006;
4. Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska; “Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii w sprawie refundacji preparatów pankreatyny”; Warszawa, dnia 11.04.2006r.